

Gasztrointestinalis genetikai újdonságok

Összefoglalás

Az elmúlt évben megjelent cikkek nagyobbik részében kiterjedt genotípus-fenotípus analízist végeztek a szerzők, a genetikai hibák klinikummal való kapcsolatának mind pontosabb vizsgálatára törekedtek. Ez igaz volt az árcsökkenés miatt egyre elterjedtebben és egyre nagyobb esetszámon génchip technikával végzett tanulmányokra is. Ugyanígy érzékelhető volt a kínai tanulmányok egyre nagyobb térhódítása. Az IBD genetikai hátterének kutatása kezd jelentőségéből veszíteni, a tanulmányok egyre inkább a részleteket vizsgálják, további új, jelentős géneket nem azonosítottak. A génterápiás lehetőségekkel, az alkalmazott vektorokkal és a bejuttatás módjával több munkacsoport foglalkozott. Az egy-két évvel ezelőtt áttörő újdonságként berobbant RNS interferencián alapuló lehetőségeknek a vizsgálatával foglalkozott sok közlemény és több kiváló összefoglaló^{1,2} is.

Nyelőcső

Amerikai szerzők^{3*} normál, Barrett nyelőcső és Barrett adenocarcinomas szövetmintákat vizsgáltak a genom kb. 2/3-át reprezentáló génchip segítségével. A végső tesztelésre kiválasztott 214 gén segítségével a három szövettípus biztonsággal elkülöníthető volt. Főként az epidermális differenciációban fontos gének downregulációját észlelték. További 21 gént azonosítottak, amelyek inkább a Barrett nyálkahártya progressziójával voltak kapcsolatban, így ezek gátlása értékes farmakoprevenációs lehetőséget jelenthet.

A patomechanizmus pontosabb megértése szempontjából is fontos brazil szerzők^{4*} szintén a Barrett adenocarcinoma- normál nyelőcső, normál-gyomor-intestinális metaplázia-gyomor adenocarcinoma génexpressziós profilját vizsgálták génchip (4,800 cDNS) segítségével összesen 71 szövetmintán. Érdekes (vagy nem meglepő) módon a Barrett adenocarcinoma minták expressziós profilja a gyomor intestinalis metaplasiaival mutatott szoros kapcsolatot, még a Barrett nyelőcsőnél is szorosabb volt az egyezés.

Kínai szerzők⁵ kísérletesen létrehozott reflux betegségben és Barrett nyelőcsőben vizsgálták meg a génexpressziós profil változását egy 4,096 EST-t tartalmazó chip segítségével. Összesen 232 gén expressziójában észleltek legalább 3x-os különbséget (90 up- és 142 down reguláció) Barrett nyelőcső esetén a kontroll mintákhoz képest. A reflux oesophagitis minták és a Barrett nyelőcső expressziós mintázata 356 EST esetén különbözött.

Érdekes és talán fontos megfigyelés, hogy amerikai szerzők genetikai különbségekről adtak számot refluxos betegekben Barrett metapláziával és anélkül⁶. Különbséget találtak a sejtreparációs mechanizmusokban fontos erk1/2 expresszió fokozódásában savexpozíciót követően. Míg refluxos betegekben az erk expresszió mintegy tízszeresére fokozódott Barrett-es betegekben a fokozódás elmaradt.

A különböző rákokban gyakran hipermetilációt mutató, a wnt utat gátló szekretált fizzle-related protein (SFRP) 1, 4 és 5 gyakori hipermetilációja mutatható ki már a Barrett metapláziás illetve az adenocarcinomás mintákban (normál: 0-13%, Barrett: 73-89%, adenocarcinoma: 73-93%)⁷. A gén hipermetilációja az eredmények alapján korai eltérés.

Korábban inkább colorectális daganatokban vizsgálták a cyclin D1 G870A polimorfizmus szerepét. Az észak-amerikai területen a colorectális carcinoma rizikóját is fokozó AA genotípus kapcsolatban állt mind a reflux betegség (OR: 2,83), a Barrett nyelőcső (OR: 3,69), mind a nyelőcső adenocarcinoma rizikójával (OR:5,99) egy kanadai tanulmányban⁸.

Lewis és Smith⁹ metaanalízisben vizsgálták a nyelőcső carcinoma (SCC) és az aldehid dehidrogenáz (ALDH) gén kapcsolatát: a 2*2 homozigótákban a rák rizikója mintegy harmadára csökkent (OR: 0,36), míg heterozigóta genotípus esetén 3,19x-esére nőtt (ALDH 1*2). A rizikót részben valószínűleg az is csökkentette, hogy a protektív genotípusú egyén alkoholtoleranciája kisebb.

Hu és mtsai^{10*} az SCC genetikai hátterét vizsgálták egy egyszerre 11,555 SNP-et detektáló chip segítségével 50 tumoros és 50 kontroll mintán. 37 recesszív, 48 domináns penetranciát mutató SNP-t azonosítottak, illetve további 53 SNP volt kapcsolatba hozható a rákrizikóval. Az egyes géncsoportok segítségével a diagnosztikus pontosság, szenzitivitás és specificitás is 92-96% százalék körül mozgott.

Kínai szerzők¹¹ 1026 SCC-s betegben vizsgálták meg a COX2 gén szekvenálással azonosított különböző polimorfizmusainak a szerepét. A -1195AA és a -765CC genotípus fokozott rákrizikóval volt kapcsolatban (OR: 1,72 és 2,24).

Holland szerzők¹² Barrett adenocarcinoma modellben vizsgálták adenovírus alapú génterápia hatékonyságát. In vitro kedvező hatás ellenére, állatkísérletben az eredmények egyelőre szerények.

Gyomor és vékonybél

Gyomorrák

Kínaiszerzők^{13*} gyomorrákok (n=60), precancerosus elváltozások (n=60) és normál gyomornyálkahártya (n=30) génexpressziós profilját vizsgálták egy 8,464 EST-t tartalmazó chip segítségével. 412 gén expressziója különbözött. 216 gén expressziója a tumoros, 85 gén expressziója a precancerosus, míg 88 gén expressziója a normál nyálkahártyában volt magasabb. 15 gén a metastatizálással, míg 8 a korai gyomorrákkal mutatott kapcsolatot. A szerzők adataik alapján számítógépes szoftvert szerkesztettek, mely a génexpressziós profil alapján a kiválasztott 412 gén expressziója alapján segíthet az egyes gyomorlúziók pontosabb diagnózisában.

Japán szerzők¹⁴ a gyomorrákok és metastatizáló gyomorrákok génexpressziós profilját vizsgálták 21 mintán egy 12,000 EST-t és gént tartalmazó chip segítségével. Összesen 25 gén legalább 4x-es upregulációját és 2 gén downregulációját mutatták a tumorszövetekben. A CEA és a maspin gén expressziója jó korrelációt mutatott a nyirokcsomó metastasisok valószínűségével.

Yu és mtsai^{15*} gyomorrákokban és vizsgálták az expressziós profil változását egy 18.000 gént tartalmazó chip segítségével. 776 gén expressziója változott legalább 2x-esen (530 up- és 236 downregulált) 5 gyomortumoros minta vizsgálata során. Ennél is izgalmasabb, hogy a szerzők által precancerosusnak nevezett nyálkahártyában 64 gén expressziójában észleltek legalább 4x-es változást (50 up- és 14 downexpresszió).

A gyomor és vastagbélrákokkal kapcsolatos génchip eredményeket foglalták össze angol review formájában budapesti szerzők¹⁶. Az összefoglalóban, az irodalomban közölt chip eredmények, a génexpressziókban talált eltérések, a különböző expressziójú gének funkciója igen részletesen ismertetésre kerül.

Korábban több tanulmány vizsgálata az IL-1 polimorfizmusok és a gyomor adenocarcinoma kapcsolatát elsősorban kaukázusi betegekben. Az elmúlt évben ismét több vizsgálatot publikáltak. Olasz szerzők¹⁷ adatai alapján az IL-1RN*2 allél (OR: 1,49) illetve az IL1-RN*2/IL-1B*31T (OR: 2,23) haplotípus fokozta a gyomorrák rizikóját. Egy mexikói vizsgálatban¹⁸ is hasonló eredményre jutottak (OR_{IL-1RN}: 1,93), bár itt az IL-1B*31T allélje nem járt fokozott rákrizikóval a non-cardia tumorok szempontjából. A kapcsolat azonban jelentősen szorosabb volt a cagA pozitív H. pylori fertőzéssel (OR 11,89).

Japán szerzők¹⁹ az IL-1B, IL-1RN és az IL-8 promoter polimorfizmus és a gyomorrák kapcsolatát vizsgálták 396 tumoros betegben. Ebben a populációban csak az IL-8 -251 AA genotípusa mutatott kapcsolatot az atrophias gastritissel és a gyomorrákkal (OR: 2,35 ill 2,22). Ez utóbbi genotípus a proximális lokalizációval (OR: 3,66), differenciálatlan szövettannal (OR: 2,7) mutatott kapcsolatot, de a nyirokcsomó- és májmetastasis rizikóját is fokozta (OR: 2,5 ill. 5,63). Egy másik japán tanulmányban²⁰ szintén ugyanez a -251A allél volt kapcsolatban a *Helicobacter pylori* asszociált nem-cardia gyomorrák (OR: 2,01) és a gyomorfekély (OR: 2,07) rizikójával.

Ezzel ellentétesen egy másik ázsiai populációban, egy koreai tanulmányban²¹ az IL-1B 31T alléje mind az intestinalis (OR: 2,2), mind a diffúz típusú gyomorrákkal kapcsolatban volt (OR: 3,4) *Helicobacter* pozitív betegekben.

Évek óta egyre kevesebb tanulmány foglalkozik a HLA kapcsolatokkal. Kínai szerzők²² 48 I osztályba tartozó és 19 II osztályba tartozó HLA variánst vizsgálták meg. A Cw*03 és DRB1*01 allélek a gyomorrákkal volt kapcsolatban (OR: 1,95 és 4,39).

Német szerzők a TLR4 Asp299Gly ritkább (4,6% vs 11,2%, OR: 0,37) és a TNFa 857T allél gyakoribb (15,1% vs 9,1%, OR: 1,8) előfordulásáról számoltak be MALT lymphomás betegekben *H.pylori* fertőzött és kontroll személyekhez képest^{23, 24}.

A vékonybél carcinoidok genetikai hátterét vizsgálták amerikai szerzők²⁵. Eredményeik alapján sem TGFB2R mutáció, sem MSI nem fordult elő a vizsgált 14 mintában. Igaz ugyan, hogy immunhisztokémiai vizsgálat során a TGFB2R expressziója a metastasist mutató esetekben csökkent.

Japán szerzők²⁶ arról számoltak be, hogy adenovírusal bejuttatott IGF-I receptor blokáddal (IGF-If/482st) növelni lehetett gyomorrák sejtek kemo- és radioszenzitivitását in vitro és in vivo. A génterápia az 5-FU-val azonos mértékben lassította a tumorok progresszióját, additív hatásuk is megfigyelhető volt. A medián túlélés csak génterápia hatására is 39-ről 60 napra nőtt 5 napos kezelést követően.

Kínai szerzők²⁷ arról számoltak be, hogy antiszenz HSP70 oligonukleotid segítségével sikeresen gátolható volt a sejtnövekedés gyomor carcinoma sejtvonalakban. A kezelés apoptózis indukáló hatású volt.

Nem tumoros betegségek

Hunt és mtsai²⁸ vizsgálatában a CTLA4 genotípusok kapcsolatát vizsgálták a coeliakiával. A 1822T allél (OR: 1,24) és a CT60 G allél (OR: 0,84) illetve a gyakori B+I haplotípus (OR: 1,41) mutatott kapcsolatot a betegséggel 340 beteg vizsgálata során, a korábban azonosított +49G allél nem.

Olasz szerzők²⁹ TNFa, IFNg és IL-10 polimorfizmusok kapcsolatát vizsgálták a coeliakiával, 110 betegben és 220 kontroll egyénben. A TNFa -308A (OR 1,72) illetve az IFNg +874T (OR: 3,02) allélok mutattak kapcsolatot a coeliakia rizikójával.

A *Helicobacter* eradikáció sikerességét befolyásoló genetikai tényezőket vizsgálták japán szerzők³⁰. A CYP2C19 gyors metabolizáló genotípusa esetén az eradikáció sikeressége lényegesen kisebb volt PPI-AMO-CLA protokoll esetén (gyors: 57,8% vs. intermediér: 88,2% vs lassú: 92,3%). A *H.pylori* 23s RNS A2142G vagy A2143G mutációja az eradikáció sikerességét szintén rontotta (48,3% vs 87,3%).

Japán adatok³¹ alapján az IL1-b 511TT genotípusa a reflux betegséggel volt kapcsolatban (31,3% vs 15,3%, OR 4,0), de a gyomorrák rizikóval nem összesen 137 beteg és 96 kontroll egyén vizsgálata során.

Colon

Colon carcinoma

Burt és Neklason³² a Gastroenterology hasábjain kitűnő összefoglalóban ismertetik a hereditár colorectális carcinomákkal kapcsolatos genetikai ismereteket és a genetikai tesztelés jelentőségét.

A néhány éve felfedezett MYH gén szerepét vizsgálták ausztrál szerzők^{33*} kimutatott APC germline mutációval rendelkező (n=120) és nem rendelkező (n=62) familiaris adenomatous polyposis (FAP) betegekben. Az APC mutáció nélküli betegek 16%-ában tudtak MYH homozigóta mutációt kimutatni, a leggyakoribb eltérés az Y165C és a G382D volt. APC mutációval együtt csupán 3 betegben volt kimutatható a MYH valamely varián allélja, így APC mutációval rendelkező betegekben a MYH nem bír fenotípus modifikációs hatással.

Az elmúlt évek egyik kiemelkedő eredménye volt a mismatch repair (MMR) génmutációk és a hereditár non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) szindróma kapcsolatának megismerése. 2005-ben amerikai szerzők^{34*} a genetikai tesztelés rutinszerű használatának eredményeiről számoltak be. A szerzők összesen 1066 (1581 betegből) tumort teszteltek. A tumorok 19,5%-a volt mikroszatellita instabil (MSI), 23 betegben (2,2%) tudtak génmutációt azonosítani. Az érintett családokban azonban a genetikai tesztelés azonban a mutáció ismeretében 52/117 esetben bizonyított Lynch szindrómát. A szerzők következtetései alapján olyan a rutinszerű genetikai tesztelés javasolt, családokban/betegekben segített a diagnózis felállításában, akikben a családfa analízis alapján a diagnózis nem volt felállítható. A 2,2%-os szenzitivitás a rutinszerű tesztelés javaslatát legalább is megkérdőjelezi – a referáló megjegyzése.

