

**Allépolimorfizmusok, mint a
kolorektális és fej-nyaki tumorok
kialakulásának és lefolyásának
biomarkerei**

Dr. Csejtei András

Programvezető: Dr. Ember István

Témavezető: Dr. Kiss István

*Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Népegészségtani Intézet*

Pécs, 2010

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés.....	3
I.1 A daganatos megbetegedések jelentősége.....	3
I.2. A kolorektális daganatok epidemiológiája.....	4
I.3. Metabolizáló enzimek.....	12
I.4. A p53 tumorszuppresszor gén és polimorfizmisai.....	17
I.5. A fej-nyaki daganatok epidemiológiája.....	21
I.6. Az X-ray repair cross complementing 1 (XRCC1) gén.....	27
II. Célkitűzések.....	30
III. Anyagok és módszerek.....	31
III.1. A betegek kiválasztása, klinikai háttér.....	31
III.2. DNS-izolálás.....	32
III.3. Genotipizálás.....	33
III.4. Statisztikai módszerek.....	35
IV. Eredmények.....	36
IV. 1. A p53, GSTM1 és GSTT1 polimorfizmusok összefüggése a kolorektális daganatok kialakulásának kockázatával.....	36
IV. 2. A p53, GSTM1 és GSTT1 polimorfizmusok összefüggése a kolorektális daganatok klinikai lefolyásával.....	37
IV. 3. Az XRCC1 allélpolimorfizmusok összefüggése a fej- nyaki daganatok kialakulásának kockázatával.....	54
IV. 4. Az XRCC1 polimorfizmusok összefüggése a fej- nyaki daganatok prognózisával.....	55
V. Megbeszélés.....	69
VI. Összefoglalás, saját eredmények.....	75
VII. Rövidítések jegyzéke.....	79
VIII. Irodalom.....	80
VII. Saját publikációk.....	90

I. BEVEZETÉS

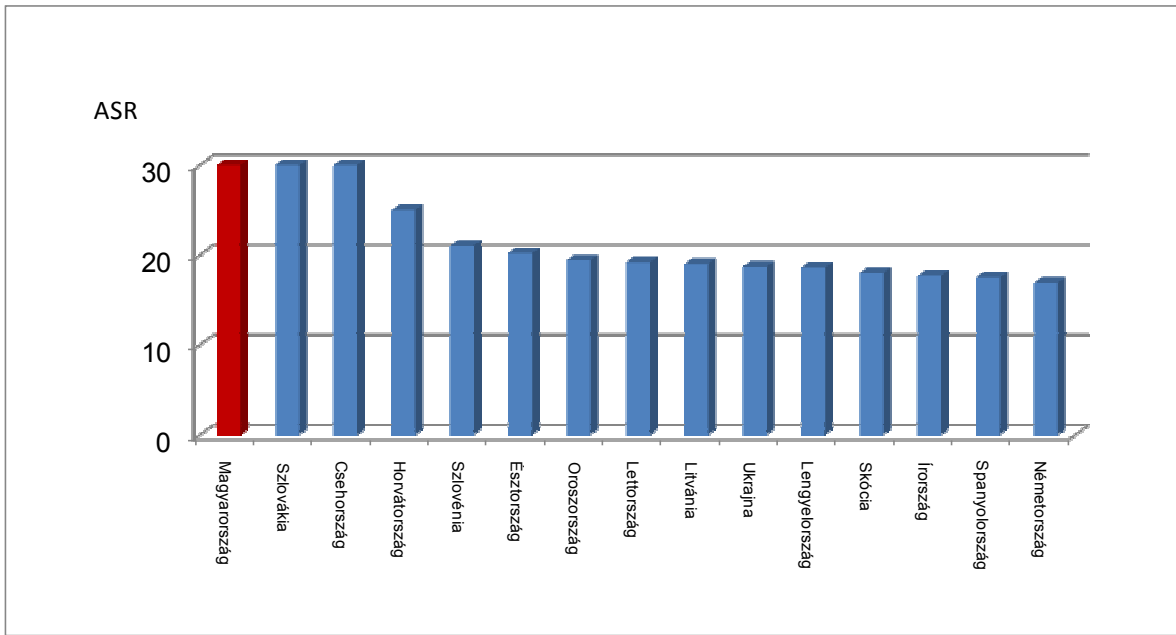
I. 1. A daganatos megbetegedések jelentősége

Fejlett országokban a daganatok képezik a második legfontosabb halálokot. Jelentőségük a XX. században gyakorlatilag folyamatosan nőtt, mind az abszolút halálozásokat tekintve, mind pedig a halálozásokon belüli részarányokat illetően. Ez annak köszönhető, hogy a daganatok incidenciája jelentősen megemelkedett, a terápia terén történt fejlődés pedig nem volt olyan mértékű, hogy ezt a halálozások szintjén kompenzálni tudta volna. Az incidenciá-
emelkedést mutatja, hogy a múlt század utolsó harmadában a daganatos megbetegedések száma megduplázódott. Míg 1975-ben 5,9 millióra becsülték az új daganatos esetek számát, addig az International Agency for Research on Cancer (IARC) becslése szerint ez 2008-ban 12,4 millió, és előrejelzésük szerint 2030-ra több, mint 25 millió új esettel kell számolnunk (Parkin, 2001). A daganatos megbetegedések jelentős hányada az iparilag fejlett országokat érinti, ahol is a daganatok túlnyomó része mintegy jóléti megbetegedésként fogható fel, illetve fontos szerepe van az e régiókban magasabb születéskor várható átlagos élettartamnak is, hiszen a daganatok gyakorisága az életkor előrehaladtával meredeken emelkedik. A születéskor várható átlagos élettartam növekedésével várhatóan 2030-ra a közepes és alacsony jövedelmű országokban megduplázódik a 65 év felettek száma, és a daganatos megbetegedések ezekben az országokban is jóval gyakoribbá válnak majd. A gazdaságilag fejlett, magas életszínvonalú országokban a tüdőrák, emlőrák, prosztatatarák és a kolorektális daganatok okozzák a legtöbb daganatos halálesetet, míg a fejlődő országokban inkább a gyomorrák, májtumorok, fej-nyaki daganatok, valamint a méhnyakrák a legfontosabbak (Boyle, 2006; Parkin, 2006).

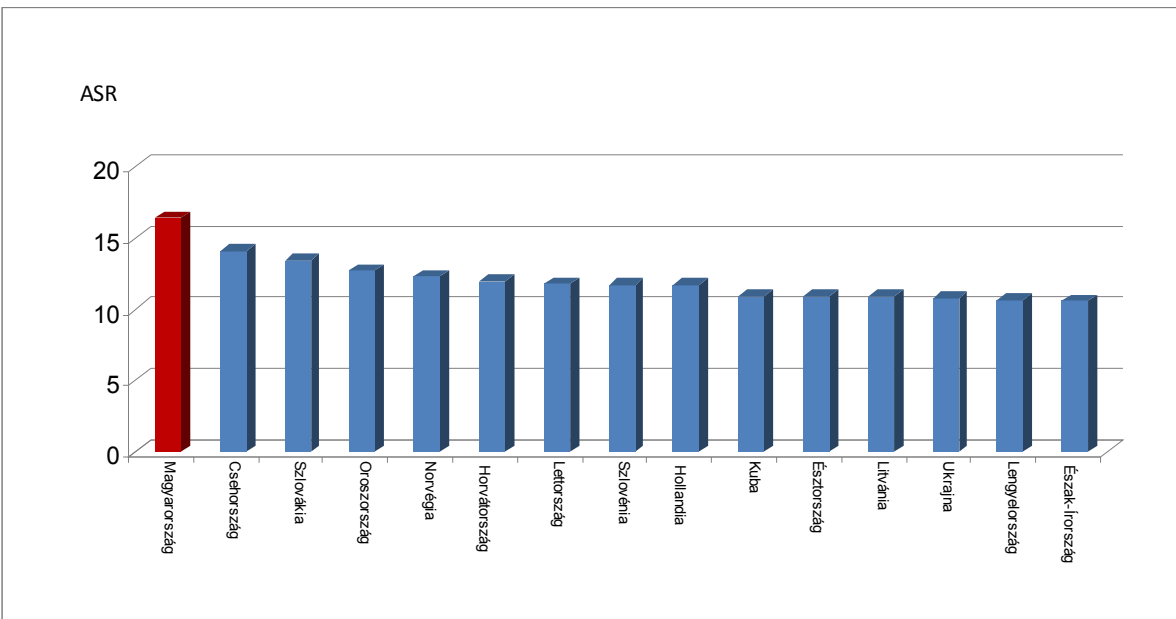
I. 2. Kolorektális daganatok epidemiológiája

I. 2. 1. Incidencia, mortalitás

A kolorektális daganatok világszerte az egyik leggyakoribb daganatos halálokot képezik. A WHO becslése szerint több, mint egy millió új kolorektális daganatos megbetegedést regisztrálnak évente, melynek valamivel kevesebb, mint fele végződik halállal a nyugati országokban. A kolorektális daganatok incidenciája nagy földrajzi variabilitást mutat. Mint tipikus civilizációs megbetegedés Észak-Amerikában, Európában, Ausztráliában és Japánban lényegesen több új eset fordul elő, mint Ázsiában és Afrikában. A vastag- és végbéldaganatok fejlett országokban konzekvensen a daganatos mortalitási lista élmezőnyében helyezkednek el. A WHO folyamatosan frissített online mortalitási adatbázisa (<http://www-dep.iarc.fr/>) alapján 2005-ben (ez az utolsó olyan év, amelyre az országok többségének adatai rendelkezésre állnak) Magyarországon a 100.000 főre jutó, a világ népességére standardizált kolorektális daganatos halálozás férfiaknál 31,9, illetve nőknél 16,4, ezzel mind a férfiak, mind a nők esetében is Magyarország állt a kolorektális daganatos mortalitási lista első helyén (1, 2. ábra). A 100.000 főre eső nyers halálozás Magyarországon 2007-ben férfiaknál 54,9, nőknél 40,9 volt (KSH, 2008) amellyel e daganattípus a hazai daganatos mortalitási ranglista második (a tüdőrák után) helyén állt mindkét nem esetében. Az abszolút daganatos halálozásokat mutatja ugyanerre az évre az I. táblázat (KSH, 2008). A kolorektális daganatok a férfiaknál és nőknél majdnem egyformán gyakoriak, a kategórián belül egyrészt említésre méltó, hogy férfiaknál a végbél daganatai jóval gyakoribbak, mint nőknél, másrészt pedig nőkben magasabb életkorban van a halálozási maximum, mint férfiaknál. Abszolút számokban mérve a halálozás a maximumát férfiaknál 65-69, nőknél pedig 75-79 éves korban éri el (3. ábra) (KSH, 2008), míg ha a 100.000 főre eső korszpecifikus halálozásokat tekintjük, akkor látható, hogy a kor előrehaladtával az incidencia és a mortalitás is exponenciálisan fokozódik (4. ábra) (KSH, 2008).