Szintén a HNPCC-vel kapcsolatos megfigyelés, hogy fiatal egyének adenomáiban nem lehetett MSI-t kimutatni. Így az adenomák tesztelése nem alkalmas a HNPCC gyanújának felvetésére^{35*}.

Német szerzők^{36*} 1721 bizonyítottan HNPCC-s család genetikai tesztelésének az eredményéről számoltak be. 1377 tumorban tesztelték az MSI statust, az Amsterdam kritériumokat teljesítő esetekben a tumorok 72%-a volt MSI-high. MSH2 és MLH1 mutáció a tesztelt 454 MSI-H tumoros beteg 56%-ában (134 ill 118 beteg) volt kimutatható. A genetikai tesztelés nehézséget jól mutatja, hogy 160 további mutációt (köztük 86 új mutációt) azonosítottak. Két mutáció (MSH2 c.942+3A>T és MLH1 c.1489_1490insC) azonban a tesztelt betegek 11% illetve 18%-ában kimutatható volt így ezek tesztelése, legalább is a német betegekben költség hatékony.

További érdekes megfigyelés, hogy egy amerikai tanulmányban^{37*} 365 HNPCC-s beteg tesztelése során a 153 kimutatott mutációból hMLH1 esetén 17,9% (12/67), hMSH2 esetén 45,3% (39/86) nagy genomikus eltérés volt. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a mutációk tesztelésén túl a nagy genetikai eltérések tesztelése is fontos lehet HNPCC gyanúja esetén.

Ausztrál szerzők³⁸ korábbi adatokat megerősítve arról számoltak be, hogy a mismatch repair gének (MLH1) metilációja a mutációhoz hasonló klinikai jelentőséggel és fenotípussal bír.

Örvendetes, hogy az elmúlt magyar közlésről is beszámolhatunk³⁹. A hMSH2 gén eddig nem ismert, korai terminációval járó W764X mutációját mutatták ki egy HNPCCs családban szegedi szerzők. A génmeghatározás nemzetközi kooperáció keretében történt.

Olasz szerzők a korai indulású (<45 év) CRC-k genetikai jellegzetességeit vizsgálták⁴⁰. Az APC, b-catenin, p53, MLH1, MSH2, MSH6 expressziója mellett vizsgálták az MSI statust és az MMR gének gyakori mutációit szekvenálással. A 71 vizsgált eset 19,7%-a mutatott MSI-t, míg a többi 57 esetben valamelyik előbb említett gén expressziójának az eltérése volt kimutatható. A szerzők következtetése szerint a fő mechanizmus tehát fiatal betegekben is a kromoszómális instabilitás (CIN). Érdekességgént megjegyezzük, hogy az MSI-t mutató betegek felében HNPCC volt a végső diagnózis, mutatva, hogy

fiatal életkorban az MSI jó indikátora a HNPCC-nek, nem úgy mint idősebb, nem válogatott esetekben (lásd 6-es hivatkozás).

Az egyik legfrissebb közleményben, német szerzők^{41*} felvetik annak a lehetőségét, hogy a HNPCC nem egységes entitás. A betegek genetikai alapon különböző prognózisú klinikai csoportokra oszthatók: a kimutatott hMLH1 és hMSH2 mutációval rendelkező betegekben a betegség korábbi életkorban indult szemben az Amszterdam kritériumok szempontjából pozitív családokkal kimutatott mutáció nélkül (41 vs. 55 év), magasabb volt a jobboldali tumorok aránya (68% vs. 14%) és a szinkron/metakron ill. extracolonikus tumorok aránya.

Klinikai szempontból fontos, hogy német szerzők⁴² felvetették adataik alapján a genetikai anticipáció lehetőségét is HNPCC-s betegekben (ezen jelen esetben nem az egymás utáni generációkat kell érteni, hanem a különböző naptári évben(évtizedben) diagnosztizált családok közti különbséget).

Alhopuro és mtsai⁴³ a Peutz-Jeghers szindróma (PJS) kialakulásában fontos LKB-1 génnel interakcióba lépő fehérjét kódoló (BRG1, STRADa és MO25a) gének mutációit vizsgálták PJS-es betegekben. A 27 LKB-1 mutációra negatív PJS-es beteg egyikében sem tudtak kimutatni mutációt az előbbi génekben.

Az aberráns cripta fókuszok (ACF) feltételezett preneoplasztikus léziók, amelyek patológiai szempontból a hiperplasztikus és a diszplastikus állapot közötti átmenetet képviselik. Korábbi adatok szerint, amennyiben az ACF-ben APC mutáció mutatható ki a CRC kialakulásának esélye egyértelműen fokozott. Luo és mtsai⁴⁴ különböző gének metilációját vizsgálták ACF-ben és ugyanabból a betegből származó CRC-s mintákban. Az eredmények alapján bizonyos gének metilációja már gyakran kimutatható ACF-ben is (CRBP1, MINT31, CDH13: 54% vs CRC 68%), így felmerül ezek szerepe a CRC patogenezisében.

A b-catenin szerepe jól ismert a CRC patogenezisében. Amerikai szerzők⁴⁵ új lehetséges mechanizmusról számoltak be. A b-catenin akkumuláció ugyanis a p53-tól független módon tudta rezisztenssé tenni a CRC tumorsejteket az NO-által kiváltott apoptózisra. Colitis esetén, az etiológiától függetlenül, fokozódik az NO produkció – a referáló megjegyzése.

Korábbi adatok szerint az Ashkenázi populációban a CRC rizikóját fokozó APC I1307K és E1317Q polimorfizmusok előfordulását vizsgálták izraeli szerzők⁴⁶. Adataik szerint az I1307K variáns allél a CRC rizikóját mérsékelten fokozta (OR: 2,24), míg az E1317Q variáns allél a betegekben a kontrollhoz hasonló arányban volt kimutatható (1%). Egy másik vizsgálat⁴⁷ hasonló következtetésre jutott, a szerzők itt felvetették a génpolimorfizmus és a dohányzás egymást erősítő szerepét is.

Az APC gén Asp1822Val és Gly2502Ser polimorfizmusai a Nurses' Health Study és a Physicians' Health Study kohortjai alapján szintén nem fokozták a CRC illetve colorectális adenoma rizikóját⁴⁸.

Újabb adatok alapján úgy tűnik, hogy a mikroszatellita instabilitás (MSI) is relatív fogalom. MSI valamilyen mértékben a CRC-k nagyobbik részében kimutatható. Érdekes különbséget tenni a rövid (<6bp) és hosszú (≥8bp) MSI között, míg előbbieket gyakrabban fordultak elő p53 mutációval együtt, utóbbiakban a p53 mutáció nem fordul elő^{49*}.

A sokat vizsgált metilén-tetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) polimorfizmusok szerepe ugyanakkor ellentmondásos. Egy nemrégiben megjelent metaanalízis⁵⁰ szerint az eredeti enzimaktivitás 30%-ával rendelkező 677TT genotípus a CRC esélyét csökkentette (OR:0,82), bár a tanulmányok egy részében ez csak tendenciaszerűen volt kimutatható. Hasonló eredményt közöltek amerikai szerzők is 822 multiethnikus CRC beteg vizsgálata során (OR: 0,77)⁵¹.

Szintén nem új, hogy német szerzők arról számoltak be, hogy a tumorban mért magas timidilát szintáz aktivitás gyorsabb progresszióval illetve gyakoribb rekurrenciával voltak kapcsolatban CRC-s betegekben⁵².

Taiwani szerzők⁵³ arról számoltak be, hogy az UGT1A7 (OR*1*3 genotípus illetve *3 allél: 1,97 illetve 1,91) és 1A1 variáns allélek (OR-211 variáns allél: 2,03) fokozott CRC rizikóval volt kapcsolatban 268 beteg vizsgálata során. A variáns allélek a metastasis valószínűségét is fokozták (OR: 4,90 ill. 4,89).

Génchip vizsgálatokról is számos munkacsoport beszámolt. Igen érdekes megfigyelés az is, hogy a lokalizáció (bal- és jobboldali CRC-k) szerint is különbözik a génexpressziós profil, azaz a jellegzetes genetikai eltérések és a rákok klinikai viselkedése, prognózisa a lokalizáció szerint is eltér^{54, 55*}. Az utóbbi német tanulmányban 118 illetve 186 gén expressziója különbözött a normál nyálkahártyától jobb illetve bal oldali CRC-kben. Oldalspecifikus különbségeket is kimutattak, pl. bal oldali tumorokban magasabb volt a COX2 expresszió, míg alacsonyabb a keratinin 8, 19, 20 és carbon anhidráz expressziója. Szintén a klinikai adatok és a génexpresszió kapcsolatát vizsgálták taiwani szerzők⁵⁶. Több jellegzetes gén-klinikum (pl. életkor: GRO-1, GPX2: tumor differenciáltság, HNRPA1: jobb oldali lokalizáció) kapcsolatot azonosítottak. Az adatok megerősítése azonban még várat magára.

Német szerzők⁵⁷ különböző stádiumú CRC-k génexpressziós profilját vizsgálta génchip segítségével. A normál szövethez képest 1995 EST expressziója változott, a stádiumok függvényében 126 gén up- és 206 gén downregulációját észlelték. Olasz szerzők⁵⁸ CRC a metastatisáló képességét próbálták előrejelezni 7864 humán gén cDNS-t tartalmú chip segítségével. 37 gént azonosítottak, amelyek a metastatisáló tumort megkülönböztették a nem metastatisáló tumoroktól.

Az utóbbi években vált ismertté, hogy a sporadikus CRC-k kb. 15%-ban mikroszatellita instabilitást mutatnak. Giacomini és mtsai^{59*} génchip technikával vizsgálták a különbségek mikroszatellita instabil (MSI) és stabil (MSS) tumorok génexpressziós profiljában. 21.000 gén, 13 CRC sejtvonal és 61 CRC szövetminta vizsgálata során, összesen 8 MSI-re jellegzetes és 10 MSS-t nagy pontossággal előrejelző gént azonosítottak. Az eredmények alapján felmerül, hogy mikroszatellita instabilitást ezek után ne csak a konvencionális markerek, hanem az itt azonosított markerek segítségével vizsgáljuk.

Az MSI-vel kapcsolatos az a megfigyelés is, hogy multiplex ill. metakron CRC-s betegekben lényegesen gyakoribb az MSI-H status (52%), szemben a sporadikus CRC-s betegekkel (13,5%) egy angol tanulmány⁶⁰ adatai alapján.

Zhu és mtsai⁶¹, összhangban az észak amerikai és nyugat-európai közlésekkel arról számoltak be, hogy Kínában is viszonylag gyakoriak a mismatch repair géneket (MMR), az MSH2-t és MLH1-t érintő nagy deléciók és duplikációk sporadikus CRC-s betegekben (13,8%), különösen a korai életkorban (<50év) jelentkező tumorokban.

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a p53 mutáció és a tumorok mutiploiditása független rossz prognosztikus tényező. Az APC, K-ras és p53 együttes előfordulása esetén a prognózis szintén rosszabb, gyakoribb postoperatív rekurrenciát/metastasist figyeltek meg taiwan-i szerzők⁶². A K-ras mutációkkal kapcsolatos megfigyelés az is hogy CRC-kben ras effektor gén2 (RASSF2) gyakori metiláció mutatható kis a ras/BRAFmutációkkal együtt⁶³. Az előbbi génhibák együttes jelenléte a malignus transzformációt felgyorsítja.

Szintén a prognózissal kapcsolatos megfigyelés, hogy MSS tumorokban a ras downstream BRAF V600E mutációja rossz prognózissal járt együtt (5-éves túlélés: 16,7% vs 60%), kor-, nem- és tumor stádiumban illesztett modellben is⁶⁴. MSI tumorokban a mutációnak nem volt ilyen szerepe (76,2% vs 75%) összesen 803 beteg követése során.

A wnt/b-catenin családba tartozó wnt-5a szerepét vizsgálták svéd szerzők a prognózis szempontjából Dukes B tumorokban. Az átlagos túlélés az expressziót mutató csoportban jelentősen hosszabb volt (109 hónap vs 58 hónap)⁶⁵.

Alhopuro és mtsai⁶⁶ adatai alapján a alacsony tumor SMAD4 expresszió CRC-s betegekben pontosan előrejelezte az 5FU alapú kezelés hatástalanságát (5-éves túlélés: 20% vs 58,5% illesztett csoportokban), így ilyen betegekben a szerzők megfontolásra javasolják a kombinált elsővonalbeli kezelést.

Ugyanígy korábbi adatokkal összhangban, japán adatok⁶⁷ alapján a magasabb timidilát szintáz (TS) expresszió előrejelezte az 5FU kezelés hatástalanságát RT-PCR-al vizsgálva.

Korábban angol és amerikai szerzők számoltak be a cyclin D1 polimorfizmusok és a CRC kapcsolatáról. Egy szingapúri tanulmányban, a korábbi adatokkal ellentétesen a 870 AA genotípus esetén a CRC rizikója csökkent volt (OR: 0,41)⁶⁸.

Érdekességgé válhat, hogy a HFE Y282/D63 kombinált heterozigóta hordozóiban a CRC rizikója kb háromszorosára fokozódott (OR: 3,03)⁶⁹.

Finn szerzők⁷⁰ ugyanakkor arról számoltak be, hogy a felnőttkori laktáz intoleranciáért felelős C/C-₁₃₉₀₀ genotípus a CRC rizikóját fokozza (OR: 1,40) 963 CRC beteg és 773 kontroll egyén vizsgálata során. Angol és spanyol betegekben nem sikerült a kapcsolatot kimutatni.