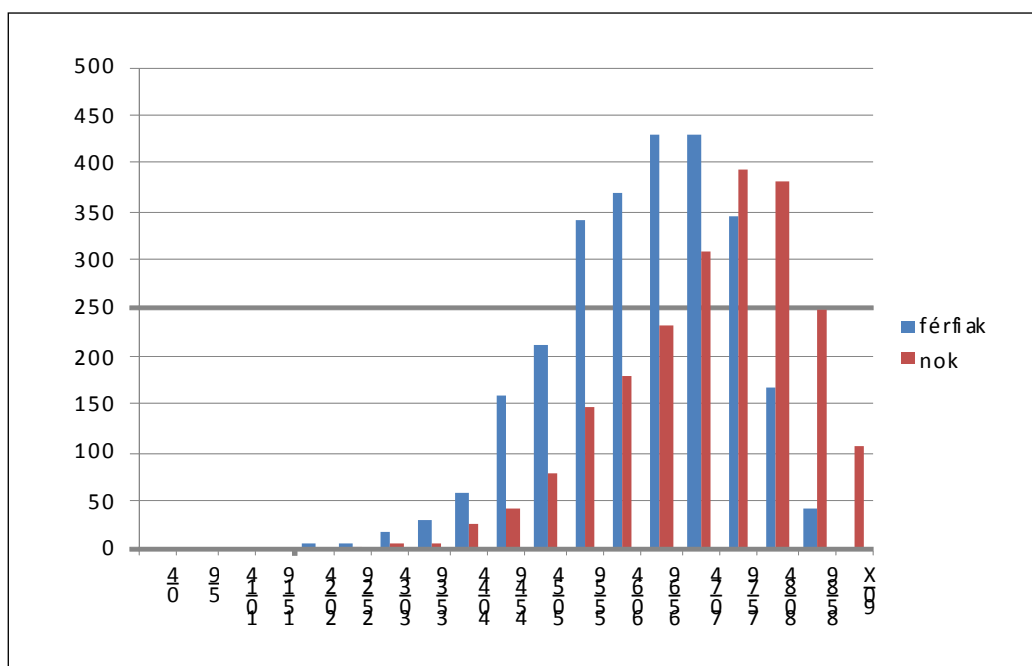
1. ábra: Kolorektális daganatos halálozási sorrend, világ, 2005, férfiak.
(Életkor szerint a világ népességére standardizálva).



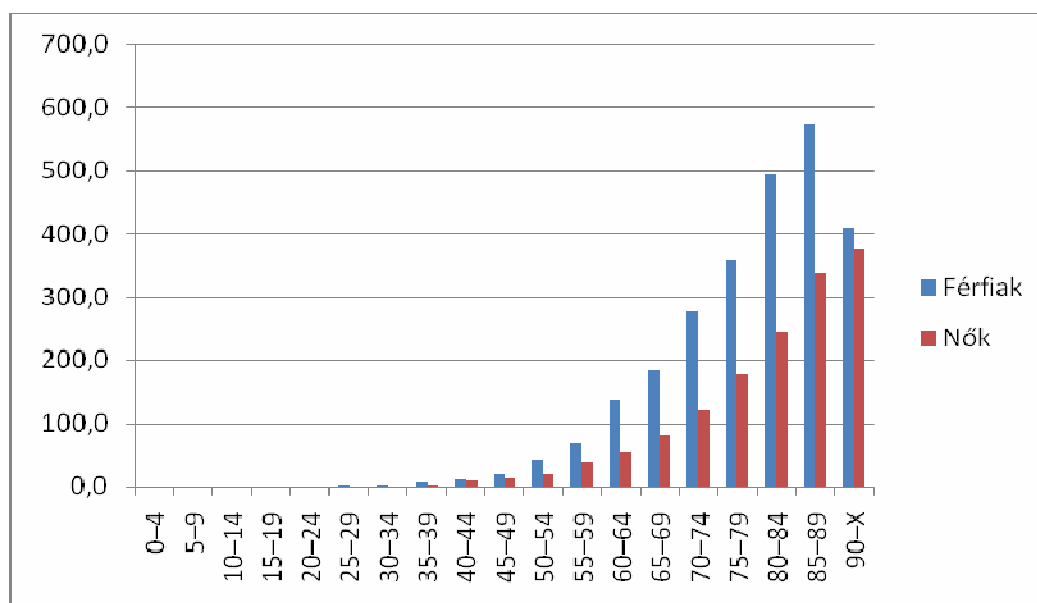
2. ábra: Kolorektális daganatos halálozási sorrend, világ, 2005, nők.
(Életkor szerint a világ népességére standardizálva).

	Férfiak		Nők
Tüdőrák	5581	Tüdőrák	2574
Kolorektális daganatok	2621	Kolorektális daganatok	2158
Fej-nyak tumorok	1292	Emlőrák	2045
Prosztatarák	1160	Hasnyálmirigy rák	909

I. táblázat: Magyarországi daganatos halálozási sorrend, 2007.

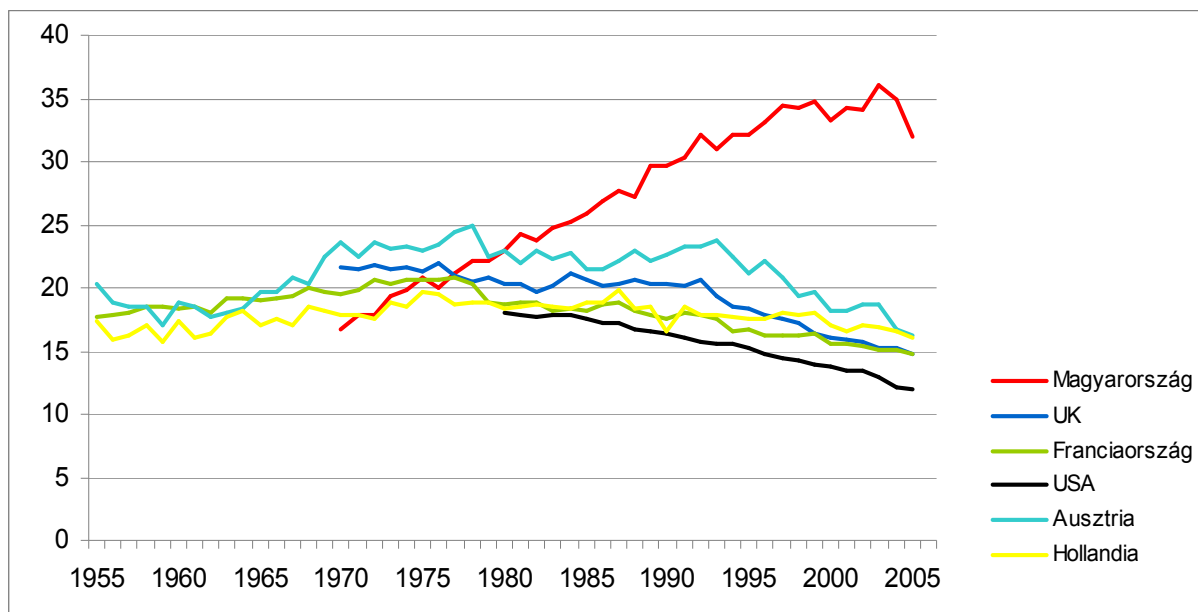


3. ábra: A vastag- és végbél daganatok korcsoportonkénti mortalitása, Magyarország, 2007.

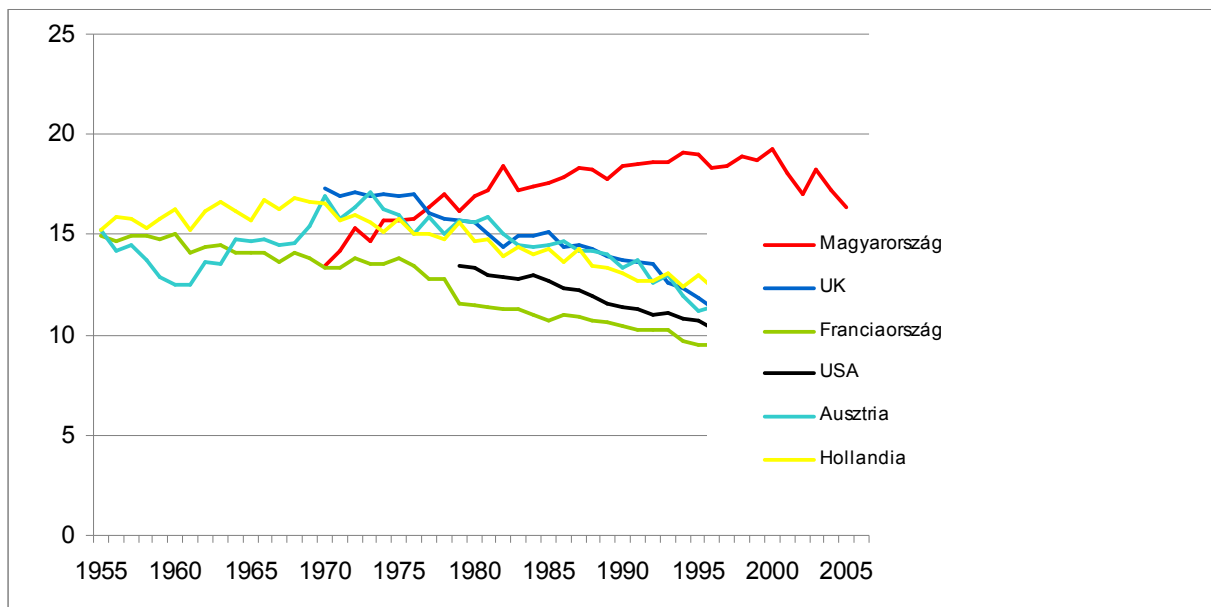


4. ábra: A vastag- és végbél daganatok 100.000 főre eső mortalitása korcsoportok szerint, Magyarország, 2007.

Ha a vastag- és végbéldaganatos halálozás hazai trendjét összevetjük néhány más fejlett ország adataival (<http://www-dep.iarc.fr/>), jól láthatjuk, hogy míg másutt a 70-es évektől folyamatos csökkenés mutatkozott, hazánkban a nemzetközi trendekkel ellentétesen, nőknél valamivel az ezredforduló előttig, férfiaknál pedig még a XXI. század első éveiben is emelkedett a kolorektális daganatos mortalitás. (5, 6. ábra). Férfiaknál 1970 óta a kolorektális daganatok okozta halálozások megduplázódtak, és az utóbbi években tapasztalható csökkenés ellenére még nagyon messze vagyunk a többi fejlett ország átlagától. A kedvezőtlen hazai helyzetet mutatja az is, hogy a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján az elmúlt években kb. 9000 új kolorektális daganatos beteget regisztrálnak évente Magyarországon, tehát a közeljövőben nem várható a halálozás jelentős csökkenése sem.



5. ábra: Kiválasztott országok kolorektális daganatos halálozása, férfiak, 1955-



6. ábra: Kiválasztott országok kolorektális daganatos halálozása, nők, 1955-

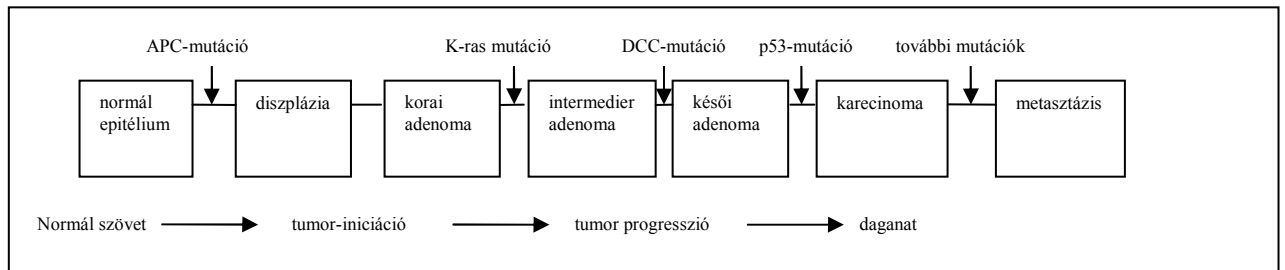
I. 2. 2. A kolorektális daganatok kockázati tényezői

A kolorektális daganatok kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Bár a dolgozat a genetikai tényezőkkel foglalkozik, a teljesség – és a genetikai-környezeti kölcsönhatások szemléltetése – kedvéért nagyon rövid áttekintést adunk a külső tényezőkről is.

A vastag- és végbéldaganatok 85-95%-a sporadikus (Evans, 1997; Gertig 1998), ezen esetek kialakulásában elsősorban környezeti és életmódi tényezők játszzák a főszerepet, részben a később tárgyalandó alacsony penetranciájú genetikai tényezőkkel kölcsönhatásban. A külső tényezők szerepét jól illusztrálják azon migrációs vizsgálatok, melyek szerint egy népcsoport alacsony kockázatú területről magas kockázatú területre vándorlása után hamarosan erre a populációra is az új hazában mérhető magas kockázat lesz jellemző, még mielőtt lényeges genetikai keveredés történne az itteni lakossággal.

A sporadikus kolorektális daganatok kialakulásában a különböző karcinogén faktorok, mint például a dohányzás, ionizáló sugárzások, táplálkozási karcinogének hatására a normál epithélium változások során megy keresztül, melynek következtében kezdetben proliferatív epithélium, diszplázia, majd korai-, intermedier-, illetve késői adenoma alakul ki, amit a karcinoma követ (Fearon, Vogelstein modell, 7. ábra). Eközben számos protoonkogénben és/vagy tumorszuppresszor génben következik be pontmutáció, pl. az APC gén pontmutációja

általában még a diszpláziát megelőző korai esemény, a K-ras mutáció gyakran a korai-intermedier adenoma átmenetben történik, az intermedier adenoma – késői adenoma átalakulás során a DCC tumor szuppresszor gén mutálódhat, míg a karcinoma kialakulást p53 pontmutáció előzheti meg. A vastag- és végbéldaganatok etiológiája még ma sem tisztázott pontosan. Az APC gén pontmutációja a sporadikus kolorektális daganatok 60%-ban is jelen van, funkciójának csökkenése a nukleáris β -katenin szint növekedésén keresztül korrelál a progresszió mértékével, és a tumorok nagyságával is (Vogelstein, 2002, Fodde, 2002). A kolorektális daganatok túlnyomó részében a DCC gén hiánya illetve a p53 tumorszuppresszor gén mutációja szintén megfigyelhető.



7. ábra. A vastag- és végbéldaganatok kialakulásának szekvenciális modellje (Fearon és Vogelstein)

A vastag- és végbéldaganatok főbb kockázati tényezőit a II. táblázat foglalja össze.

Táplálkozás	Életmód	Egyéb tényezők
Magas energia- és zsírbevitel	Dohányzás	Életkor
Elégtelen zöldség- gyümölcsfogyasztás	Túlzott alkoholfogyasztás	Nem (a férfiak kockázata összességében kissé magasabb, de lényegesebb a lokalizáció szerinti eltérés: nőknél relatíve a vastagbél, férfiaknál a végbél daganatai gyakoribbak)
Túlzottan átsütött, füstölt, pácolt húsok fogyasztása	Fizikai inaktivitás, túlsúly, elhízás	Örökletes betegségek, szindromák (HNPCC, FAP, Peutz-Jeghers-szindroma)
Vörös húsok, belőlük előállított húskészítmények fogyasztása		Rassz (pl. afroamerikaiak és ashkenázi zsidók között a kockázat magasabb)
Alacsony kalciumbevitel		A családi anamnézisben szereplő vastag- vagy végbélrák ill. polipok
		A beteg anamnézisben szereplő vastag- vagy végbélrák ill. polipok
		Korábban diagnosztizált egyéb daganatok
		A beteg anamnézisben szereplő gyulladásos bélbetegségek (colitis ulcerosa, Crohn- betegség)
		Korábbi daganatok miatt kapott kezelés (pl. hasüregi besugárzás)
		II-es típusú diabetes

II. táblázat: A kolorektális daganatok kockázati tényezői

A daganatmegelőző hatású tényezők közül megemlíthetjük a fitoösztrogének fogyasztását, mint például az izoflavonoidok (szója) vagy a lignánok (gyümölcsök, zöldségek) (Terry, 2001; Cotterchio, 2006), valamint szintén protektív faktornak tartják a növényi rostokban gazdag táplálkozást. A bélflóra által emészthető növényi rostokból rövid szénláncú zsírsavak képződnek, amelyek daganatpreventív hatással bírnak. A nem emészthető rostok

ballasztanyagként funkcionálnak, felgyorsítják a bélpasszázst, hígítják a béltartalmat, ezáltal csökkentik a prokarcinogének koncentrációját a székletben (Young, 2005; Nguyen, 2006).

Az állati zsiradékok, a vörös húsok, a füstölt húskészítmények, az erősen átsütött húsok fogyasztása fokozza, míg a tengeri halak rendszeres fogyasztása pedig szignifikánsan csökkenti a kolorektális daganatok kialakulásának kockázatát (Norat, 2007, Cross, 2007). Az idevágó tanulmányok metaanalízise szerint napi 100 g vörös hús fogyasztása 12-17%-kal, napi 25g füstölt hús fogyasztása 49%-kal növeli a vastagbél-daganat kialakulásának valószínűségét (Sandhu, 2001). A vegetáriánus és a húst bőségesen tartalmazó diéta hatása közötti különbség kimutatható volt a bélfalról lesodródott hámsejtekben mért DNS-károsodások mennyiségében is (Kiss, 2000).

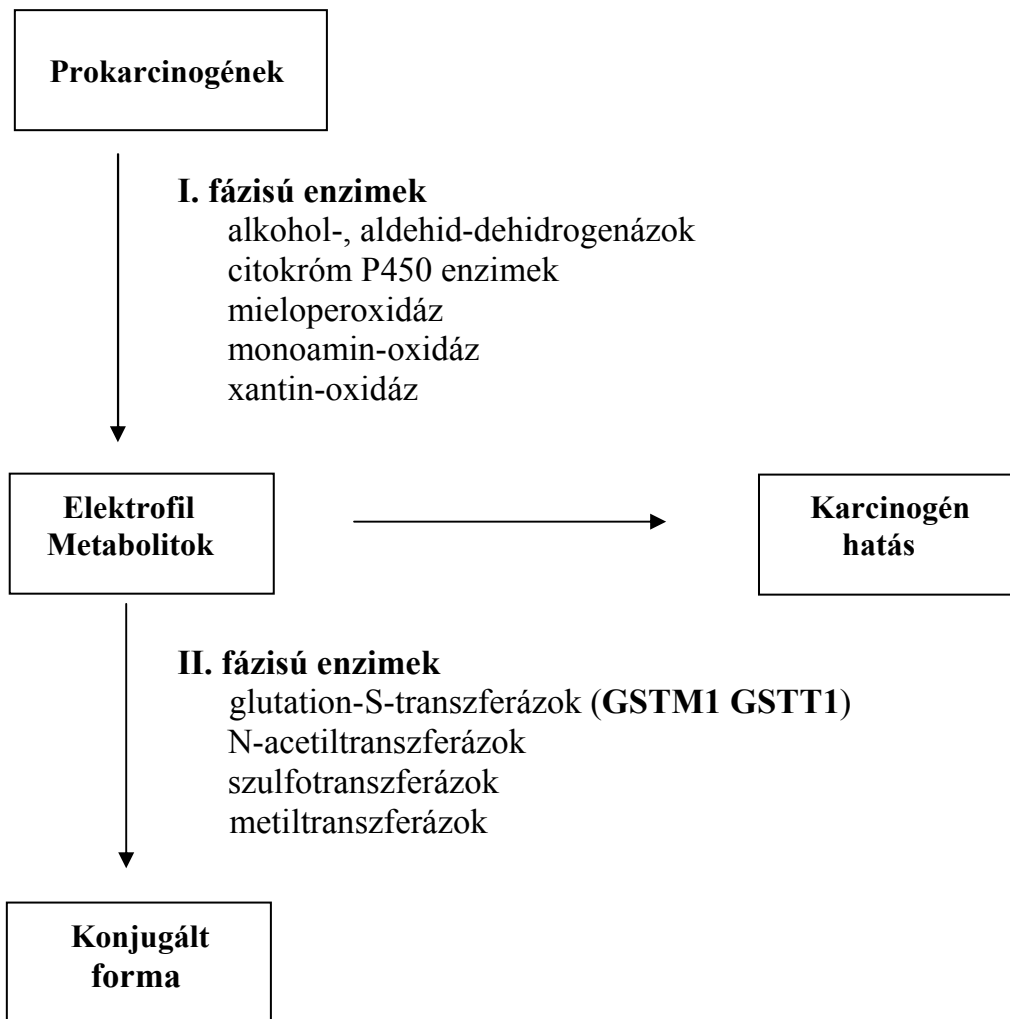
A kolorektális daganatok kockázatának a dohányzással és a passzív dohányzással való összefüggése régóta ismert, hiszen a dohányfüst számos karcinogén vegyületet tartalmaz, többek közt aromás aminokat, heterociklusos aminokat, policiklusos aromás szénhidrogéneket (PAH) és N-nitroso vegyületeket (Potter, 1999; Sæbø, 2006; Larsen, 2006).