Az elmúlt években számos tanulmány vizsgálta a COX2 expresszió szerepét. Amerikai szerzők⁷¹ arról számoltak be, hogy legalább is férfiakban a COX2 promotor -633GT/GG genotípusa a colorectális adenoma rizikóját csökkentette (OR: 0,59 ill 0,48), míg a gén 3'UTR-8494 variáns allélje fokozott rizikóval járt együtt (OR: 1,31)

A múlt évben ellentmondó közlések láttak napvilágot a NOD2 mutációk és a CRC rizikó kapcsolatáról. 2005-ben görög szerzők⁷², igaz sokkal kisebb esetszámon megerősítették a NOD2 mutációk CRC rizikó fokozó hatását (OR variáns allél: 4,06, OR_{SNP8}: 5,00, OR_{SNP12}: 2,78, OR_{SNP13}: 2,44).

Régóta ismert bizonyos hormonális tényezők szerepe is. Amerikai szerzők⁷³ az ösztrogén (ER- α és - β) illetve androgén (AR) receptorok kapcsolatát vizsgálta a CRC-vel 2377 betegben és 2984 kontrollban. Az ER α CA repeat polimorfizmusa nőkben fokozta a CRC rizikót (OR: 2,13) különösen a hormonpótló kezelésben részesülő betegekben (OR: 6,71), míg férfiakban az androgén receptor CAG repeat polimorfizmusa volt kapcsolatban kisfokú rizikó fokozódással (OR: 1,28).

Ugyancsak az ösztrogén receptorok és a CRC kapcsolatával kapcsolatos megfigyelés, hogy a hMSH2 kofaktorként működik közre az ER α dependens génexpresszióban⁷⁴.

Érdekességgé válhat, hogy francia szerzők⁷⁵ adatai alapján felvetik annak a lehetőségét, hogy stage II-III CRC-s betegekben a tumor melletti „normál” nyálkahártya génexpressziós profilja segítséget jelenthet a betegek prognózisának az előrejelzésében.

Amerikai szerzők^{76*} az 5FU, irinotecan és oxaliplatin kezeléssel kapcsolatos klinikai jelentőséggel is bíró farmakogenetikai ismereteket foglalták össze review formájában. Az irinotecan katabolizmusában fontos szerepe van a máj uridin difoszfát glukuronoziltranszferáz (UGT) 1A1 enzimjének. Az enzim polimorfizmusa (pl. UGT1A1*28), ami az egyébként ártalmatlan Gilbert szindróma kialakulásáért felelős, súlyos irinotecan toxicitást okozhat. Ugyanakkor az irinotecan metabolizmusáért felelős topoizomeráz-I enzim fokozott aktivitása a hatékonyságot növelte. Az oxaliplatin hatékonyságát elsősorban az ERCC1 DNS repair enzim aktivitása befolyásolta⁷⁷. Yu és mtsai⁷⁸ az irinotecan

metabolizmusában résztvevő 24 gén expresszióját vizsgálták meg 52 CRC-ben és normál szövetben. 6 gén expressziója konzekvensen alacsonyabb 8-é magasabb volt a környező normál szövethez képest. A szerzők alkalmasnak tartják a módszert az irinotecan érzékenység meghatározására. A kipróbálás alatt álló szerek közül amerikai szerzők a cetuximab terápiára adott választ a COX-2, az EGFR, az IL-8 és a VEGF expressziója befolyásolta. A magasabb génexpressziók esetén a gyógyszer hatékonysága csökkent⁷⁹.

Génterápia: Zhu és mtsai⁸⁰ arról számoltak be, hogy sikeresen gátolható volt 5FU rezisztens colorectalis tumorsejtek proliferációja az antiapoptotikus hatású Bcl-XL proteinnel reagáló siRNS segítségével. További érdekes megfigyelés, hogy rövid duplaszálú RNS segítségével a metilációs státustól függetlenül gátolni lehetett bizonyos gének expresszióját CRC sejtekben⁸¹.

Amerikai szerzők⁸² a természetes killer aktivitást és cytokin expressziót fokozó CpG DNS és az apoptózist fokozó és sejtproliferációt gátló antiszenz protein kináz A R1a alegysége elleni kombinált kezeléssel jelentősen csökkentették a tumor növekedésének az ütemét állatmodellben.

Mutáns survivin gén (Cys84Ala) AVV génterápiával sikeresen fokozható volt az apoptózis in vitro és a tumorok növekedésének az üteme tumor xenograft modellben, in vivo egy kínai tanulmányban⁸³. A génterápiát 5-FUval együtt adva a túlélés is jelentősen megnövekedett (átlagosan 94,5 nap vs 44,2 nap), a megfigyelés végén a kísérleti terápiát kapó csoportban 4/8 állat még életben volt.

Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségekkel (IBD) kapcsolatos genetikai eltérések vizsgálata évek óta a gastroenterológiai genetikai vizsgálatok egyik kedvelt területe. Az elmúlt évektől eltérően lényeges újdonságról nem lehet beszámolni. A vizsgálatok egyes részletekre vonatkozó ismereteinket bővítették csupán, de az új lehetséges gének vizsgáló tanulmányok többsége negatív eredménnyel zárult. Angol mellett^{84,85}, magyar nyelven is jelent meg összefoglaló mind genetikai, mind farmakogenetikai ismeretekről^{86,87}. A szeptemberi montreali Világkongresszus kapcsán a Can J Gastroenterol-ban nemzetközi szakértők bevonásával egyenesen egy új, egységes, molekuláris és szerológiai eltéréseket is figyelembe vevő klasszifikációs rendszerről számoltak be^{88*}.

A NOD2-ről kevesebb szó esett. Inkább a NOD2 hatásmechanizmusát vizsgálták. Normál körülmények között a NOD2/CARD15 NF- κ B aktivációt hoz létre. Az NF- κ B aktivációt az LRR régió szabályozza, ennek delécioja inger (antigén) nélkül is folyamatos stimulálást, kontrollálatlan gyulladást eredményezhet elméletileg. Ezt támasztja alá, hogy NOD2 génmutáció (3020insC) esetén fokozott NF- κ B aktivációt mutattak ki MDP stimuláció hatására⁸⁹. 2004-ben, majd idén is közölték, hogy a variáns NOD2/CARD15 allélek hatására csökkent α -defensin felszabadulást mutattak ki Paneth sejtekből, aminek a fenti mechanizmus révén fontos szerepe lehet a fokozott immunválasz ellenére kimutatható csökkent védekezőképességben⁹⁰. Ugyanakkor belga szerzők⁹¹ adatai alapján a NOD2/TLR4 variáns allélek nem voltak kapcsolatban epitheloid granuloma jelenlétével 161 beteg vizsgálata során.

Érdemes megemlíteni, hogy a közös, multicentrikus magyar vizsgálat eredményeivel összhangban (erről a múlt évi Gastro Updateben részletesen beszámoltunk) a szegedi⁹² és pécsi⁹³ munkacsoport is arról számolt be, hogy a NOD2/CARD15 allélek fokozza a CD rizikóját magyar betegekben. A pécsi tanulmányban a korábbi betegség indulással, míg a szegedi adatok alapján a stenotizáló viselkedéssel és a nagyobb ileális reszekciós aránnyal kapcsolatot mutattak ki a variáns allélt hordozó betegekben.

Nemzetközi közös tanulmányban⁹⁴ sikerült ismételt kimutatni az IBD4 régió és a CD kapcsolatát (LOD 2,36). Érdekes módon a dohányzó betegekben a kapcsolat szorosabb volt, amire a szerzők nem tudtak magyarázatot adni.

A NOD2-höz hasonló funkciójú és szerkezetű NOD1/CARD4 korábbi eredmények alapján valószínűleg nem játszik lényeges szerepet az IBD patogenezisében. Újabb angol adatok szerint a gén komplex inzerció/delécio polimorfizmusa az IBD rizikóját fokozta, különösen a korai indulású betegekben ($n=556$, $ND1\ 1\ 32656*1$)⁹⁵. A gyakorlat szempontjából kétséges jelentőségű ugyanakkor az a megállapítás, hogy a komplex polimorfizmus az extraintestinális manifesztációk rizikóját fokozta (OR 1,35), ugyanis a szerzők az összes manifesztációt egy csoportként kezelték.

Egy portugál tanulmányban⁹⁶ a korábbiakkal összhangban kapcsolatot mutattak ki viszonylag kisebb esetszámon a NOD2 (OR: 2,9) és a CD között illetve a TNFa 308AA és a CD között (OR: 3,0). Ez utóbbi polimorfizmus az erythema nodosummal és az arthritissel is kapcsolatban volt a colon lokalizáció mellett. Nem volt azonban kapcsolat a CD és az IL-1B 511 és IL-1RN VNTR polimorfizmusokkal.

A földrajzi-genetikai variancia mellett szól, hogy afroamerikai és latin amerikai származású CD-s gyermekekben a NOD2 allél gyakorisága nem volt fokozott a kontrollhoz képest⁹⁷. Szintén csak a kiemelkedően magas variáns NOD2 allél hordozás (44% vs kontroll: 19%) miatt érdemes megemlíteni a dán vizsgálat eredményeit⁹⁸. Ugyanígy a közös olasz vizsgálatban is a korábban már leírt adatokat erősítették meg. A variáns NOD2 allél hordozás a CD rizikóját emelte (38.2% vs. kontroll 15.1%), az ileális, stricturáló betegséggel és az ASCA pozitivitással mutattak ki kapcsolatot. Érdekes módon a familiaris és sporadikus CD betegek egészséges hozzátartozóiban 9%-ban (ez a kontrollnál kevesebb) volt kimutatható valamely variáns allél hordozása, továbbá 16 homozigóta hordozóban 5-8 éves követés után sem alakultak ki panaszok⁹⁹.

A TLR4 kapcsolata az IBD-vel szintén ellentmondásos. Franchimont és mtsai 2004-ben kapcsolatot mutattak ki a TLR4 és a CD ill. UC között. A gén D299L polimorfizmusa gyakoribb volt CD-ben (OR: 2,45) és UC-ben (OR: 2,05) is a kontrollhoz képest. Görög szerzők¹⁰⁰, igaz lényegesen kisebb beteganyagban szintén gyakoribbnak találták a variáns TLR4 (OR: 2,8) allélt ill a CD14 TT (OR: 1,93) genotípust CD-ben UC-hez és kontroll egyénekhez képest. Egy német tanulmányban^{101*} az Asp299Gly variáns allél szintén gyakoribb volt CD betegekben (OR: 2,03, 142% vs 7,5%). Az Asp299Gly+/NOD2- betegekben gyakoribb volt a stricturáló betegség (47,1% vs. 10,1%). Holland szerzők¹⁰² is arról számoltak be, hogy a D299L allél homozigóta hordozása fokozott rizikóval jár együtt ($n=411$, OR: 6,26), de a variáns allélek homozigóta hordozása nagyon ritka volt (1,5% vs 0,2%) és csak ebben a populációban volt kimutatható kapcsolat.

Saját anyagunkban, legalább is CD betegekben a fenti összefüggést mi nem tudtuk megerősíteni 527 CD beteg vizsgálata során, sem a variáns allél hordozása, sem homozigóta hordozó állapot nem járt együtt fokozott rizikóval¹⁰³. Az ellentmondást erősíti holland szerzők munkája is^{104*}: kapcsolatot mutattak ki a TLR4 bizonyos mikroszatellita markere és a CD között, a vizsgált Asp299Gly és Thr399Ile variáns allélek azonban nem mutattak kapcsolatot az IBD egyik formájával sem.

Spanyol szerzők¹⁰⁵ kapcsolatot mutattak ki az IL-10 (10G14 és -1082G polimorfizmusok) és a CD között (OR: 3,18).

A szegedi munkacsoport¹⁰⁶ a Hsp70-2, az IL-10 és a CD14 kapcsolatát vizsgálta CD-vel. Az előbbi IL-10 és a CD14 C159T polimorfizmusa nem mutatott kapcsolatot a betegséggel, míg a Hsp70-2 (A1267G) variáns allél hordozása esetén a reszekción átesett betegek aránya kisebb volt.

Az elmúlt év egyik újdonsága volt, hogy kapcsolatot mutattak ki az IBD5 régióban (5q31) elhelyezkedő organikus kation transzporter (OCTN) gén bizonyos funkcionális haplotípusa (SLC22A4missense/SLC22A5 promoterG-C) és a CD között. Spanyol szerzők¹⁰⁷ 308 CD beteg vizsgálata során ezt az eredményt megerősítették (OR: 1,59). További az adott régióban elhelyezkedő gének szerepére utal ugyanakkor, hogy az 5q31 kapcsolata még szorosabb volt a CD-vel (OR: 10,14) amennyiben az OCTN variáns allélek nem voltak jelen.

Egy kanadai vizsgálatban hasonló eredményre jutottak 507 CD beteg vizsgálata során (OR: 3,73 homozigóta TC haplotípus esetén)^{108*}. Ugyanebben a tanulmányban, Askenázi populációban alacsonyabb volt az SLC22A4/SLC22A5 polimorfizmus variáns allélek rizikó emelő szerepe (OR: 2,25), hangsúlyozva itt is az etnikai tényezők szerepét. Az UC rizikóját ugyanakkor a fenti polimorfizmusok nem fokozták.

Noble és mtsai¹⁰⁹ 374 skót CD betegben szintén a kezdeti összefüggést erősítették meg. Az SLC22A4/SLC22A5 variáns allélek esetén a rizikó (OR: 1,43-1,48). A variáns allélek a reszekciós igénnyel mutattak kapcsolatot multivariancia analízis során.

A legnagyobb esetszámú vizsgálatot német szerzők^{110*} közzölték. Az OCTN és DLG5 polimorfizmusokat 625 CD, 363 UC és 1012 kontroll egyénben vizsgálták. Az OCTN mindkét polimorfizmusa kapcsolatot mutatott CD-vel, a TC haplotípus esetén a rizikó (OR) 1,65 volt. A TC haplotípus az inflammatórikus betegséggel, colon érintettséggel volt kapcsolatban, ugyanakkor a reszekciós igény a haplotípust hordozókban alacsonyabb volt. UC-vel nem volt kapcsolat. Ezzel ellentétesen a DLG5 gén egyik polimorfizmusa sem volt kapcsolatban az IBD egyik formájával sem.

Korábban, szintén kanadai szerzők felvetették az OCTN3 és a CD közötti kapcsolat lehetőségét is. A 2q35 elhelyezkedő, különböző bakteriális betegségekkel kapcsolatot mutató, a makrofágok aktivációjában fontos bivalens fém-antiporter molekula (SLC11A1) lehetséges szerepe is felmerült. Amerikai adatok alapján azonban nem sikerült kapcsolatot kimutatni a gén és az IBD között¹¹¹.

Érdemes azt is megjegyezni, hogy japán betegekben az IBD5 illetve az OCTN1 és 2 polimorfizmusok nem voltak kapcsolatban a gyulladásos bélbetegségek egyik formájával sem¹¹².

A NOD2/CARD-nél szintén kisebb jelentőségű, a 10q23-on elhelyezkedő, az epitheliális integritás, a sejt-sejt közötti kapcsolatok (vinexin-vinculin komplex és β -catenin kötés) fenntartásában fontos, scaffolding proteint kódoló DLG5 (Drosophila Discs Large Homolog 5) szerepét szintén 2004-ben vetették fel német szerzők. A gén 113A polimorfizmusa fokozta a CD rizikóját német, olasz és kanadai betegekben (OR: 1,2-3,1, CD 9-11% vs. kontrollban 4-6%)¹¹³, míg angol és skót (n=374, gyakorlatilag ugyanaz a beteganyag, akikben az OCTN polimorfizmusokat vizsgálták, lásd előbb) betegekben nem¹¹⁴. Az A-haplotípus kapcsolata a CD-vel hasonlóan ellentmondásos. Különösen a NOD2/CARD15 variáns allélel együtt volt fokozott a rizikó. Ez azért is különösen érdekes, mert a NOD2/CARD15 részben szintén a membrán barrier funkció fenntartásában játszik szerepet, így a két gén között funkcionális kapcsolat is feltételezhető.

Vermeire és mtsai^{115*} az OCTN haplotípusok mellett a DLG A és D haplotípusok szerepét is vizsgálták belga betegekben. Összesen 769 CD és 189 UC beteget vizsgáltak. A fenti polimorfizmusok egyike sem volt kapcsolatban az IBD egyik formájával sem. NOD2 varián allél hordozása esetén gyakoribb volt a DLG5 113A allél illetve az OCTN TC haplotípusa kismértékben a penetráló betegséggel mutatott kapcsolatot (OR: 1,47).

Ugyanez a munkacsoport¹¹⁶ számolt be arról is 2006 januárjában, hogy az MDR1 gén 2677T/C3435 haplotípusa kapcsolatot mutatott a CD-vel. A 3435CC genotípus esetén az odds ratio 1,58 volt. Korábban inkább a 3435T allél és az UC között mutattak ki kapcsolatot. Ezt erősítették meg skót szerzők¹¹⁷. 335 UC és 268 CD beteg vizsgálata során a 3435 T allél és TT genotípus az UC valószínűségét fokozta (OR: 1,6 ill 1,28). A legszorosabb a kapcsolat extenzív colitis esetén volt (OR: 2,64). A gén másik polimorfizmusa (G2677T) nem volt kapcsolatban az IBD egyik formájával sem.

Japán szerzők¹¹⁸ a NAT2 és az UGT1A7 genotípusok kapcsolatát vizsgálták CD-vel (n=60) és UC-vel (n=95). Logisztikus regresszió analízis segítségével kapcsolatot mutattak ki a NAT2*7B haplotípus

és a CD között (OR: 2,82), míg UC-vel nem volt kapcsolatban egyik vizsgált gén sem. Ugyanez a japán munkacsoport¹¹⁹ számolt be arról is 108 UC és 79 CD beteg vizsgálata során, hogy a CTLA4 +6230AA genotípusa az UC-s betegekben ritkább volt (OR: 0,31), míg a gyakran vizsgált +49GG genotípus CD-ben gyakoribb volt a fisztulázó betegekben (48,6% vs 26,3%, OR: 2,67).

Amerikai szerzők¹²⁰ IBD-s gyermekekben protein microarray vizsgálatot végeztek. CD-ben, remisszióban szignifikánsan magasabb (csaknem kétszeres) PLGF, IL-7, IL-12p40 és TGFb1 szinteket mértek az aktív betegséghez képest, míg UC-ben csak az IL-12p40 és a TGFb1 szintje különbözött hasonló mértékben.

Néhány évvel ezelőtt számos cikk – köztük magyar szerzők is – vizsgálták a citokin gének kapcsolatát az IBD-vel. Az eredmények nagyrészt ellentmondók voltak. Berstein és mtsai¹²¹ vizsgálatában különböző IL-10, TNFa, TGFb, INFg és IL-6 polimorfizmusok szerepét vizsgálták. Az IBD-vel nem voltak kapcsolatban, de kapcsolatot mutattak ki az IL-6 -174 GC genotípusa és a non-ileális betegség között. Szintén a NOD2 és különböző TNFa polimorf allélek kapcsolatát vizsgálták pediátriai CD betegekben Levine és mtsai¹²². A két allélnek ellentétes hatása volt, míg a NOD2 az ileális betegséggel mutatott kapcsolatot a pediátriai betegcsoportban is a TNFa -863A allél az izolált colitis rizikóját fokozta (OR: 2,12).

A TNF receptor gén szerepét szintén vizsgálták. Kanadai szerzők¹²³ kapcsolatot mutattak ki a TNFRSF1A +36 és TNFRSF1B +196 polimorfizmusok és a CD között. Az előbbi polimorfizmus a stricturáló betegség rizikóját csökkentette (OR: 0,38). A TNFRSF15 bizonyos polimorfizmusai szintén a CD-vel mutattak kapcsolatot 484 japán (OR: 2,02-3,13) és kisebb mértékben angol betegekben (n= 363, OR: 1,1-1,3)¹²⁴.

Visszatérő kérdés, hogy maga a gyulladás, vagy bizonyos örökletes thrombophilias faktorok a felelősek az IBD-ben megfigyelhető thrombotikus szövődményekért. Olasz szerzők¹²⁵ az V-ös faktor Leiden (G1691A) mutációját és a prothrombin gén 20210A mutációját vizsgálták. A variáns allél hordozása mind thrombosis nélküli IBD-s betegekben (OR: 0,40), mind thrombosison átesett IBD-s betegekben ritkább volt a kontroll csoporthoz képest (12,8% vs. 29,8%, OR: 0,34).

Belga szerzők a genetikai tényezők kapcsolatát vizsgálták az infliximab kezelés kimenetelével¹²⁶. A vizsgált 21 polimorfizmus közül a FasL gén 843 TT genotípusa a non-responder statussal (OR: 0,11), míg a caspase-9 93TT genotípusa a responder statussal mutatott kapcsolatot (OR: 1,5).

Újabb spanyol adatok szerint az IBD5 marker jelenléte esetén az anti-TNF kezelés hatékonysága rosszabb (OR: 3,88)¹²⁷. Ugyanakkor a 274 CD beteg vizsgálata során az IBD5 marker jelenléte a CD-vel nem szignifikáns módon volt csak kapcsolatban (OR: 1,35, p=0,07).

Viszonylag kevés adat ismert a colitis ulcerosához kapcsolódó colorectalis tumorgenezis genetikai hátteréről. A kezdeti lehetséges eltéréseket vizsgálták magyar szerzők¹²⁸, a gyulladásos aktivitás kapcsolatát bizonyos genetikai eltérésekkel. UC-s mintákban már enyhe gyulladásos aktivitás esetén is alacsonyabb EGFR expressziót és magasabb p53 expressziót mutattak ki a kontroll mintákhoz és CD-s mintákhoz képest. Igaz ugyan, hogy közepes és kifejezett gyulladásos aktivitás esetén a csoportok között nem volt különbség. Az apoptózis mértékét mutató Tunel és a proliferációra utaló PCNA assay-k értéke szintén a gyulladásos aktivitással függött össze (nem specifikus módon) a kiváltó okkal nem.

Amerikai szerzők¹²⁹ több gyakori kromoszómális deléciót azonosítottak (6q27 /ovárium és további tumorokban gyakori/ 46% és 2q14/prostata tumorokban és CRC-ben gyakori/ 36%), amelyeken feltételezhetően tumor szupresszor funkciójú gének helyezkednek el, és UC-ben a diszplázia és carcinoma kialakulásával voltak kapcsolatba hozhatók.

Aust és mtsai¹³⁰ ugyanakkor arról számoltak be, hogy a MAPK szignál transzdukciós kaszkádba tartozó BRAF (9%, 3/33) és K-ras (18%) mutációja az UC asszociált tumorok több mint negyedében kimutathatók, így ezeknek valószínűleg fontos szerepe lehet az UC asszociált tumorgenezisben.

Amerikai szerzők^{131*} igen jelentős számú (78 beteg 124 léziója) IBD asszociált tumoros és kis részben diszpláziás beteg mintájának MSI státuszát hasonlították össze sporadikus tumoros betegekkel. 19/124 mintában (15,3%) mutattak ki MSI-t. A TGFBR2 és az ACVR2 gének mutációja ritkább volt az MSI-t mutató IBD asszociált tumorokban a sporadikushoz képest (7/14 vs. 34/43). HPP1 metilációja már a diszplasztikus nodulusokban kimutatható volt, míg a RAB32 gén metilációja csak a tumorokban jelent meg.

Japán szerzők^{132*} szintén az MSI szerepét vizsgálták UC asszociált CRC-kben. A kaukázusi betegeknel gyakoribb volt az MSI-H status mind a tumoros (8/12) mind a HGD-s betegekben (4/6). Ami még érdekesebb, hogy az MSI-H tumoros betegekben, a CRC diagnózist megelőzően vett biopsziás minták 25%-ában lehetett MSI-t kimutatni 2-12 évvel a CRC diagnózisa előtt. Ugyanígy a 4 MSI-H diszpláziás beteg mindegyikében jelen volt már az MSI a diszplázia diagnózisa előtt. Mindezek alapján felmerült, hogy az MSI-nek patogenetikai szerepe van a colitis ulcerosához kapcsolódó tumorgenezis során.

Irritabilis bél szindróma és egyéb

Az elmúlt évben szintén több szerző vizsgálta az IBS genetikai hátterét. A már korábban is vizsgált IL-10 és TNFa szerepét vizsgálták holland szerzők¹³³. A magasabb TNFa expresszióval járó -308A allél gyakoribb volt IBS-ben (OR: 1,68), a hasmenés predomináns esetekben. Hasonlóan kapcsolatot mutattak ki az alacsony expresszióval járó -1082A IL-10 allél és az IBS (OR: 3,11) között, szintén inkább csak a hasmenés predominanciás betegekben. Mindezek alapján a szerzők felvetik, hogy a perfiériás citokin termelés diszregulációjának szerepe lehet az IBS bizonyos formáinak a patogenezisében.

Ezzel szöges ellentétben ikerpárok vizsgálata során angol szerzők nem találtak bizonyítékot a genetikai meghatározottságra, így az IBS kialakulását a szerzők elsősorban környezeti hatásokkal magyarázzák¹³⁴.

Talley irányításával amerikai szerzők¹³⁵ az irritabilis bél szindrómával kapcsolatos genetikai ismereteket foglalták össze. Számos gén, így a szerotonin transzporter (5-HTT), szerotonin receptor (5-HT2A receptor), norepinephrin transporter, alfa2c-adrenerg receptor, IL-10, TNFa TGFb1 szerepe felmerült.

A microscopos colitissel kapcsolatos megfigyelés, hogy az egyébként a coeliakiával kapcsolatos HLA-DQ2 spanyol adatok alapján gyakoribb a microscopos colitises betegekben is (48% vs. 24,3%, OR: 2,83)¹³⁶. A coeliakia szempontjából azonban a csoport negatív volt.

Máj

Hepatocellularis carcinoma

Számos tanulmány vizsgálta különböző génchipek hatékonyságát a HCC diagnózisa és prognózisa szempontjából. Nam és mtsai^{137*} diszplasztikus nodulosok és különböző differenciáltságú hepatocellularis carcinomák (HCC) génexpressziós profilját vizsgálták egy 10,376 EST expressziót tartalmazó génchip segítségével. Összesen 3,086 gén expressziója változott. 240 gén segítségével a szerzők jó szenzitivitással el tudták különíteni a különböző fokú diszpláziás léziókat illetve a különböző fokban differenciált HCC-ket.

Kínai szerzők¹³⁸ 20 HCC minta génexpressziós mintázatát vizsgálta egy 1000 EST-t tartalmazó chip segítségével. 38 esetben (köztük 21 eddig nem ismert gén esetében) mutatták ki a génexpresszió megváltozását a környező normál szövethez képest.

Japán szerzők^{139*} krónikus HCV-s betegekben (CHC) és HCV asszociált HCC-s betegekben vizsgálták meg 171 kandidáns gén 393 különböző polimorfizmusának (SNP) a kapcsolatát a CHC-HCC progresszióval. A rákrizikóval 29 gén 31 polimorfizmusa mutatott statisztikai szempontból szignifikáns kapcsolatot. 3 polimorfizmus egy második kohortban is megerősítést nyert (SCBY14, CRHR2 és GFRA1 gének, OR: 2,12, 5,67 és 2,13 a variáns allélra homozigóta betegekben).

Amerikai szerzők¹⁴⁰ DNS hipometiláció szerepét vizsgálták a carcinogenezis különböző stádiumaiban intestinális és HCC kísérletes tumorigenezis során. A DNS hipometiláció kettős szerepét sikerült bizonyítani: azaz a hipometiláció a tumorigenezis kezdeti stádiumát segítette mind a colonban (adenoma) mind a májban LOH mechanizmusok fokozása útján. A progresszió során a hipermetiláció egyre gyakoribb. Késői intestinális léziókban a hipometiláció tumor szupresszor hatást mutatott.

Kínai szerzők¹⁴¹ ugyanakkor arról számoltak be, hogy a Ras családba tartozó RASSF1A gén hipermetilációja igen gyakran kimutatható HCC-kben (92,5%, 37/40). Mivel az eltérés a vizsgált betegek plazmájában is nagy számban (42,5%) kimutatható volt, a szerzők felvetik annak a lehetőségét, hogy a nonivazív tesztelésnek diagnosztikus jelentősége lehet.

Francia szerzők¹⁴² a korai nukleotid repair-ben fontos gének szerepét vizsgálták HCC-kben. Két gén korai overexpresszióját mutatták ki (ERCC1 és XCP), amelyeknek az eredmények alapján szerepe lehet a cirrhosis talaján kialakuló HCC-k patogenezisében.