A betegség kialakulásában szerepet játszó genetikai okok két – többé-kevésbé önkényes határvonallal elválasztott – csoportba oszthatók: magas és alacsony penetranciájú tényezőkről beszélhetünk. A vastag- és végbélrák örökletes formáinak kialakulásáért a magas penetranciájú genetikai tényezők felelősek. Ide tartozik a HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer), ahol a DNS-repair gének örökletes mutációja, vagy a FAP (familiáris adenomatosus polyposis), ahol pedig az APC (adenomatosus poliposis coli) tumorszuppresszor gén mutációja okozza a betegséget. Az ilyen örökletes betegségek ritkák, az érintettekre a magas abszolút és relatív kockázat jellemző.

Az előbbi csoporttal ellentétben az alacsony penetranciájú genetikai tényezők csak viszonylag kis mértékben befolyásolják az egyén kockázatát, a populációs járulékos kockázat mégis magas, mivel ezen tényezők előfordulása gyakori, mondhatni, általános. Az alacsony penetranciájú – vagy másképp „egyéni érzékenység jellegű” – tényezők vizsgálata molekuláris epidemiológiai vizsgálatokkal lehetséges, mert a gyengébb hatás miatt nagyobb vizsgálati csoportok szükségesek a különbségek kimutatásához. Míg az örökletes, magas penetranciájú tényezőket már meglehetősen jól ismerjük (a családi halmozódás a kutatók figyelmét korán felhívta a jelenségre), az egyéni érzékenységi tényezők szerepe még sok daganatnál nem pontosan tisztázott. E genetikai tényezők legnagyobb csoportját képezik a metabolizáló enzimek génjei.

I. 3. Metabolizáló enzimek

Szervezetünkbe jutó vegyületek metabolikus átalakuláson mennek keresztül. Számos vegyület prokarcinogénként kerül szervezetünkbe, majd a metabolikus enzimek által katalizált átalakulás után válik definitív karcinogénné. Ezt az átalakítást az úgynevezett I-es fázisú metabolizáló enzimjeink végzik, a szervezetbe került prokarcinogéneket elektrofil, reaktív metabolitokká konvertálják, és ezek a reaktív termékek kötődnek a DNS-hez, okoznak mutációkat, vagyis felelősek a tényleges karcinogén hatásokért (8. ábra). Az aktív karcinogén vegyületek detoxifikálásáért a II-es fázisú metabolizáló enzimek felelősek, amelyek többnyire valamilyen kis molekulával konjugálják a karcinogén köztes-termékeket. A karcinogén expozíció mellett tehát metabolizáló enzimjeink aktivitása és a metabolizáló folyamatok sebessége befolyásolja a karcinogén szervezetben belüli koncentrációját, illetve behatási idejét, így a daganatkialakulás kockázatát is. A metabolizáló enzimek aktivitása számos tényező függvénye, az életkor, a nem, a fáradtság, a napszak, vagy bizonyos gyógyszerek szedése is befolyásolja azt. Kiemelkedő fontosságú azonban ezen enzimek genotípusa is. Metabolizáló enzimjeink döntő többsége ugyanis genetikailag polimorf, azaz többféle allélvariánsa van, amelyek általában csak igen kis mértékben térnek el egymástól, mind a gén szerkezetét, bázissorrendjét, mind az általuk kódolt enzimek aktivitását tekintve (Caporaso, 1991; Tanningher, 1999; Ingelman-Sundberg, 2005). A kolorektális daganatok tekintetében is igaz, hogy a környezeti tényezők jelentős mértékben felelősek a betegség kialakulásáért (Doll, 1981; Thomas, 1993), de az egyéni érzékenység jellegű genetikai tényezők, többek közt a metabolizáló enzimek polimorfizmusai, mindezen környezeti, táplálkozási faktorok hatását módosítják, és így nagymértékben befolyásolják a betegség kialakulásának kockázatát. A következőkben a disszertációban érintett genetikai tényezők rövid áttekintése következik.



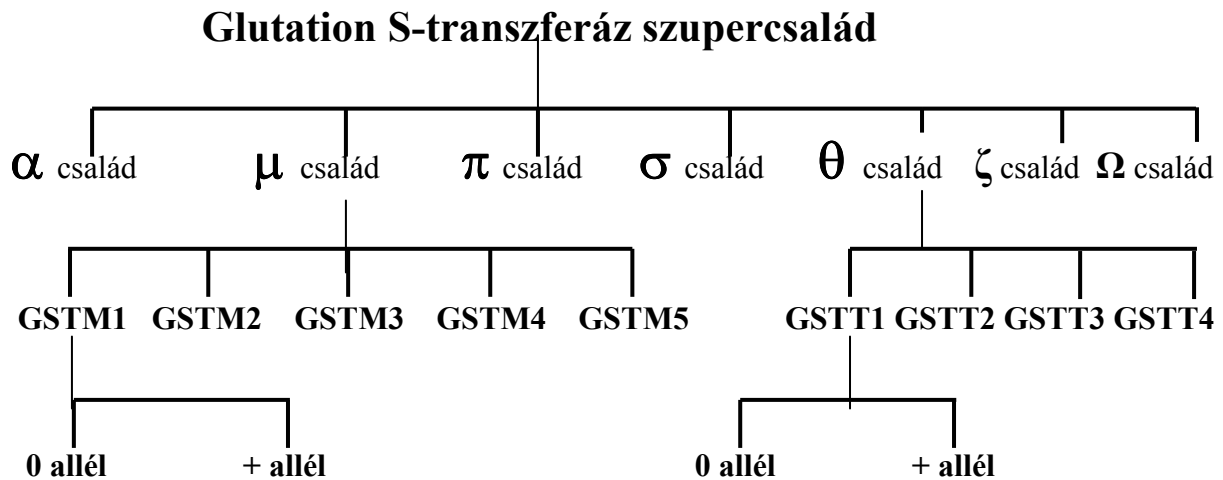
8. ábra. A karcinogén vegyületek metabolizmusának, valamint a főbb I-es és II-es fázisú metabolizáló enzimek funkciójának sémás ábrázolása

I. 3. 1. Glutation-S-transzferázok

A glutation-S-transzferáz (GST) szupercsalád számos enzimet foglal magában, tagjai II-es fázisú detoxifikáló enzimek, melyek fontos szerepet töltenek be a szervezet idegen molekulák elleni védekezésében. Az enzimek funkciója a glutationnal való konjugáció (Mannervik, 1992), amely során a szervezetben levő toxikus és karcinogén molekulák vízdékonnyá és ezáltal könnyen eltávolítható metabolitokká alakulnak át. Ezen detoxifikáló enzimek segítségével a szervezet eliminálni képes az oxidatív stressz okozta reakciótermékeket, illetve a környezeti eredetű karcinogén vegyületeket is, melyek jelentős hányada a táplálkozás és a dohányzás kapcsán kerül szervezetünkbe (Ketterer, 1988). A

glutation-S-transzferáz enzimek szubsztrátja igen sokféle vegyület lehet: policiklikus aromás szénhidrogének (pl. benzo[a]pirén diol-epoxid), aflatoxin-metabolitok (pl. AFB₁-8,9-exo-epoxid), lipidperoxidációs termékek (pl. 4-hidroxinonenal), gyógyszerek (pl. acetaminophen), és számos egyéb vegyület- vagy vegyületcsoport (egyes növényvédőszer metabolitjai, triklóretilén, izotiocianátok, stb.) (Ketterer, 1988). A glutation-S-transzferáz szupercsaládnak hét családja (néhol ezeket osztálynak nevezik) ismeretes, nevezetesen: alfa, mü, pi, théta, zéta, szigma és omega (Hayes, 1995; Board, 1997; Board, 2000). (9. ábra). Az 1-es kromoszóma 1p13.3 régiójában elhelyezkedő mü családnak öt génje ismert (Strange, 2001), melyek tandem (5' - *GSTM4-GSTM2-GSTM1-GSTM5-GSTM3* - 3') ismétlődnek egy 20 kb hosszúságú klaszteren (Strange, 2001). A család legismertebb tagja a glutation-S-transzferáz M1 (*GSTM1*), melynek legfontosabb szubsztrátjai a policiklusos aromás szénhidrogén-metabolitok. Az enzimet kódoló gén polimorf, mégpedig egy SNP (single nucleotide polymorphism – egy nukleotidot érintő polimorfizmus) található a területén, illetve funkcionális szempontból ennél sokkal fontosabb az úgynevezett 0/+ polimorfizmus. A SNP egy 173 G/C polimorfizmus (az alléleket *GSTM1*A* és *GSTM1*B* allélnek nevezzük), amely a fehérjében Lys/Asn polimorfizmust eredményez, ami a fehérjedimér kapcsolódási pontjára esik, és a két lánc közti kapcsolat minimális mértékű megváltozását eredményezi (Salagnac, 1998). A 0/+ polimorfizmus ennél sokkal nagyobb különbséget takar: a 0 genotípus a *GSTM1* gén területén levő homozigóta deléció következtében jön létre, azaz a *GSTM1* 0 genotípusú egyéneknek nincs működőképes *GSTM1* enzimjük (Ketterer, 1992). A 0 genotípus meglehetősen gyakori, a kaukázusi rasszhoz tartozó népcsoportokban 40-50 %-os gyakoriságot is elér. Ebből következik, hogy a *GSTM1* enzim nem életfontosságú. A kieső detoxifikáló kapacitást részben más enzimek pótolhatják, elsősorban a glutation-S-transzferáz szupercsalád további tagjai, de más metabolizáló enzimek is mutatnak bizonyos mértékű átfedést a szubsztrátspecifitást illetően.

A théta családnak eddig négy tagját írték le (*GSTT1-T4*), melyek közül a 22-es kromoszómán található *GSTT1* a legfontosabb (Coggan, 1998). A *GSTT1*-nek a *GSTM1*-hez hasonlóan szintén inzerációs/deléciós polimorfizmusa létezik, ahol a 0 genotípus nem kódol funkcióképes fehérjét (Pemble, 1994). A null genotípus előfordulási gyakorisága európai és észak-amerikai fehér populációkban kb. 10-20%, valamivel ritkább tehát, mint *GSTM1* 0 genotípus (Hirvonen, 1993; Welfare, 1999).