Kínai szerzők¹⁴³ a heterozigotitás elvesztését (LOH) és az MSI statust (55 gént vizsgáltak) kiterjedt vizsgálatát végezték el 56 HCC-s reszekátumban. LOH a tumorok 78,5%-ában kimutatható volt (1p, 4q, 8p, 16q és 17p: 69,6% (39/56), 71,4% (40/56), 66,1% (37/56), 66,1% (37/56) illetve 64,3% (36/56)), míg MSI 18 esetben volt kimutatható (32,1%). A tumorok 17,9% volt MSI-H. Bizonyos fenotípus-genotípus jellegzetességeket is közöltek egyes régiókkal kapcsolatban. Az eredmények megerősítették, hogy az LOH a domináns mechanizmus a hepatocarcinogenezis során.

A wnt-út aktivációját vizsgálták koreai szerzők¹⁴⁴. Eredményeik alapján a b-catenin és AXIN1 mutációk a HCC patogenezisében szemben a colorectális tumorokkal késői eltérések. A HCC-k 6-16%-ában voltak kimutathatók (5 ill 13/81), ezzel szemben a displáziás nodulusokban egyetlen esetben sem (0/14 LGD és 0/19 HGD).

Érdekes megfigyelés, hogy kínai szerzők¹⁴⁵ –korábbi német adatokat megerősítve- kapcsolatot mutattak ki az alacsonyabb katalitikus aktivitású UGT1A7 *3 allél és a HCC között. A variáns allél a HCC kockázatát 1,7x-esre fokozta. Logisztikus regressziós modellben a rizikót a férfi nem (OR: 2,53), a HBV fertőzés (OR: 13,7), a HCV fertőzés (OR: 83,9) és az UGT1A7 *3 allél (OR: 3,06) független módon fokozta.

Bízható génterápiás kísérletekről is beszámolhatunk. Wang és mtsai¹⁴⁶ arról számoltak be, hogy a dendritikus sejtek és natural killer (NK) sejtek aktivációjában fontos Fms-szerű tirozin kináz3 ligand (Flt3l) adenovírus vektoros génterápiával sikeresen gátolható volt HCC xenograft modellben a tumorok növekedése. A kezelt állatok 6 hónap követés után egy kivételével életben voltak (14/15), sőt tumort sem lehetett kimutatni.

Német szerzők¹⁴⁷ ugyanakkor arról számoltak be, hogy telomeráz dependens replikációjában nem gátolt adenovírusterápiával (hTERT-Ad) sikeresen tettek újra érzékennyé HCC tumorsejteket különböző kemoterápiás szerekre. Egy másik német-amerikai tanulmányban¹⁴⁸ a GRN163 és GRN163L (oligonukleotid inhibitorok) telomeráz antagonisták sikeresen gátolták a telomeráz aktivitást és a HCC tumorok növekedését in vitro és in vivo. A kezelés a sejtek doxorubicin érzékenységét is növelte.

Kínai szerzők¹⁴⁹ c-met ellenes adenovírus vektorral intratumoralisan bejuttatott siRNS terápiával sikeresen gátolták HCC sejtvonalak, illetve HCC xenograft növekedését (kb 50-70%-kal), in vitro és in vivo. Ismert, hogy a szolid tumorok extracelluláris környezetében (szemben az intracellulárisal) alacsony a pH. Lu és mtsai¹⁵⁰ az intracelluláris pH kialakításában, fontos V-ATPáz 16 Kda-s alegysége (ATP6L) ellenes siRNS terápiával szintén kb 60%-ban gátolható volt HCC xenograftok növekedése. 30 napos követés során a tumorok mérete is jelentősen kisebb volt.

Olasz szerzők¹⁵¹ két különböző vírus vektorral bejuttatott HSV-TK és IL-2 génterápia és ganciclovir kezelés együttes hatását vizsgálták. Az eredmények alapján a kombinált kezelés a tumor xenograftok regressziójához (a sikeresen transzfektált léziókban komplett regresszióhoz) vezetett.

Japán szerzők a DNS bejuttatásának új módját vizsgálták. Sakai és mtsai¹⁵² arról számoltak be, hogy in vivo is sikerrel juttattak be plazmid DNS-t hepatocytákba elektroporáció segítségével. Érdekességgént az is megemlíthető, hogy *Bifidobaktérium longum* segítségével orálisan is sikeresen juttattak be endostatin gént (NK és T sejteket aktiválják) HCC xenograft modellben¹⁵³. A kezelt állatok túlélése is javult.

Az egyik legizgalmasabb tanulmányban kínai szerzők¹⁵⁴ arról számoltak be, hogy orálisan adott AAV-TRAIL génterápiával (a TRAIL egy szelektív apoptózis fokozó gén tumor sejtekben) sikeresen gátolták HCC xenograftok növekedését.

Intrahepatikus cholangiocarcinómákban új eltérésként az FHIT gén gyakori hipermetilációját (8/19, 42%) mutatták ki német szerzők¹⁵⁵. A korábban közöltekkel összhangban a RASSF1A inaktivációja is gyakori volt (68%), de a ras aktivációval való inverz kapcsolatot ebben a tanulmányban nem tudták kimutatni. A p53 mutációk jelentőségéről cholangiocarcinómákban összefoglaló közleményben számoltak be angol szerzők¹⁵⁶.

Nem tumoros betegségek

Német szerzők^{157*} a Nature Genetics hasábjain számoltak be arról, hogy azonosították a C5 komplement faktort kódoló Hc gént, mint a fibrosis egyik rizikófaktorát. A gén bizonyos polimorfizmusa HCV-s betegekben is előrehaladott cirrhosisal volt kapcsolatban.

Asselah és mtsai^{158*} génchip segítségével vizsgálták a fibrosis progressziója során jellegzetes génexpressziós profilt enyhe HCV fibrosisos betegekben. 7,700 EST-t vizsgáltak. Az F1-F2 fibrosis átmenete során 11 gént azonosítottak, amelyek expressziója leginkább különbözött (KRT-19, COL1A1, STMN2, CXCL6, CCR2, TIMP1, IL-8, IL-1A, ITGA2, CLDN-4, és IL-2).

Szintén a fibrosis-steatosis progressziójával kapcsolatos, hogy az MTHFR 677TT genotípusa a steatosis esélyét jelentősen növelte (CC: 11%, CT: 49%, TT: 64%), ami idővel hozzájárulhat a fibrosis progressziójához krónikus C hepatitisben¹⁵⁹.

Nagy klinikai jelentőséggel bír ír szerzők^{160*} munkája. Tanulmányukban a CCR2, 5 és RANTES polimorfizmusok kapcsolatát vizsgálták a HCV spontán clearencre. 283 nőbeteget vizsgáltak akik egy később igazoltan HCV pozitív anti-D immunglobulin poolból fertőződtek meg a 70-es évek végén. CCR5 Δ 32 heterozigóta egyénekben gyakoribb volt a spontán HCV clearance (42% vs 28%, OR: 1,83). Az igazi megfigyelés azonban, hogy a betegek jelentős része spontán HCV clearance-t mutatott.

Höhler és mtsai¹⁶¹ ugyanakkor arról számoltak be, hogy az IL-10 gén 3 funkcionális polimorfizmusa (-1082, -819 és -592) befolyásolta a HBs ellenes immunizáció hatékonyságát. Az ACC haplotípust hordozókban az immunizáció során erősebb válasz jött létre (az anti-HBs titere csaknem 3-szoros volt: 6474 vs 2626 U/L).

Az elmúlt évben számoltak be arról, hogy a HCV NS5A ISDR régióban észlelt mutációk száma pontosan előrejelzi a HCV terápia hatékonyságát. 2005-ben Kanadai szerzők^{162*} génchip segítségével próbálták különbséget tenni IFN plusz ribavirin responderek és non-responderek között. Összesen 18 gén expressziója különbözött. 2 azonosított gén (IDG15 és USP18) a nemrég leírt IFN reguláló út tagjai.

A cikk visszhangjaként, decemberben, a Clin Gastroenterol Hepatol hasábjain egy Szerkesztőségi közlemény még úgy foglalt állást, hogy a „Microarrays for the prediction of interferon response in chronic hepatitis C: not yet ready for prime time”¹⁶³.

A HCV ellenes siRNS kezelés az elmúlt egy-két év egyik legforrongóbb témája. Manns munkacsoportja¹⁶⁴ arról számolt be, hogy kettős interferáló RNS támadáspontot –direkt HCV ellenes és HCV szignál molekula (proteasome/Hu antigen) alkalmazva- a hatás additív, a fertőzés jobb kontrollja érhető el.

Ugyanígy érdekes lehet a HCV replikációt befolyásoló miR-122 RNS gátlása szintén értékes támadáspont lehet¹⁶⁵.

A 2004-es kínai közlést követően az elmúlt évben amerikai szerzők^{166*} számoltak be HBV siRNS kezelés eredményeiről állatmodellben. A cikk különlegessége, hogy bizonyos kémiai modifikációk segítségével az RNS-t hosszabb időre stabilizálták, így az antivirális hatás is fokozódott (1,5x). A cikk igen fontos kérdést feszeget, hiszen a terápiás felhasználhatóság egyik legnagyobb gátja az RNS instabilitása. Valószínűleg egy ehhez hasonló stabililis siRNS sikeres lehet a hepatitis vírusok mindennapi terápiájában is- a referáló megjegyzése.

Egy másik amerikai munkacsoport^{167*} szintén hatékony HBV ellenes siRNS kezeléssel számoltak be: az adenovírus vektorral bejuttatott siRNS a HBV vírusszámot 26 napig kimutathatatlan szintre csökkentette. Mindenképpen említést érdemel, hogy a Liver International szerkesztőségi közleményben foglalkozott a HBV siRNS kezelés lehetőségével¹⁶⁸. Taylor és Naumov¹⁶⁹ még az év elején szintén összefoglaló közleményben taglalták az eddigi HCV és HBV ellenes siRNS eredményeket.

Kínai szerzők¹⁷⁰ arról is beszámoltak, hogy kísérletes állatmodellben sikeresen lassították a fibrosis progresszióját recombináns AAV vektorral bejuttatott hem-oxigenáz1 (HO-1) génterápia során.

Japán szerzők a Fas (apoptózis –szignál receptor) gén különböző polimorfizmusai kapcsolatot mutattak az autoimmun hepatitisz (AIH, legszorosabban a Fas -670AA genotípus 37,5% vs. 20,8%), míg PBC-vel nem¹⁷¹.

Japán szerzők¹⁷² primer biliaris cirrhosis különböző stádiumaiban vizsgálták meg a génexpressziós profilt DNS chip (1080EST) segítségével. A korai stádiumokban (I) 85 főként a gyulladásos kaszkáddal összefüggő gén upregulációját mutatták ki, míg a késői stádiumokra inkább a májsejt károsodásra utaló gének expressziójának a fokozódása volt karakterisztikus.

Ugyanez a munkacsoport számolt be arról is 9 PBCs és 8 AIH minta vizsgálata során, hogy az AIH és a PBC elkülöníthető volt DNS chip segítségével is. 63 gén expressziója különbözött jellegzetesen¹⁷³.

Kínai szerzők¹⁷⁴ 49 AIH-s, 58 PBC-s és 160 kontroll személy vizsgálata során, korábbi európai (köztük magyar) adatokat megerősítve kapcsolatot mutattak ki az AIH és a D vitamin receptor (VDR) fokI illetve a PBC és a BsmI polimorfizmusok között. Érdemes megemlíteni, hogy Ázsiában a BsmI bb genotípusa a gyakori allél.

Egy másik tanulmányban ugyanez a munkacsoport¹⁷⁵ arról számolt be 62 AIH-s és 77 PBC-s beteg vizsgálata során, hogy a IL-1RN (1,1 genotípus 90,9% vs kontroll 79,4%) és IL-6 -174G/C (GC genotípus:

5,2% vs 0) polimorfizmusa kapcsolatba hozható a PBC-vel. Az IL-10 különböző polimorfizmusa nem voltak kapcsolatban a PBC valószínűségével. A vizsgált eltérések egyike sem mutatott kapcsolatot az AIH-val.

Hagymási és Tulassay¹⁷⁶ magyar nyelvű összefoglalóban ismertették a PBC-vel kapcsolatos genetikai ismereteket.

Amerikai szerzők^{177*} obez (n=98) és nem alkoholos zsírmájjas betegek (NAFLD, n=52) és hepatitiszes (NASH, n=27) génexpressziós és protein expressziós profilját vizsgálták. 22 gén és 12 fehérje expressziójában mutattak ki különbséget, amelyeknek szerepe lehet az NAFLD-NASH kialakulásában. Ugyanez a munkacsoport a Liver Internationalban is közölte adatait más megközelítésben¹⁷⁸. 5,220 gén vizsgálata során 34 gén expressziója különbözött a nem-obez kontroll csoport (n=6) és a NASH (n=29) betegek között. Közülük 19 expressziója a kontroll és az obez, de egyébként egészséges egyénekben nem különbözött, így a szerzők a NASH-re specifikus eltérésnek tartják őket. Továbbá szintén ez a munkacsoport¹⁷⁹ közölt összefoglaló közleményt a NASH-vel kapcsolatos génchip eredmények jelentőségéről.

Az alkoholos májbetegség genetikai hátterét vizsgálták spanyol szerzők¹⁸⁰. 165 alkoholista és 185 kontroll vizsgálata során a TGF- β 1 +915GG genotípusa a későbbi betegségindulással volt kapcsolatba (52 év vs 45).

Egy másik, szintén spanyol tanulmányban¹⁸¹ 176 nagyivó vizsgálata során a korábbi adatokkal ellentétesen nem tudtak kapcsolatot kimutatni a TNF α , IL-10, CD14 és MnSOD különböző polimorfizmusai és az alkoholos májbetegség között. A GSTM1 és GSTT1 null allélek azonban külön-külön és együtt (OR: 4,3) is fokozták az alkoholos májbetegség rizikóját 153 alkoholos májbeteg és 241 kontroll egyén vizsgálata során¹⁸².

Egy német tanulmányban¹⁸³ ugyanakkor a CD14 159TT genotípusa alkoholos májbeteggekben a cirrhosis valószínűségével volt kapcsolatban (40,0% vs 24%), míg HCV hepatitisben nem volt kapcsolatban a cirrhosis progressziójával.

Angol szerzők¹⁸⁴ a terhességi cholestasis (ICP) genetikai hátterét vizsgálták. Adataik alapján, legalább is a betegek egy részében azonosítható az ATP8B1 gén valamely mutációja.

A progresszív familiaris intrahepatikus cholestasissal (PFIC) kapcsolatos genetikai ismereteket foglalták össze amerikai szerzők¹⁸⁵: ismertetésre kerülnek az ATP8B1/FIC1, az ABCB11/BSEP illetve az ABCB8/MDR3 mutációk és kapcsolatuk a klinikai képpel.

Ka és mtsai¹⁸⁶ a nemrégiben leírt P283Q HFE mutáció funkcionális következményeit kutatták. Az eredmények alapján a mutáció a fő (C282Y) mutációhoz hasonló strukturális és funkcióváltozásokat idéz elő, és szerepet játszhat a hemochromatosis patogenezisében.

Pancreas

A pancreas adenocarcinomákkal és azok kezelésével kapcsolatos genetikai ismereteket foglalták össze Mimeault és Brand 2005 novemberében^{187*}.

A korábbi tanulmányokban is megfigyelt expresszió csökkenéssel összhangban japán szerzők az E-, N- cadherin és α -, β - és γ -catenin csökkent expresszióját mutatták ki pancreas adenocarcinoma sejtvonalakban¹⁸⁸.

A CRC patogenezisében olyan részletesen vizsgált MTHFR C667T és A1298C polimorfizmusok szerepét vizsgálták a pancreas adenocarcinoma rizikója szempontjából amerikai szerzők¹⁸⁹. A 667 TT genotípus a pancreas adenocarcinoma rizikóját kb. kétszeresére fokozta (OR: 2,14). Alkoholt

fogyasztó és dohányzó betegekben a rizikó additív módon fokozódott (OR: 6,83), míg nem dohányzó és alkoholt nem fogyasztó betegekben a polimorfizmusnak nem volt hatása a rizikóra.

Kínai szerzők¹⁹⁰ az amerikai adatokhoz hasonlóan kapcsolatot mutattak ki az MTHFR (OR: 2,6) és TT (OR: 5,12). Ugyanígy a pancreas carcinoma fokozott veszélyével járt együtt a timidilát szintáz 3Rc/3Rc genotípusa (OR: 2,19). További érdekesség, hogy a dohányzás illetve alkohol fogyasztás csak az MTHFR 677 T rizikó allélt hordozókban fokozta a rákrizikót, a variáns allél jelenléte nélkül nem (ORdohányzás: 0,70 vs 3,10 illetve OR alkohol: 0,98 vs. 4,39).

Kromoszómális eltéréseket vizsgálták Nowak és mtsai¹⁹¹ pancreas adenocarcinomákban. Számos eltérést mutattak ki (hiány: 1p36.33~p34.3, 1p13.3~p13.2, 3p26, 3p25.2~p22.3, 3p22.1~p14.1, 4q28.3, 4q31, 4q35.1, 5q14.3, 6p, 6q, 8p23.3~p12, 9p, 9q22.32~q31.1, 13q33.2, 15q11.2, 16p13.3, 17p, 18q11.21~q23, 19p13.3~p13.12, 19q13.2, 21p, 21q és 22p, 22q illetve többlet: 7p21.1~p11.2, 7q31.32, 7q33, 8q11.1~q24, 11p13, 14q22.2, 20p12.2 és 20q11.23~q13.33).

Amerikai szerzők^{192*} a PanIN (pancreas intraepithelialis neoplasia) léziókban jelenlévő génexpressziós eltéréseket vizsgálták egy 15,000 EST-t tartalmazó génchip segítségével. 49 gén expressziója különbözött korai léziókban (pl. pepsinogen C, MUC6, KLF4, TFF1).

Érdekes, a diagnózis felállításában a segítő megfigyelés, hogy IPMN (intraductalis mucinosus papilláris carcinomákban) a cdx2 gén aberráns expressziója volt megfigyelhető (20/23) szemben a ductalis adenocarcinomákkal, ahol ez nem fordult elő (0/30)¹⁹³.

Angol szerzők^{194*} pancreasnedvben vizsgálták p53, K-ras mutációk és p16INK4a metiláció gyakoriságát 146 pancreas adenocarcinomás betegben. p53 mutációt 42%-ban mutattak ki szemben a kontrollban és pancreatitis csoportban talált 0 és 2%-kal. A K-ras gyakorisága 54% volt, de a kontroll és pancreatitis minták 21-34%-ában is jelen volt. A p16INK4a tesztelése során az értékek 62+ vs 13% ill. 8%.

Kasuya és mtsai¹⁹⁵ az onkolitikus vírusterápiás próbálkozásokat foglalták össze a pancreas carcinomában. Japán szerzők¹⁹⁶ a centromérák regulációjában és a kromoszómák szegregációjában fontos Aurora kináz A ellenes siRNS kezeléssel sikeresen gátolták pancreas adenocarcinoma sejtek növekedését in vitro és in vivo. A kezelés a taxanokkal szembeni szenzitivitást is fokozták.

CpG-oligodeoxynukleotid (CpG-ODN) és gemcitabin szinergista módon növelte a kezelt állatok túlélését pancreas xenograft modellben¹⁹⁷. A gemcitabin érzékenységet növelte az intra és extracelluláris túlélési szignálokat facilitáló Integrin-linked kináz ellenes siRNS terápia is¹⁹⁸.

Ocker és mtsai¹⁹⁹ az antiapoptotikus hatású bcl-2 ellenes siRNS terápiával szintén sikeresen gátolta pancreas tumorsejtek és xenograftok növekedését in vitro és in vivo. A túlélést ebben a tanulmányban nem vizsgálták

Nem tumoros betegségek

A korábban már több alkalommal vizsgált kationos tripszinogén gén (PRSS1), a szekretoros tripszin inhibitor (SPINK1: szerin proteáz inhibitor Kazal 1) szerepét vizsgálták finn szerzők. Korábban a SPINK1 N34S mutáció a hereditár betegek 50-70%-ában, az alkoholos eredetű pancreatitis betegek 20-25%-ában fordult elő. A variáns allél fokozta az akut pancreatitis esélyét, az etiológiától függetlenül: a vizsgált 371 akut pancreatitis betegek 7,8%-ában volt a variáns allél kimutatható szemben a kontrollban talált 2,6%-os gyakorisággal²⁰⁰. Egy másik finn munkacsoport²⁰¹ 116 főleg alkoholos eredetű krónikus pancreatitis és 188 pancreas adenocarcinomás betegben vizsgálta meg a SPINK1 N34S és P55S mutációk szerepét. Az N34S mutáció alkoholos és idiopathias pancreatitis rizikóját is fokozta (10,3%, OR: 4,3; 25% illetve OR: 9,3%), míg a pancreas adenocarcinomával nem volt kapcsolatban (3,7% vs 2,6%).

Brazil szerzők²⁰² kapcsolatot találtak az TGF- β 1 codon10 C/T polimorfizmusa és a krónikus pancreatitis között. A TNF α -308, TGF- β 1 codon25, IL-10, -6, és INF γ különböző polimorfizmusai azonban nem mutattak kapcsolatot a krónikus pancreatitissel.

A gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatban szintén vizsgált genetikai eltérések (TNF α , HSP-70 és CD14 polimorfizmusok) patogenezisében betöltött szerepét vizsgálta a szegedi munkacsoport²⁰³ akut pancreatitis betegekben. 77 beteg vizsgálata során a TNF1/2 genotípus és a HSP70-2 G allél (18,9% vs 53%) fokozott előfordulását észlelték súlyos pancreatitis betegekben, az enyhe pancreatitis csoporthoz képest. A teljes pancreatitis csoport megoszlása azonban nem különbözött a kontrolltól, azaz a genetikai eltérések a betegség súlyosságát befolyásolták, magát a betegségrizikót nem.

Szintén az akut pancreatitis genetikai hátterét vizsgálták kínai szerzők²⁰⁴. Az IL-1B, IL-10 és CD14 genotípusok 215 súlyos pancreatitis betegben nem különböztek a kontroll csoporttól. Az IL-10 -1082G allélje esetén viszont gyakoribb volt a szeptikus szövődmény (21,2% vs 9,2%).

Érdemes megemlíteni, hogy amerikai szerzők RNS interferencia segítségével gátolni tudták bizonyos gének (ins2) expresszióját endocrin pancreas szövetmodellben²⁰⁵.

Felhasznált irodalom

*fontos közlemény

1. Karagiannis TC, El-Osta A. RNA interference and potential therapeutic applications of short interfering RNAs. *Cancer Gene Therapy* 2005;12: 787-795.
2. Izquierdo M. Short interfering RNAs as a tool for cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy* 2005;12:217-227.
3. *Kimchi ET, Posner MC, Park JO és mtsai Progression of Barrett's Metaplasia to Adenocarcinoma Is Associated with the Suppression of the transcriptional Programs of Epidermal Differentiation. *Cancer Res* 2005; 65: 3146-54.
4. *Gomes LI, Esteves GH, Carvalho AF és mtsai Expression Profile of Malignant and Nonmalignant Lesions of Esophagus and Stomach: Differential Activity of Functional Modules Related to Inflammation and Lipid Metabolism. *Cancer Res* 2005; 65: 7127-36.
5. Cheng P, Gong J, Wang T, és mtsai Gene expression in Barrett's esophagus and reflux esophagitis induced by gastroduodenoesophageal reflux in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3277-3280.
6. Souza RF, Shewmake KL, Shen Y és mtsai Differences in ERK activation in squamous mucosa in patients who have gastroesophageal reflux disease with and without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100:551-9.
7. Zou H, Molina JR, Harrington JJ és mtsai Aberrant methylation of secreted frizzled-related protein genes in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Int J Cancer* 2005;116: 584-91.
8. Casson AG, Zheng Z, Evans SC és mtsai Cyclin D1 Polymorphism (G870A) and Risk for Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer* 2005;104:730-9.
9. Lewis SJ, Simth GD. Alcohol, ALDH2, and Esophageal Cancer: A Meta-analysis Which Illustrates the Potentials and Limitations of a Mendelian Randomization Approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1967-71.
10. *Hu N, Wang C, Hu Y és mtsai Genome-Wide Association Study in Esophageal Cancer Using GeneChip Mapping 10K Array. *Cancer Res* 2005; 65: 2542-6.
11. ZHANG X, MIAO X, TAN W és mtsai Identification of Functional Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 and Their Association With Risk of Esophageal Cancer. *Gastroenterology* 2005;129:565-76.
12. Marsman WA, Buskens CJ, Wesseling JG és mtsai Gene therapy for barrett's esophagus: adenoviral gene transfer in different intestinal models. *Cancer Gene Therapy* 2005;12: 778-786.

13. * Cui DX, Zhang L, Yan XJ, és mtsai A microarray-based gastric carcinoma prewarning system. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1273-1282.
14. Terashima M, Maesawa C, Oyama K és mtsai Gene expression profiles in human gastric cancer: expression of maspin correlates with lymph node metastasis. *Br J Cancer* 2005;92:1130-6.
15. * Yu CD, Xu SH, Mou HZ, és mtsai Gene expression profile differences in gastric cancer, pericancerous epithelium and normal gastric mucosa by gene chip. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2390-2397.
16. Galamb O, Sipos F, Fischer K és mtsai The Results of the Expression Array Studies Correlate and Enhance the Known Genetic Basis of Gastric and Colorectal Cancer. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2005;68B: 1-17.
17. Palli D, Saieva C, Luzzi I és mtsai Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1941-8.
18. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AMC és mtsai IL 1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2005;115:678-83.
19. Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K és mtsai Interleukin-8 Promoter Polymorphism Increases the Risk of Atrophic Gastritis and Gastric Cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2487-93.
20. Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M és mtsai The polymorphism interleukin 8 2251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut* 2005;54:330-335.
21. Chang YW, Jang JY, Kim NH és mtsai Interleukin-1B (IL-1B) polymorphisms and gastric mucosal levels of IL-1b cytokine in Korean patients with gastric cancer. *Int J Cancer* 2005;114:465-71.
22. Li Z, Chen D, Zhang C és mtsai HLA polymorphisms are associated with *Helicobacter pylori* infected gastric cancer in a high risk population, China. *Immunogenetics* 2005;56:781-787.
23. Hellmig S, Fischbach W, Goebeler-Kolve ME és mtsai Association study of a functional Toll-like receptor 4 polymorphism with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:869-72.
24. Hellmig S, Fischbach W, Goebeler-Kolve ME és mtsai A Functional Promoter Polymorphism of TNF- α Is Associated with Primary Gastric B-Cell Lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2644-2649
25. Kidd M, Eivk G, Shapiro MD és mtsai Microsatellite Instability and Gene Mutations in Transforming Growth Factor-Beta Type II receptor Are Absent in Small Bowel Carcinoid Tumors. *Cancer* 2005;103:229-36.
26. Min Y, Adachi Y, Yamamoto H és mtsai Insulin-like growth factor I receptor blockade enhances chemotherapy and radiation responses and inhibits tumour growth in human gastric cancer xenografts. *Gut* 2005;54:591-600.
27. Zhao ZG, Shen WL. Heat shock protein 70 antisense oligonucleotide inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cell line SGC-7901. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 73-78.
28. Hunt KA, McGovern DPB, Kumar PJ és mtsai A common CTLA4 haplotype associated with coeliac disease. *Eur J Hum Genet* 2005;13:440-4.
29. Lio D, Scola L, Forte GI és mtsai TNFa, IFNg and IL-10 gene polymorphisms in a sample of Sicilian patients with coeliac disease. *Dig Liv Dis* 2005;37:756-760.
30. FURUTA T, SAGEHASHI Y, SHIRAI N és mtsai Influence of CYP2C19 Polymorphism and *Helicobacter pylori* Genotype Determined From Gastric Tissue Samples on Response to Triple Therapy for *H pylori* Infection. *Clin gastroenterol Hepatol* 2005;3:564-73.
31. Muramatsu A, Azuma T, Okuda T és mtsai Association between interleukin-1b-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40:873-877.
32. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-1716.