9. ábra. A glutation-S-transzferáz gén-szupercsalád. A GSTM1 és GSTT1 enzimek polimorfizmusai.

Mivel a GSTM1 és GSTT1 null genotípusú személyek nem rendelkeznek funkcióképes enzimmel, ezért ők kisebb mértékben képesek az I-es fázisú, aktiváló metabolizáló enzimek által aktivált prokarcinogéneket detoxifikálni, így eme elektrofil vegyületek DNS-adduktokat képezhetnek, és a daganatkialakulás kockázata feltehetően magasabb lesz (Rebeck, 1997; Hayes és Strange, 2000).

Számos vizsgálat eredményeit publikálták már a GST allélek és a daganatok, ezen belül a kolorektális daganatok közötti kapcsolat kimutatására is. Ezen kutatások többsége pozitív összefüggést mutatott ki a GST null genotípus és a kolorektális daganatok kapcsolata között (Zhong, 1993; Katoh, 1996; Kiss 2000; Dalhoff, 2005; Martínez, 2006), míg mások nem találtak szignifikáns összefüggést (Deakin, 1996; Welfare, 1999; Cotton, 2000; Ates, 2005). A különböző epidemiológiai vizsgálatok eltérő eredményeit magyarázhatja a vizsgált populációk túl kicsi mérete illetve azok heterogenitása, (a különböző etnikai csoportok genetikai különbségei), és a környezeti tényezők befolyása.

A vastagbél-daganatokkal kapcsolatos molekuláris epidemiológiai vizsgálatok során nemcsak az alacsony penetranciájú genetikai tényezők önálló hatását, hanem a gén- környezet

együttes hatását is vizsgálták. A genetikai tényezők hatását a dohányzás, mint az egyik legfőbb környezeti karcinogén tényező, szintén nagymértékben befolyásolja (Slattery 1998, Slattery 2003). Természetesen a táplálkozási tényezők is kölcsönhatásban vannak a GST enzimek allélpolimorfizmusaiával, a vastag- és végbéldaganatok esetén a leggyakrabban a húsfogyasztási szokásokat vizsgálták ilyen szempontból (Tiemersma 2002, Kampman 1999, Kiss 2000).

Egyrészt tehát a metabolizáló enzimek allélpolimorfizmusai befolyásolhatják egyes tumorok – így többek között a kolorektális daganatok – kialakulásának kockázatát. Másrészt az utóbbi években több vizsgálat is megpróbált választ kapni arra a kérdésre is, hogy a beteg genotípusa hogyan befolyásolja a már kialakult daganat biológiai sajátosságait, agresszivitását, a metasztázis-képződést és mindazon faktorokat, melyek szerepet játszanak a betegség prognózisának alakításában. Lehetnek-e a metabolizáló enzimek allélpolimorfizmusai prognosztikus markerek?

Stoehlmacher és munkatársai 5-fluorouracil (5-FU)/oxaliplatin kemoterápiás kezelésben résztvevő kolorektális daganatos betegek között vizsgálták a GSTP1 Ile/Val, a GSTM1 és GSTT1 0/+ allélpolimorfizmusok és a túlélés összefüggését, 107 vastagbéldaganatos beteg GST genotipizálásával. A kapott eredmények azt mutatták, hogy a GSTP1 Val allél hordozása szignifikánsan csökkentette a halálozás relatív kockázatát. A Ile homozigóta genotípushoz viszonyítva a heterozigóták relatív kockázata 0,47, míg a 2 Val allél hordozása esetén ez csak 0,16 volt. Az átlagos túlélés Ile/Ile genotípus esetén 7,9 hónap, míg Ile/Val genotípus esetén ez már 13,3 hónap és 2 Val allél hordozása az átlagos túlélési időt 24,9 hónapra tolt ki. Stoehlmacher GSTM1 és GSTT1 allélpolimorfizmusok esetén nem talált szignifikáns összefüggést sem a várható túlélés, sem a halálozás relatív kockázata között (Stoehlmacher, 2002).

Holley és munkatársai ugyancsak prognosztikus markerként vizsgálták a különböző GST polimorfizmusokat kolorektális daganatos betegekben. Ugyan statisztikailag szignifikáns összefüggést nem találtak, (OR: 1,71; CI: 0,98-2,98), de érdekes trendet figyeltek meg a GSTP1 Ile/Ile genotípus és az előrehaladottabb Dukes stádium, illetve az Ile allél jelenléte és a metasztázisok száma között. Szignifikáns protektív faktornak mutatkozott viszont a GSTM3 AA genotípus mind a tumor agresszivitása, mind a betegek túlélése szempontjából (OR: 0,48; CI: 0,48-0,88), (Holley, 2006).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok egyelőre nem elégségesek, mindenképpen további elemzésre van szükség, hogy tisztázni lehessen, alkalmazhatók-e egyes allélpolimorfizmusok önálló prognosztikus markerként, és ha igen, akkor vajon a vastag- és végbéldaganatok egyes altípusaiban, vagy esetleg különböző stádiumaiban azonos-e a prognosztikus értékük.

I. 4. A p53 tumorszupresszor gén és polimorfizmusai

A daganatok iránti egyéni érzékenységet nem csupán metabolizáló enzimek, hanem számos egyéb genetikai tényező is befolyásolhatja, például tumorszupresszor gének allélpolimorfizmusai. A tumorszupresszor gének a sejtproliferáció negatív szabályozói. Jellegzetes képviselőjük az egyik legintenzívebben tanulmányozott humán gén, a 17-es kromoszómán elhelyezkedő p53 gén. A p53 tumorszupresszor gént 1979-ben először onkogénként írták le (Linzer és Levine, 1979), majd 10 év után ismerték fel tumorszupresszor szerepét (Vogelstein, 1992).

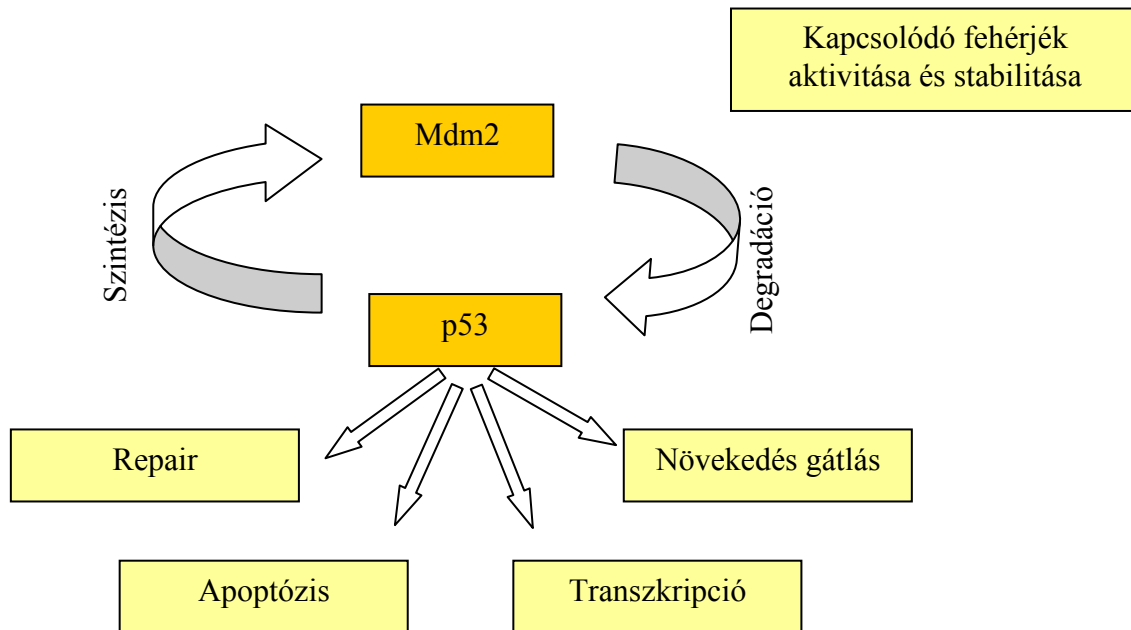
A p53 tumorszupresszor gén illetve a róla átíródó p53 protein igen fontos szereppel bír a sejtciklus és az apoptózis szabályozásában valamint a DNS-reparációban.

A homotetramer szerkezetű p53 fehérje 4 funkcionális domént tartalmaz, ezek mindegyike 393 aminosavból álló polipeptidláncból épül fel.

A p53 gén DNS károsodás, onkogén szignál hatására aktiválódik, fokozódik a p53 fehérje transzkripciója, a p53 felhalmozódik a sejtben, elősegíti a p21 fehérje transzkripcióját, és G1 fázisban leállítja a sejtciklust (Harris, 1993), aktiválja a repair mechanizmusokat, melyek kijavítják a károsodásokat. Ha a genomkárosodás javítása nem lehetséges, akkor - védve a szervezetet - apoptózist indukál, melynek proteolitikus aktivitással bíró kaszpázok a végrehajtó enzimeik. Ezáltal megakadályozza a genetikai állományában sérült sejt proliferációját (Strachan és Read, 1999). A p53 számos proapoptotikus aktivitással bíró protein expresszióját szabályozza. Ezek egyrésze mitokondriális úton, citokróm c-t felszabadítva indítanak apoptózist (Bax, Noxa, PUMA és Apaf-1), míg mások (CD95/Fas és TNFR1) immunreakcióval történő eliminálással védik a szervezetet (Miyashita és Reed 1995, Amundson, 1998, Prives és Hall 1999, Sionov és Haupt 1999).

Az apoptózis-indukcióhoz hozzájárul egyes antiapoptotikus gének, mint a bcl-2, vagy a c-IAP-2 (cellular inhibitor of apoptosis protein 2) expressziójának gátlása is, így a p53 ezen működése által igen fontos szerepet játszik a malignus folyamatok kivédésében.

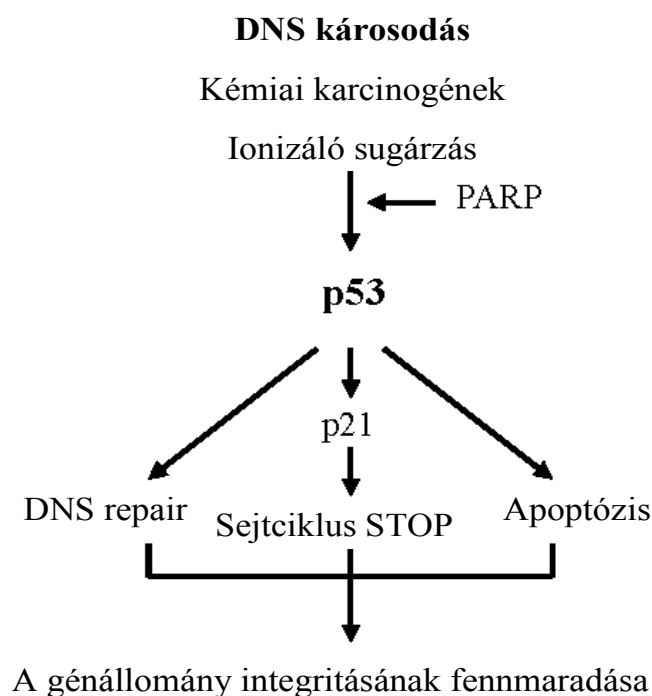
A p53 fehérje autoregulációja során részt vesz saját lebontásának szabályozásában, a negatív regulátoraként funkcionáló Mdm2 gén transzkripció aktivátoraként (Wu, 1993). Az Mdm2 onkogén terméke az Mdm2 protein, amely a p53 transzaktivációs doménjéhez kötődve gátolja a p53 fehérje transzkripció faktoraként való működését, valamint elősegíti folyamatos és gyors lebontását, emiatt normál körülmények között, nyugvó sejtekben alacsony p53 szint mutatható ki, a fehérje féléletideje rövid, kb. 20 perc (Momand, 1992), (10. ábra).



10. ábra: A p53 fehérje autoregulációja illetve hatásai

A p53 gén mutációja a humán daganatok több mint 50%-ában megfigyelhető (Hollstein, 1994; Vousden, 2002). A tumorsejtekben megtalálható p53 mutációk döntő többsége pontmutáció, de ezen pontmutációk következtében a polipeptidlánc struktúrája jelentős mértékben megváltozik, vagyis általában funkcióképtelen, vagy erősen csökkent funkciójú fehérje íródik át a génről. Az így átírt fehérje általában a DNS kötő doménjében sérül, ezért lesz funkcióképtelen (Cho, 1994), és a károsodott sejt proliferációja nem gátlódik, valamint nem következik be apoptózis sem. Egyes DNS onkovírusok is a p53-at működésképtelenné téve kapcsolják ki a sejtciklus kontrollját.

A p53 protein főbb funkcióit az 11. ábrán foglaltuk össze.



11. ábra. A p53 funkcióinak összefoglalása [PARP: Poli(ADP-ribóz) polimeráz]

A p53 génnek több, a daganatok iránti egyéni érzékenységet is feltehetően befolyásoló polimorfizmusát is leírták. A p53 gén polimorfizmusainak többsége intronok területére esik, így fehérjeszinten nem észlelhető eltérés. Az exonális polimorfizmusok közül a legjelentősebbet a 4-es exon területén, a 72-es kodonban találjuk, ahol egy guanin→citozin szubsztitúció hatására a fehérje aminosavszerkezete is módosul. A fehérje funkciója nem változik olyan drámai módon, mint a daganatokban kimutatott mutációk esetén, de kémiai tulajdonságai kisebb mértékben változnak. A két allél egyikénél a fehérjében a polimorf helyen arginint (CGC), a másikonál prolint (CCC) találunk (Matlashewski, 1987). A p53 *Arg/Pro* polimorfizmusa nagy etnikai heterogenitást mutat. Az allélfrekvenciák alakulásában észak-dél irányú változás figyelhető meg. A p53 *Pro* allél frekvenciája az északi népeknél a legalacsonyabb (Beckman, 1994), míg Afrikában már kifejezetten gyakorivá válik.

Az aminosavcsere tehát a fehérje kémiai tulajdonságainak megváltozását vonja maga után: az *arginin* nagy poláros oldalláncának helyébe a *prolin* kis apoláros oldallánca kerül, mely következtében a két fehérjevariáns gélelektroforézis során eltérő sebességgel vándorol (Matlashewski, 1987). A két protein apoptózist indukáló képességében is különbözik; az *Arg* allél kinetikája valamivel gyorsabb, hatékonyabban indukál apoptózist, mint a *Pro* allél (Thomas, 1999; Dumont, 2003; Pim, 2004).

A két allél biokémiai illetve biológiai aktivitását tekintve strukturálisan vad típusúnak tekinthető, a monoklonális antitesteknek ugyanazon spektrumát képesek kötni, a sejtciklus leállítását azonos hatékonysággal képes indukálni, de funkcionálisan a p53 *Arg* illetve a p53 *Pro* allél mégsem teljesen egyenértékű (Thomas, 1999).

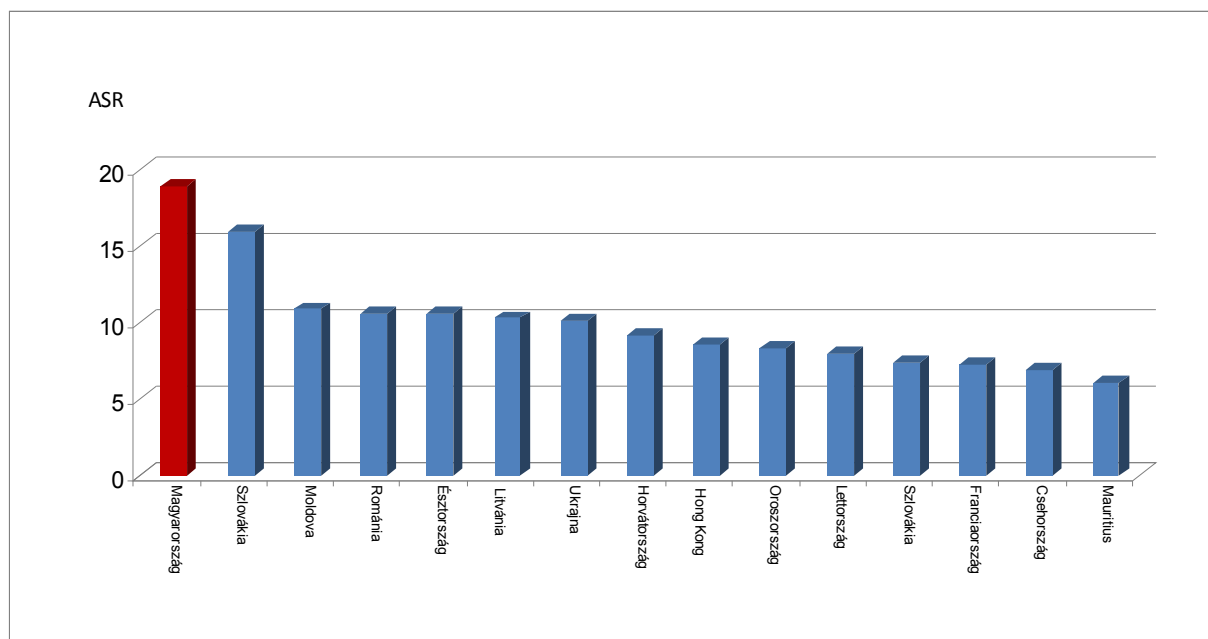
Az egyes p53 polimorfizmusok és a daganatok előfordulásának gyakorisága számos esetben összefügghet (Storey, 1998). Több vizsgálatban is úgy találták, hogy a *Pro* allél hordozása fokozottabb daganatos kockázattal jár együtt bőrrák (Chen, 2003), nasopharingeális karcinóma (Tsai, 2002; Tiwawech, 2003), hólyagrák (Chen, 2000), emlőrák (Själänder, 1996), tüdőrák (Kawajiri 1996; Liu, 2001; Wu, 2002), vastagbélrák (Själänder, 1995), kolorektális daganatok (Koushik, 2006; Zhu, 2007) esetén is. Bár erre vonatkozóan jóval kevesebb adat ismeretes, de lehetséges, hogy ez a p53 polimorfizmus is kapcsolatba hozható a daganatok progressziójával (Han, 2008).

A daganatok terápiája szempontjából rendkívül fontos a p53-Mdm2 autoreguláció. A sugárterápia és a legtöbb citosztatikum DNS-károsodást idéz elő a tumorsejtekben, melyek ép p53 funkció esetén apoptózissal elpusztulnak, viszont ha a p53 fehérje nem működik, akkor ezek a genetikailag károsodott sejtek túlélnek, osztódnak. A kolorektális daganatok 50-60%-ban a p53 tumor szupresszor gén mutációja figyelhető meg (Hainaut, 2000). Prognosztikai szempontból súlyos fordulatot jelent a p53 tumor szupresszor funkcióvesztése, mely a daganat agresszívvé válását, kemo- és radioterápiával szembeni rezisztenciáját eredményezi. Logikus gondolat tehát, hogy a p53 fehérje kisebb mértékű funkcióváltozásai is prognosztikus jelentőségűek lehetnek.

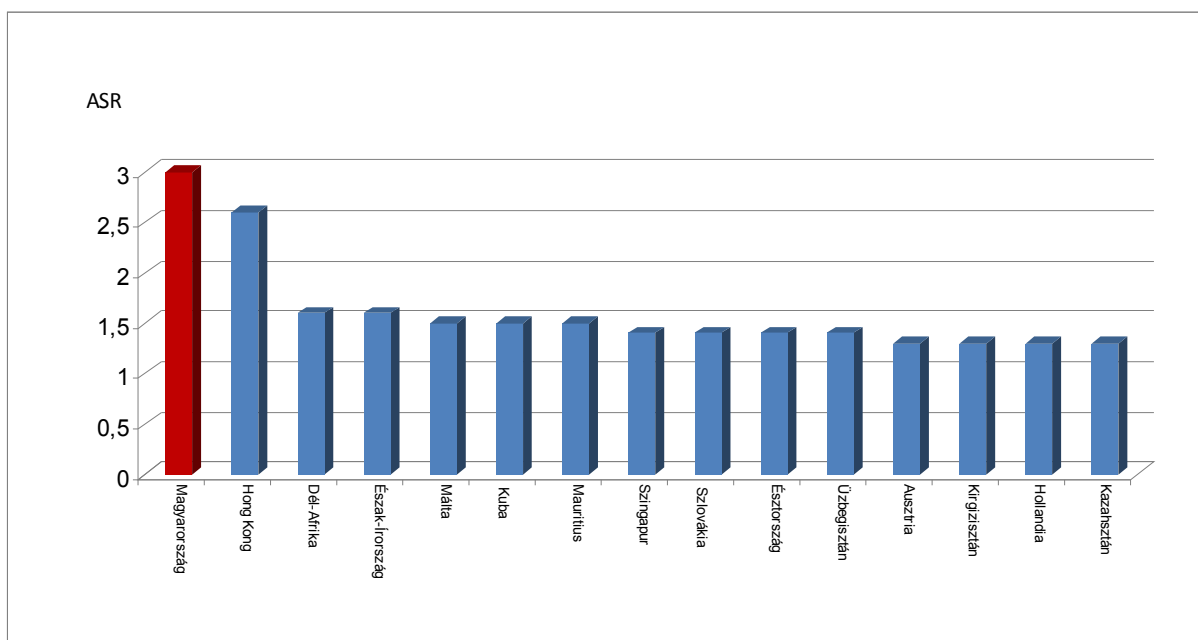
I. 5. A fej-nyaki daganatok epidemiológiája

I. 5. 1. Incidencia, mortalitás

Az utóbbi évtizedekben a fej-nyaki daganatok okozta halálozások száma egyre nő. Hazánkban a XX. század második felében férfiaknál tízévente majdnem megduplázódtak a fej-nyaki daganatos halálozások. Magyarországon jelenleg a harmadik helyet foglalják el a férfi daganatos halálozások között (I. táblázat, elől a vastagbélnél), és – bár még nincs a vezető daganatos halálokok között – nőkben is egyre gyakoribbak (KSH, 2008). A vastagbeldaganatokhoz hasonlóan a WHO halálozási listáján az első helyen álltunk mind férfiak mind nők esetén az ajak- szájüreg- és garat daganatai közt (világ népességére standardizált halálozások 100.000 főre: férfi: 19,0, nő: 3,0) (12, 13. ábra) (<http://www-dep.iarc.fr/>).