33. * Kairupan CF, Meldrum CJ, Crooks R és mtsai Mutation analysis of the MYH gene in an Australian series of colorectal polyposis patients with or without germline APC mutations. *Int J Cancer* 2005;116:73-7.
34. * Hampel H, Frankel WL, Martin E és mtsai Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *NEJM* 2005;352:1851-60.
35. * Velayos FS, Allen BA, Conrad PG és mtsai Low rate of microsatellite instability in young patients with adenomas: reassessing the Bethesda guidelines. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1143-9.
36. * Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W és mtsai Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1,721 german families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2005;116:692-702.
37. BAUDHUIN LM, FERBER MJ, WINTERS JL és mtsai Characterization of hMLH1 and hMSH2 Gene Dosage Alterations in Lynch Syndrome Patients. *Gastroenterology* 2005;129:846-54.
38. HITCHINS M, WILLIAMS R, CHEONG K és mtsai MLH1 Germline Epimutations as a Factor in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2005;129:1392-99.
39. Czako L, Tiszlavicz L, Takacs R és mtsai Az első magyar hereditaer nem polypotikus colorectalis carcinoma család molekuláris vizsgálata: az MSH2 gén új mutációja. *Orv Hetil* 2005;146:1009-16.
40. Losi L, Di Gregorio C, Pedroni M és mtsai Molecular genetic alterations and clinical features in early-onset colorectal carcinomas and their role for the recognition of hereditary cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2280-7.
41. * Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, és mtsai HNPCC – clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. *Gut*;54:1733-40.
42. Westphalen AA, Russell AM, Buser M és mtsai Evidence for genetic anticipation in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Genet* 2005;116:461-465.
43. Alhopuro P, Katajisto P, Lehtonen R és mtsai Mutation analysis of three genes encoding novel LKB1-interacting proteins, BRG1, STRADa, and MO25a, in Peutz–Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2005;92:1126-9.
44. Luo L, Chen WD, Pretlow TP. CpG island methylation in aberrant crypt foci and cancers from the same patients. *Int J Cancer* 2005;115: 747-51.
45. Wang H, MacNaughton WK. Overexpressed B-Catenin Blocks Nitric Oxide–Induced Apoptosis in Colonic Cancer Cells. *Cancer Res* 2005;65:8604-7.
46. Fidder HH, Figer A, Geva R és mtsai Genetic analyses in consecutive israeli jewish colorectal cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1376-80.
47. Zauber NP, Sabbath-Solitare M, Marotta S és mtsai Clinical and Genetic Findings in an Ashkenazi Jewish Population with Colorectal Neoplasms. *Cancer* 2005;104:719-29.
48. Tranah GJ, Giovannucci E, Ma J és mtsai APC Asp1822Val and Gly2502Ser Polymorphisms and Risk of Colorectal Cancer and Adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:863–70.
49. * Oda S, Maehara Y, Ykeda Y, és mtsai Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability. *Nucleic Acid Res* 2005;33:1628-36.
50. Kono S, Chen K. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer and adenoma. *Cancer Sci* 2005;96:535-42.
51. Marchand LL, Wilkens LR, Kolonel LN és mtsai The MTHFR C677T Polymorphism and Colorectal Cancer: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1198–203.
52. Broll R, Busch P, Duchrow M és mtsai Influence of thymidylate synthase and p53 protein expression on clinical outcome in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:94-102.
53. Tang KS, Chiu HF, Chen HH, és mtsai Link between colorectal cancer and polymorphisms in the uridine-diphosphoglucuronosyltransferase 1A7 and 1A1 genes. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3250-3254.

54. Komuro K, Tada M, Tamoto E és mtsai Right- and left-sided colorectal cancers display distinct expression profiles and the anatomical stratification allows a high accuracy prediction of lymph node metastasis. *J Surg Res* 2005;124:216-24.
55. * Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sorensen FB, és mtsai Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. *Gut* 2005;54:374-84.
56. Chiu ST, Hsieh FJ, Chen SW és mtsai Clinicopathologic Correlation of Up-regulated Genes Identified Using cDNA Microarray and Real-time Reverse Transcription-PCR in Human Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:437-43.
57. Friederichs J, Rosenberg R, Mages J és mtsai Gene expression profiles of different clinical stages of colorectal carcinoma: toward a molecular genetic understanding of tumor progression. *Int J Colorectal Dis* 2005;20: 391-402.
58. D'Arrigo A, Belluco C, Ambrosi A és mtsai Metastatic transcriptional pattern revealed by gene expression profiling in primary colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2005;115:256-62.
59. * Giacomini CP, Leung SY, Chen X és mtsai A Gene Expression Signature of Genetic Instability in Colon Cancer. *Cancer Res* 2005;65:9200-5.
60. Lawes DA, Pearson T, SenGupta S és mtsai The role of MLH1, MSH2 and MSH6 in the development of multiple colorectal cancers. *Br J Cancer* 2005;93: 472-7.
61. Zhu M, Li J, Zhang X és mtsai Large genomic aberrations in MSH2 and MLH1 genes are frequent in Chinese colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:61-67.
62. Hsieh JS, Lin SR, Chang MY és mtsai APC, K-ras and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance. *Am Surg* 2005;71:336-43.
63. AKINO K, TOYOTA M, SUZUKI H és mtsai The Ras Effector RASSF2 Is a Novel Tumor-Suppressor Gene in Human Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2005;129:156-69.
64. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J és mtsai Poor Survival Associated with the BRAF V600E Mutation in Microsatellite-Stable Colon Cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-9.
65. Dejmek J, Dejmek A, Saffholm A és mtsai Wnt-5a Protein Expression in Primary Dukes B Colon Cancers Identifies a Subgroup of Patients with Good Prognosis. *Cancer Res* 2005;65:9142-6.
66. Alhopuro P, Alazzouzi H, Sammalkorpi H és mtsai SMAD4 Levels and Response to 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6311-16.
67. Inoue T, Hibi K, Nakayama G és mtsai Expression level of thymidylate synthase is a good predictor of chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2005; 40:143-147.
68. Hong Y, Eu KW, Seow-Choen F és mtsai GG genotype of cyclin D1 G870A polymorphism is associated with increased risk and advanced colorectal cancer in patients in Singapore. *Eur J Cancer* 2005;41:1037-44.
69. Robinson JP, Johnson VL, Rogers PA és mtsai Evidence for an Association between Compound Heterozygosity for Germ Line Mutations in the Hemochromatosis (HFE) Gene and Increased Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1460-3.
70. Rasinpera H, Forsblom C, Enattah NS és mtsai The C/C-13910 genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population. *Gut* 2005;54:643-647.
71. Ali IU, Luke BT, Dean M és mtsai Allelic variants in regulatory regions of cyclooxygenase-2: association with advanced colorectal adenoma. *Br J Cancer* 2005;93:953-9.
72. Papaconstantinou I, Theodoropoulos G, Gazouli M és mtsai Association between mutations in the CARD15/NOD2 gene and colorectal cancer in a Greek population. *Int J Cancer* 2005;114:433-35.
73. Slattery ML, Sweeney C, Murtaugh M és mtsai Associations between ERa, ERb, and AR Genotypes and Colon and Rectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12):2936-42.
74. Wada-Hiraike O, Yano T, Nei T és mtsai The DNA mismatch repair gene hMSH2 is a potent coactivator of oestrogen receptors. *Br J Cancer* 2005;92:2286-91.

75. Barrier A, Boelle PY, Lemoine A és mtsai Gene Expression Profiling of Nonneoplastic Mucosa May Predict Clinical Outcome of Colon Cancer Patients. *Dis Colon Rectum* 2005. published online 3. October 2005.
76. * Lentz F, Tran A, Rey E és mtsai Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:21-33.
77. Kweekel DM, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Rev* 2005;31:90-105.
78. Yu J, Shannon WD, Watso MA és mtsai Gene Expression Profiling of the Irinotecan Pathway in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11: 2063-62.
79. Vallbohmer D, Zhang W, Gordon M és mtsai Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol* 2005;23:3536-44.
80. Zhu H, Guo W, Zhang L és mtsai Bcl-XL small interfering RNA suppresses the proliferation of 5-fluorouracil-resistant human colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2005;4:451-6.
81. Ting AH, Schubel KE, Herman JG és mtsai Short double-stranded RNA induces transcriptional gene silencing in human cancer cells in absence of DNA methylation. *Nat Genet* 2005;37:906-10.
82. Nesterova MV, Johnson NR, Stewart T és mtsai CpG Immunomer DNA Enhances Antisense Protein Kinase A Inhibition of Multidrug-Resistant Colon Carcinoma Growth in Nude Mice: Molecular Basis for Combinatorial Therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11: 5950-55.
83. TU SP, CUI JT, LISTON P és mtsai Gene Therapy for Colon Cancer by Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Transfer of Survivin Cys84Ala Mutant. *Gastroenterology* 2005;128:361-75.
84. Newman B, Siminovitch KA. Recent advances in the Genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opin Gastroenterology* 2005;21:401-7.
85. Gasche C, Grundtner P. Genotypes and phenotypes in Crohn's disease: do they help in clinical management? *Gut* 2005;54:162-7.
86. Hagymasi K, Tulassay Z. Genotype-phenotype associations in inflammatory bowel disease. *Orv Hetil* 2005;146:1767-73.
87. Hagymasi K, Tulassay Z. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Orv Hetil* 2005;146:1143-50.
88. * Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T és mtsai Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19, Suppl A:5-36.
89. Maeda S, Hsu LC, Liu H és mtsai NOD2 mutation in Crohn's disease potentiates NF- κ B activity and IL-1 β processing. *Science* 2005;307:734-8.
90. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y és mtsai NOD2 dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:731-4.
91. Pierik M, De Hertogh G, Vermeire S és mtsai Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. *Gut* 2005;54:223-227.
92. Büning C, Molnar T, Nagy F, és mtsai NOD2/CARD15 gene polymorphism in patients with inflammatory bowel disease: Is Hungary different? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 407-411.
93. Nagy Z, Karadi O, Rumi G és mtsai Crohn's Disease Is Associated with Polymorphism of CARD15/NOD2 Gene in a Hungarian Population. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:45-51.
94. Pierik M, Yang H, Barmada MM és mtsai The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1-7.
95. McGovern DP, Hysi P, Ahmad T és mtsai Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:1245-50.
96. Ferreira AC, Almeida S, Tavares M és mtsai NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:331-9.

97. Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U és mtsai Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:631-8.
98. Jess T, Riis L, Jespersgaard C és mtsai Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2486-92.
99. Annese V, Lombardi G, Perri F és mtsai Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease—an IG-IBD study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:84-92.
100. Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A és mtsai Association between polymorphisms in the toll-like receptor 1, CD14 and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in Greek population. *World J Gastroenterol* 2005;11:681-5.
- 101* Brand S, Staudinger T, Schnitzler F és mtsai The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:645-52.
- 102 Braat H, Stokkers P, Hommes T és mtsai Consequence of functional Nod2 and Tlr4 mutations on gene transcription in Crohn's disease patients. *J Mol Med* 2005;83: 601–609.
- 103 Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F és mtsai Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn disease: phenotype-genotype correlations. *World J Gastroenterol* 2005;11:1489-95.
- 104* Oostenbrug LE, Drenth JP, de Jong DJ és mtsai Association between Toll-like receptor 4 and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:567-75.
- 105 Fernandez L, Martinez A, Mendoza JL és mtsai Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:739-43.
- 106 KLAUSZ G, MOLNAR T, NAGY F és mtsai Polymorphism of the heat-shock protein gene Hsp70-2, but not polymorphisms of the IL-10 and CD14 genes, is associated with the outcome of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1197-1204.
- 107 Martinez A, Del Carmen Martin M, Mendoza JL és mtsai Association of the organic cation transporter OCTN genes with Crohn's disease in the Spanish population. *Eur J Hum Genet*. 2005 Dec 7; [Epub ahead of print]
- 108* Newman B, Gu X, Wintle RF és mtsai A risk haplotype in the solute carrier family 22A4/22A5 gene cluster influences phenotypic expression of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:260-9.
- 109 NOBLE CL, NIMMO ER, DRUMMOND H és mtsai The Contribution of OCTN1/2 Variants Within the IBD5 Locus to Disease Susceptibility and Severity in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2005;129:1854-64.
- 110* Török HP, Glas J, Tonenchi L és mtsai Polymorphisms in the DLG5 and OCTN cation transporter genes in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:1421–1427.
- 111 Crawford NP, Eichenberger MR, Colliver DW és mtsai Evaluation of SLC11A1 as an inflammatory bowel disease candidate gene. *BMC Med Genet* 2005;6:10, published online before print.
- 112 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* 2005;41:48-53.
- 113 Daly MJ, Pearce AV, Farwell L és mtsai Association of DLG5 R30Q variant with inflammatory bowel disease. *Eur J Hum Genet* 2005;13:835-9.
- 114 Noble CL, Nimmo ER, Drummond H és mtsai DLG5 variants do not influence susceptibility to inflammatory bowel disease in the Scottish population. *Gut* 2005;54:1416-20.
- 115* VERMEIRE S, PIERIK M, HLAVATY T és mtsai Association of Organic Cation Transporter Risk Haplotype With Perianal Penetrating Crohn's Disease but Not With Susceptibility to IBD. *Gastroenterology* 2005;129:1845-53.
- 116 Urcelay E, Mendoza JL, Martin MC és mtsai MDR1 Gene: Susceptibility in Spanish Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:33-37.