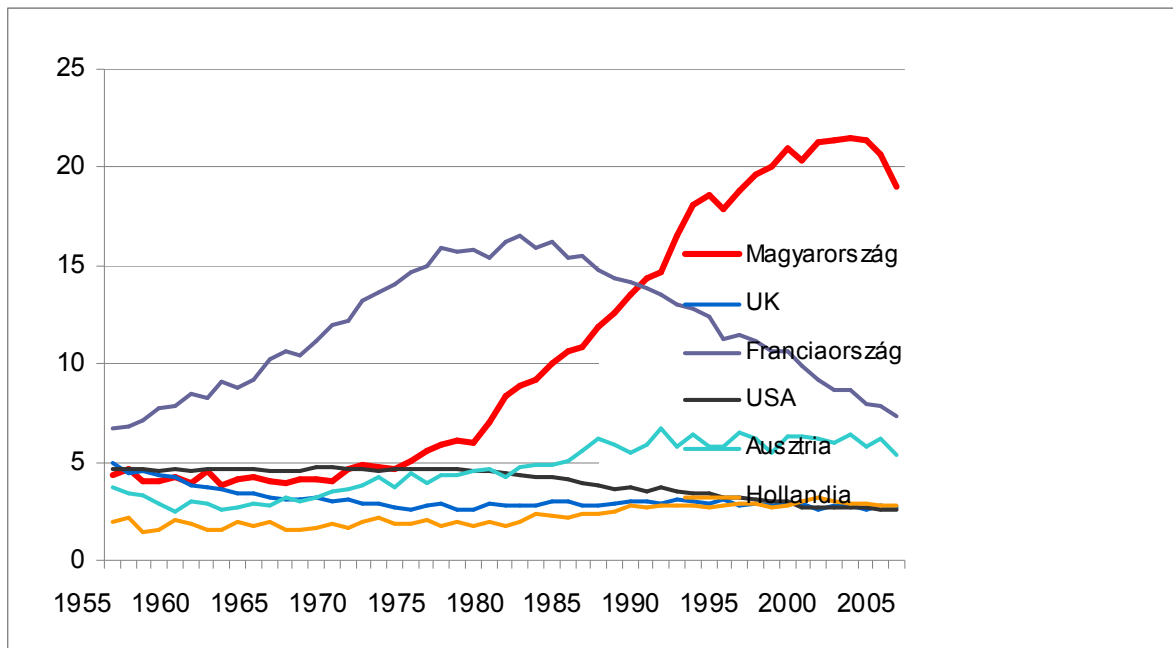


12. ábra: Fej-nyaki daganatos halálozási rangsor életkor szerint a világ népességére standardizálva, (férfiak, 2005)

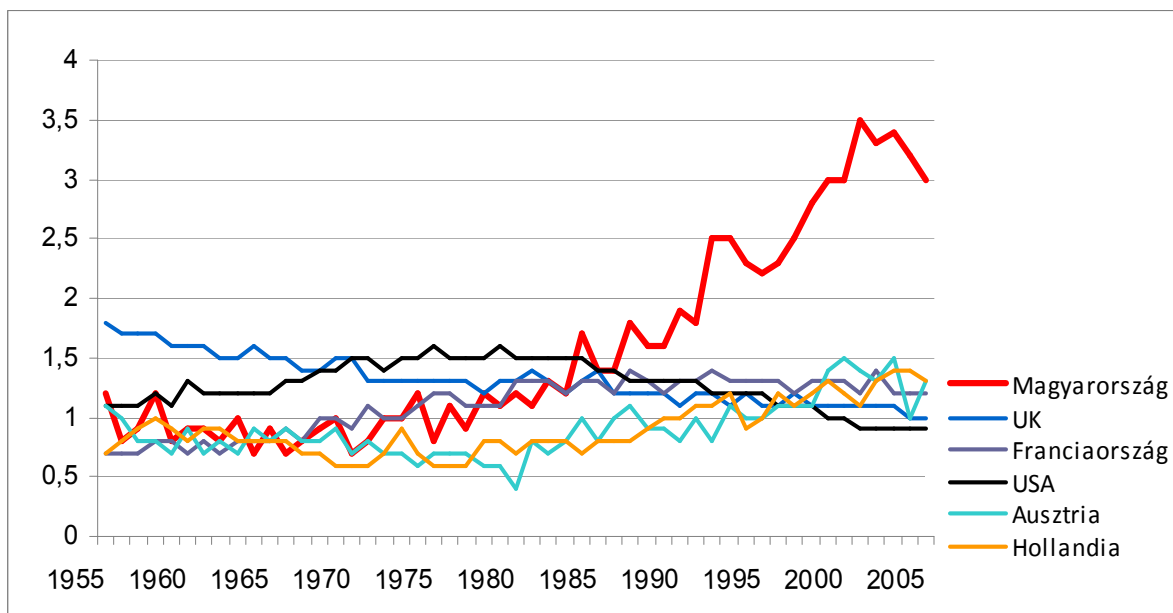


13. ábra: Fej-nyaki daganatos halálozási rangsor életkor szerint a világ népességére standardizálva, (nők, 2005)

Az időbeli trendek is a kolorektális daganatokhoz hasonlóak, 1960-as években hazánk fej-nyaki daganatos mortalitása nagyságrendileg megegyezett a többi európai ország halálozásaival (<http://www-dep.iarc.fr/>). Amint azonban a 14, 15. ábrák illusztrálják, Magyarországon a 70-as évektől hihetetlen mértékben megemelkedett a fej-nyaki daganatok okozta halálozás, ami csak a legutóbbi években kezdett csökkenni. Meg kell jegyezni azt is, hogy ehhez a csökkenéshez az is hozzájárult, hogy 2004 óta a Központi Statisztikai Hivatal a korábbiól kissé eltérően kódolja a daganatos halálozásokat.



14. ábra: Néhány ország fej-nyaki daganatos halálozása 1955-től, férfiak,



15. ábra: Néhány ország fej-nyaki daganatos halálozása 1955-től, nők,

Magyarországon a 100 000 főre jutó fej-nyaki daganatos halálozás 1960-ban 2,7 volt, 2007-re ez a mutató 15,7-re emelkedett, ami azt jelenti, hogy az elmúlt 45 évben majdnem hatszorosára növekedett a fej-nyaki régió daganatai által okozott halálozás (KSH, 2008). Hogy lássuk, más daganat esetén milyen arányban növekedett ez az érték, vessük össze a daganatos

mortalitási listák első helyén lévő tüdőrákkal; azt látjuk, hogy tüdőrák esetén a 100 000 főre jutó halálozás 23,1 volt 1960-ban, ami 2006-ra elérte a 82,5-et, de ez „csak” három és félszeres emelkedés, jóval a fej-nyaki rákos mortalitás növekedés alatt (III. táblázat).

A fej-nyaki daganatok prognózisa általában elég rossz, a gyógyulásnak akkor van relatíve jó esélye, ha a daganat még 1,0 cm-nél kisebb és nem képez áttétet. Áttét megjelenése esetén a túlélés esélye drasztikusan csökken, alig 21% (Döbrössy, 2002).

	1960	1970	1980	1990	2001	2007	növekedés
Ajak, szájüreg és garat rosszindulatú daganata	2,7	3,6	6,5	10,8	17,1	15,7	581,5%
A végbél rosszindulatú daganata	6,5	9,7	14,9	16,6	18,0	17,0	261,5%
A hasnyálmirigy rosszindulatú daganata	5,0	8,7	11,0	14,1	15,3	17,4	348,0%
A gége, légcső, hörgők, tüdő és mellhártya rosszindulatú daganata	23,1	37,0	52,9	73,0	83,8	87,0	376,6%
Az emlő rosszindulatú daganata	8,3	12,7	17,0	20,4	23,0	20,5	247,0%