- 117 HO GT, NIMMO ER, TENESA A és mtsai Allelic Variations of the Multidrug Resistance Gene Determine Susceptibility and Disease Behavior in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2005;128:288-96.
- 118 Machida H, Tsukamoto K, Wen CY és mtsai Crohn's disease in Japanese is associated with a SNP-haplotype of N-acetyltransferase 2 gene. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4833-4837.
- 119 Machida H, Tsukamoto K, Wen CY, és mtsai Association of polymorphic alleles of CTLA4 with inflammatory bowel disease in the Japanese. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4188-4193.
- 120 Kader HA, Tchernev VT, Satyaraj E és mtsai Protein microarray analysis of disease activity in pediatric inflammatory bowel disease demonstrates elevated serum PLGF, IL-7, TGF-beta1, and IL-12p40 levels in Crohn's disease and ulcerative colitis patients in remission versus active disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:414-23.
- 121 Cantor MJ, Nickerson P, Bernstein CN. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1134-42.
- 122 Levine A, Karban A, Eliakim R és mtsai A polymorphism in the TNF-alpha promoter gene is associated with pediatric onset and colonic location of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:407-13.
- 123 Waschke KA, Villani AC, Vermeire S és mtsai A polymorphism in the TNF-alpha promoter gene is associated with pediatric onset and colonic location of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:407-13.
- 124 Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J és mtsai Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:3499-3506.
- 125 Spina L, Saibeni S, Battaglioli T és mtsai Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2036-41.
- 126 Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L és mtsai Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:613-26.
- 127 Urcelay E, Mendoza JL, Martinez A, és mtsai IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005;11:1187-92.
- 128 Sipos F, Molnar B, Zagoni T és mtsai Growth in Epithelial Cell Proliferation and Apoptosis Correlates Specifically to the Inflammation Activity of Inflammatory Bowel Diseases: Ulcerative Colitis Shows Specific p53- and EGFR Expression Alterations. *Dis Colon Rectum* 2005;48:775-86.
- 129 Chen R, Bronner MP, Crispin DA és mtsai Characterization of genomic instability in ulcerative colitis neoplasia leads to discovery of putative tumor suppressor regions. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005;162: 99-106.
- 130 Aust DE, Haase M, Dobryden L és mtsai Mutations of the BRAF gene in ulcerative colitis-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2005;115:673-7.
- 131* SCHULMANN K, MORI Y, CROOG V és mtsai Molecular Phenotype of Inflammatory Bowel Disease-Associated Neoplasms With Microsatellite Instability. *Gastroenterology*;129:74-85.
- 132* TAHARA T, INOUE N, HISAMATSU T és mtsai Clinical significance of microsatellite instability in the inflamed mucosa for the prediction of colonic neoplasms in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 710-715.
- 133 van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE és mtsai Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2510-6.
- 134 Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA és mtsai Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1340-4.
- 135 SAITO YA, PETERSEN GM, LOCKE GR és mtsai The Genetics of Irritable Bowel Syndrome. *Clin gastroenterol Hepatol* 2005;3:1057-65.
- 136 Fernandez-Banares F, Esteve M, Farre C és mtsai Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of coeliac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1333- 1338.

- 137* Nam SW, Park JY, Ramasamy A és mtsai Molecular Changes From Dysplastic Nodule to Hepatocellular Carcinoma Through Gene Expression Profiling. *HEPATOLOGY* 2005;42: 809-818.
- 138 Mao HJ, Li HN, Zhou XM, és mtsai Monitoring microarray-based gene expression profile changes in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2811-2816.
- 139* Kato N, Ji G, Wang Y és mtsai Large-Scale Search of Single Nucleotide Polymorphisms for Hepatocellular Carcinoma Susceptibility Genes in Patients With Hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2005;42:846-853.
- 140 Yamada Y, Jackson-Grusby L, Linhart H és mtsai Opposing effects of DNA hypomethylation on intestinal and liver carcinogenesis. *PNAS* 2005;102:13580-5.
- 141 Yeo W, Wong N, Wong W-L és mtsai High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in tumor and plasma of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2005; 25: 266-272.
- 142 Fautrel A, Andrieux L, Musso O és mtsai Overexpression of the two nucleotide excision repair genes ERCC1 and XPC in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;43:288-93.
- 143 Zhang SH, Cong WM, Xian ZH, és mtsai Clinicopathological significance of loss of heterozygosity and microsatellite instability in hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3034-3039.
- 144 Park JY, Park WS, Nam SW, és mtsai Mutations of b-catenin and AXIN 1 genes are a late event in human hepatocellular carcinogenesis. *Liver International* 2005; 25: 70-76.
- 145 Tseng CS, Tang KS, Lo HW, és mtsai UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma risk and onset age. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1758-63.
- 146 Wang H, Dai J, Hou S és mtsai Treatment of hepatocellular carcinoma with adenoviral vector mediated Flt3 ligand gene therapy. *Cancer Gene Therapy* 2005;12:769-777.
- 147 Wirth T, Kuhnel F, Fleischmann-Mundt B és mtsai Telomerase-Dependent Virotherapy Overcomes Resistance of Hepatocellular Carcinomas against Chemotherapy and Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand by Elimination of Mcl-1. *Cancer Res* 2005; 65: 7393-402.
- 148 Djojodibroto MW, Chin AC, Go N és mtsai Telomerase Antagonists GRN163 and GRN163L Inhibit Tumor Growth and Increase Chemosensitivity of Human Hepatoma. *HEPATOLOGY* 2005;42:1127-1136.
- 149 Zhang SZ, Pan FY, Xu JF és mtsai Knockdown of c-Met by adenovirus-delivered small interfering RNA inhibits hepatocellular carcinoma growth in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2005;4:1577-84.
- 150 Lu X, Qin W, Li J és mtsai The Growth and Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma Xenografts Are Inhibited by Small Interfering RNA Targeting to the Subunit ATP6L of Proton Pump. *Cancer Res* 2005;65: 6843-9.
- 151 Stefani AL, Barzon L, Castagliuolo I és mtsai Systemic efficacy of combined suicide/cytokine gene therapy in a murine model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:728-35.
- 152 Sakai M, Nishikawa M, Thanaketaisarn O és mtsai Hepatocyte-targeted gene transfer by combination of vascularly delivered plasmid DNA and in vivo electroporation. *Gene Therapy* 2005;12: 607-616.
- 153 Fu GF, Li X, Hou YY és mtsai Bifidobacterium longum as an oral delivery system of endostatin for gene therapy on solid liver cancer. *Cancer Gene Therapy* 2005;12:133-140.
- 154 Ma H, Liu Y, Liu S és mtsai Oral Adeno-Associated Virus-sTRAIL Gene Therapy Suppresses Human Hepatocellular Carcinoma Growth in Mice. *HEPATOLOGY* 2005;42:1355-1363.
- 155 Foja S, Goldberg M, Schagdarsurengin U, és mtsai Promoter methylation and loss of coding exons of the fragile histidine triad (FHIT) gene in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Liver International* 2005; 25:1202-1208.
- 156 Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, és mtsai p53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver International* 2005; 25: 704-716.

- 157* Hillebrandt S, Washmuth HE, Weiskirchen R és mtsai Complement faktor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans. *Nat Genet* 2005;37:835-43.
- 158* ASSELAH T, BIÈCHE I, LAURENDEAU I és mtsai Liver Gene Expression Signature of Mild Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:2064-75.
- 159 Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G és mtsai Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T Polymorphism Promote Steatosis and Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2005;41:995-1003.
- 160* Goulding C, Murphy A, MacDonald G és mtsai The CCR5-D32 mutation: impact on disease outcome in individuals with hepatitis C infection from a single source. *Gut* 2005;54:1157-1161.
- 161 Hohler T, Reuss E, Freitag CM és mtsai A Functional Polymorphism in the IL-10 Promoter Influences the Response After Vaccination With HBsAg and Hepatitis A. *HEPATOLOGY* 2005;42: 72-76.
- 162* Chen L, Borozan I, Feld J és mtsai Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2005;128:1437-44.
- 163 Yeung E, Chung RT. Microarrays and Prediction of Interferon Response in Chronic Hepatitis C: Not Yet Ready for Prime Time. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1192-4.
- 164 Korf M, Jarczак D, Beger C és mtsai Inhibition of hepatitis C virus translation and subgenomic replication by siRNAs directed against highly conserved HCV sequence and cellular HCV cofactors. *J Hepatol* 2005;43:225-34.
- 165 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM és mtsai Modulation of Hepatitis C Virus RNA Abundance by a Liver-Specific MicroRNA. *Science* 2005;309: 1577-81.
- 166* Morrissey DV, Blanchard K, Shaw L és mtsai Activity of Stabilized Short Interfering RNA in a Mouse Model of Hepatitis B Virus Replication. *HEPATOLOGY* 2005;41:1349-1356.
- 167* Uprichard SL, Boyd B, Althage A és mtsai Clearance of hepatitis B virus from the liver of transgenic mice by short hairpin RNAs. *PNAS* 2005;102:773-8.
- 168 Arbuthnot P, Carmona S, Ely A. Exploiting the RNA interference pathway to counter HBV replication. *Liver International* 2005; 25: 9-15.
- 169 Taylor JA, Naoumov NV. The potential of RNA interference as a tool in the management of viral hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:139-44.
- 170 Tsui TY, Lau CK, Ma J és mtsai rAAV-Mediated Stable Expression of Heme Oxygenase-1 in Stellate Cells: A New Approach to Attenuate Liver Fibrosis in Rats. *HEPATOLOGY* 2005;42:335-342.
- 171 Hiraide A, Imazeki F, Yokosuka O, és mtsai Fas polymorphisms influence susceptibility to autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1322-9.
- 172 Honda M, Kawai H, Shiota Y és mtsai Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2019-30.
- 173 Honda M, Kawai H, Shiota Y és mtsai cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. *J Autoimmun* 2005;25:133-40.
- 174 FAN L, TU X, ZHU Y és mtsai Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:249-55.
- 175 Fan LY, Tu XQ, Zhu Y, és mtsai Genetic association of cytokines polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2768-2772.
- 176 Hagymasi K, Tulassay Z. Genetics of primary biliary cirrhosis. *Orv Hetil* 2005;146:2151-55.
- 177* Younossi ZM, Baranova A, Ziegler K és mtsai A Genomic and Proteomic Study of the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY* 2005;42:665-674.
- 178 Younossi ZM, Gorreta F, Ong JP, és mtsai Hepatic gene expression in patients with obesity-related non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International* 2005; 25: 760-771.

- 179 Baranova A, Schlauch K, Gowder S, és mtsai Microarray technology in the study of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2005; 25: 1091–1096.
- 180 Oliver J, Agundez JAG, Morales S, és mtsai Polymorphisms in the transforming growth factor-*b*1 gene (TGF-*b*1) and the risk of advanced alcoholic liver disease. *Liver International* 2005; 25: 935–939.
- 181 Martins A, Cortez-Pinto H, Machado M, és mtsai Are genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha, interleukin-10, CD14 endotoxin receptor or manganese superoxide dismutase associated with alcoholic liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1099-1104.
- 182 LADERO JM, MARTINEZ C, GARCIA-MARTIN E és mtsai Polymorphisms of the glutathione S-transferases mu-1 (GSTM1) and theta-1 (GSTT1) and the risk of advanced alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:348-53.
- 183 Meiler C, Mühlbauer M, Johann M, és mtsai Different effects of a CD14 gene polymorphism on disease outcome in patients with alcoholic liver disease and chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6031-6037.
- 184 Mullenbach R, Bennett A, Tetlow N és mtsai ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54:829–834.
- 185 HARRIS MJ, LE COUTEUR DG, ARIAS IM. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20: 807–817.
- 186 Ka C, Le Gac G, Dupradeau FY és mtsai The Q283P amino-acid change in HFE leads to structural and functional consequences similar to those described for the mutated 282Y HFE protein. *Hum Genet* 2005;117:467-75.
- 187* Mimeault M, Brand R, Sasson A és mtsai Recent Advances on the Molecular Mechanisms Involved in Pancreatic Cancer Progression and Therapies. *Pancreas* 2005;31:301-316.
- 188 Toyoda E, Doi R, Koizumi M és mtsai Analysis of E-, N-Cadherin, alpha-, beta-, and gamma-Catenin Expression in Human Pancreatic Carcinoma Cell Lines. *Pancreas* 2005;30:168-173.
- 189 Li D, Ahmed M, Li Y és mtsai 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and the Risk of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1470–6.
- 190 WANG L, MIAO X, TAN W és mtsai Genetic Polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate Reductase and Thymidylate Synthase and Risk of Pancreatic Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:743-51.
- 191 Nowak NJ, Gaile D, Conroy JM és mtsai Genome-wide aberrations in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005;161: 36-50.
- 192* Prasad NB, Biankin AV, Fukushima N és mtsai Gene Expression Profiles in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Reflect the Effects of Hedgehog Signaling on Pancreatic Ductal Epithelial Cells. *Cancer Res* 2005;65:1619-26.
- 193 Yeh TS, Ho YP, Chiu CT és mtsai Aberrant Expression of cdx2 Homeobox Gene in Intraductal Papillary- Mucinous Neoplasm of the Pancreas But Not in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 2005;30:233-238.
- 194* YAN L, MCFAUL C, HOWES N és mtsai Molecular Analysis to Detect Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in High-Risk Groups. *Gastroenterology* 2005;128:2124-30.
- 195 Kasuya H, Takeda S, Nomoto S és mtsai The potential of oncolytic virus therapy for pancreatic cancer. *Cancer Gene Therapy* 2005;12: 725-736.
- 196 Hata T, Furukawa T, Sunamura M és mtsai RNA Interference Targeting Aurora Kinase A Suppresses Tumor Growth and Enhances the Taxane Chemosensitivity in Human Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res* 2005;65: 2899-905.
- 197 Pratesi G, Petrangolini G, Tortoreto M és mtsai Therapeutic Synergism of Gemcitabine and CpG Oligodeoxynucleotides in an Orthotopic Human Pancreatic Carcinoma Xenograft. *Cancer Res* 2005; 65: 6388-93.
- 198 Duxbury MS, Ito H, Benoit E és mtsai RNA Interference Demonstrates a Novel Role for Integrin-Linked Kinase as a Determinant of Pancreatic Adenocarcinoma Cell Gemcitabine Chemoresistance. *Clin Cancer Res* 2005;11:3433-8.

- 199 Ocker M, Neureiter D, Lueders M és mtsai Variants of bcl-2 specific siRNA for silencing antiapoptotic bcl-2 in pancreatic cancer. *Gut* 2005;54:1298–1308.
- 200 Tukiainen E, Kylanpaa ML, Kemppainen E és mtsai Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (SPINK1) Gene Mutations in Patients With Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:239-242.
- 201 LEMPINEN M, PAJU A, KEMPPAINEN E és mtsai Mutations N34S and P55S of the SPINK1 gene in patients with chronic pancreatitis or pancreatic cancer and in healthy subjects: A report from Finland. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:225-30.
- 202 Bendicho MT, Guedes JC, Silva NN és mtsai Polymorphism of Cytokine Genes (TGF-[beta]1, IFN-[gamma], IL-6, IL-10, and TNF-[alpha]) in Patients With Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:333-336.
- 203 Balog A, Gyulai Z, Boros LG és mtsai Polymorphism of the TNF-a, HSP70-2, and CD14 Genes Increases susceptibility to Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:C46-C50.
- 204 Zhang DL, Zheng HM, Yu BJ, Association of polymorphisms of IL and CD14 genes with acute severe pancreatitis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2005;11: 4409-4413.
- 205 Bradley SP, Rastellini C, da Costa MA és mtsai Gene Silencing in the Endocrine Pancreas Mediated by Short-Interfering RNA. *Pancreas* 2005;31:373-379.