III. táblázat: A főbb daganatok 100 000 főre jutó halálozásának összevetése 1960-tól 2007-ig.

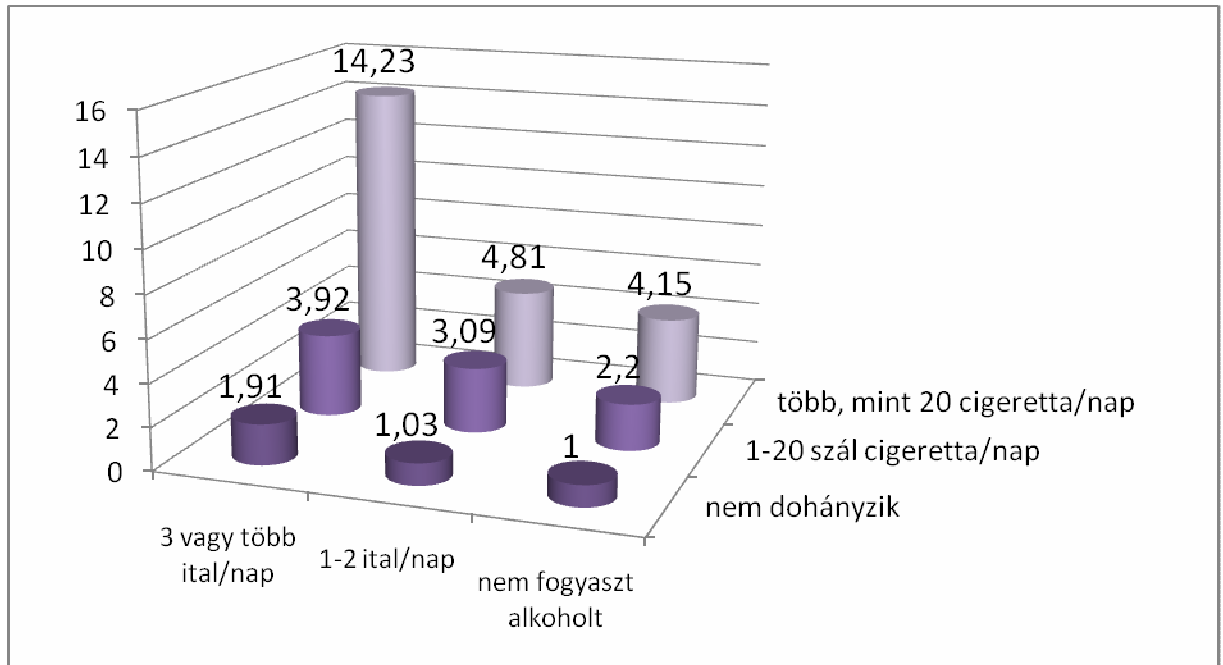
KSH

I. 5. 2 A fej-nyaki daganatok kockázati tényezői

A fej-nyaki régió daganatainak kialakulásában magas penetranciájú örökletes tényezők csak minimális mértékben vesznek részt, a betegség megjelenéséért szinte teljes mértékben az életvitelünk felelős. Legfőbb befolyásolható kockázati tényezők a dohányzás és az alkoholfogyasztás. E két kockázati tényező felelős a fej-nyaki daganatok több, mint 70%-áért. A dohányfüstben lévő karcinogén vegyületek (aromás aminok, policiklusos aromás szénhidrogének és nitrózaminok) DNS-adduktokat képeznek, melyek azután mutációk kialakulásához vezethetnek. Mind a dohányzás, mind az alkoholfogyasztás rákkeltő hatása bizonyított, természetesen kockázatnövelő hatásuk nagyban függ attól, hogy az adott személy mennyi időn keresztül, és milyen mennyiségben fogyasztotta ezen élvezeti szereket (Blot, 1988). Aki rendszeresen napi több doboz cigarettát szív el és naponta több „egység” alkoholt

fogyaszt el, különösen fokozott kockázattal számolhat, ugyanis e két kockázati tényező együttes jelenléte esetén az ajak- és szájüreg rák kialakulásának esélye megnövekszik (16. ábra, Rodriguez, 2004). Szomorú módon Magyarország az élen jár mind az egy főre eső dohányzás, mind az egy főre jutó abszolút alkoholfogyasztás tekintetében is. További kockázati tényező még a rendszeres fogorvosi ellenőrzések elmulasztása, állandó irritációt okozó letört, éles fogélek, a rossz szájhigiéne, az ismétlődő szájüregi fertőzések, idült gyulladások megléte. Azon személyek akiknél egyszerre több kockázati tényező is jelen van, nyilvánvalóan fokozottan veszélyeztetettek az ajak- és szájüreg rák tekintetében (Humpris, 2004), így különösen a szociális szempontból hátrányos helyzetűek (Bánóczy, 2001; Balogh, 1962). Egyes vizsgálatok azt találták, hogy a C- illetve E-vitaminnak, a béta-karotinnak szintén fontos szerepe lehet a megelőzésben (Licitra, 2003), és a közvetlen napfény kerülése pedig fontos az ajakrák kialakulása szempontjából.

Az említetteken kívül még egyes fertőző ágensek hatása is szóba jön: a candidiázis, HIV, humán papilloma és egyes herpeszvírusok szintén karcinogén hatással bírnak. A szisztémás hatások közül a krónikus vashiány említhető, mint a fej-nyaki daganatos kockázati tényező (IV. táblázat).



16. ábra: A dohányzás és az alkoholfogyasztás együttes hatása az ajak- és szájüregi daganatok kialakulására

Dohányzás
Alkoholfogyasztás
Füstmentes dohányzás
Fogászati kezelések elmulasztása
Rossz szájhigiéné
Szájüregi fertőzések
Napfény
Bétel-rágás
Candidiasis
HIV infekció
Egyéb vírusinfekciók (HPV, HSV)
Krónikus vashiány

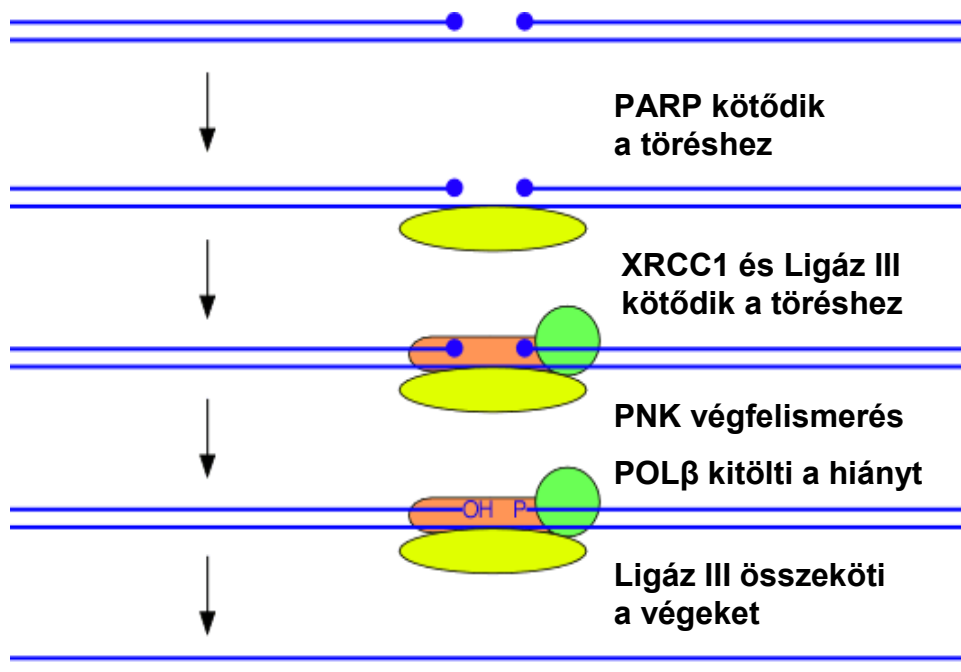
IV. táblázat: A fej-nyaki daganatok kockázati tényezői

Mint minden olyan betegség esetén, mely kialakulásában a környezeti tényezők szerepe jelentős, a fej-nyaki daganatok kialakulásában szintén fontos szerepe van az egyéni érzékenységnek. Mint említettük, a betegség két legmarkánsabb kockázati tényezője a dohányzás és az alkoholfogyasztás, ennek ellenére is csak a dohányosok kis részében alakulnak ki fej-nyaki daganatok (Carvalho, 2005). Ez a tény mutatja, hogy a környezeti hatás érvényesüléséhez a szervezet állapota lényegesen hozzájárul, ezt viszont nagy mértékben genetikai tényezők határozzák meg. A fej-nyaki daganatok kockázatát befolyásoló genetikai faktorok közé tartozhat többek között egyes metabolizáló enzimek allélpolimorfizmusa, illetve további olyan gének allélpolimorfizmusai, amelyek részt vesznek a sejtciklus szabályozásában, az apoptózis indukciójában, vagy a DNS-ben keletkezett hibák kijavításában.

I. 6. Az X-ray repair cross complementing 1 (XRCC1) gén

Az X-ray repair cross complementing 1 (XRCC1) gén a 19-es kromoszómán helyezkedik el, funkciója általánosságban véve a DNS állomány védelmében, vagyis a DNS-ben keletkező hibák kijavításában való részvétel. Konkrétan, szerepet játszik az egyik leggyakoribb DNS lézió, az egyes szálú lánctörések javításában és a báziskivágásos repairban, így például részt vesz az ionizáló sugárzások és alkilálószerke által okozott lánctörések javításában (Caldecott, 2003; Brem, 2005). Ilyen DNS-károsodások keletkeznek még tipikusan az endogén felszabaduló oxidatív molekulák illetve számos karcinogén anyag hatására is.

Természetesen az XRCC1 protein e funkciókat nem önmaga egyedül látja el, hanem tagja a DNS reparációban részt vevő számos enzimnek illetve fehérjének. Az XRCC1 protein közvetlenül kapcsolódik a DNS repair rendszer effektoraihoz, többek között a polinukleotid kinázhoz (PNK), DNS polimeráz β (POL β) és DNS ligáz III proteinekhez, mintegy állványt, vázát alkotva (Kubota, 1996). E négy fehérje multiprotein komplexe felelős a DNS-ben létrejövő hibák kijavításáért (Whitehouse, 2001), (17. ábra). Szerepének fontosságát mutatja, hogy XRCC1 deficienciával bíró egerek már embrionális korukban elpusztulnak (Tebbs, 1999).



17. ábra. Az XRCC1 működése

Shen és munkacsoportja az XRCC1 gén 5 polimorfizmusát írta le, melyből három esetben a báziscsere következtében más aminosav íródik át a génről. Ez a három allélpolimorfizmus a 194-es kodon, a 280-as kodon és a 399-es kodon területén található. A 194-es kodon esetében C-T báziscsere révén arginin/triptofán (Arg/Trp), a 280-as kodon esetében G-A polimorfizmus kapcsán arginin/hisztidin (Arg/His), a 399-es kodon esetében pedig ugyancsak G-A szubsztitúció miatt arginin/glicin (Arg/Gln) módosulás történik a fehérjében (Shen, 1998), (Matullo, 2001).

Az XRCC1 polimorfizmusainak pontos szerepe még nem tisztázott, de az eddigi adatok arra utalnak, hogy a megváltozott aminosav sorrend befolyással van a fehérje funkciójára. Az Arg399Gln polimorfizmus a poli(DNS-ribóz)polimeráz kötő domén területére esik, és valószínűleg a Gln-allélt hordozók repair-kapacitása valamivel gyengébb, mint az Arg allélt hordozóké (Masson, 1998, Duell, 2000). Abdel-Rahman vizsgálatai (kémiai karcinogénnel kezelt humán limfocitákon) az XRCC1 399 Gln allélnél szintén csökkent repair kapacitást mutattak, míg a 194 Trp polimorfizmusai nem befolyásolták szignifikánsan a repair mechanizmusok hatékonyságát (Abdel-Rahman, 2000).

Mivel más vizsgálatok szerint az XRCC1 mutációt hordozók sokkal érzékenyebbek az ionizáló sugárzásokkal szemben illetve gyakoribb testvérkromatida-kicserélődést mutatnak (Zdzienicka, 1992), így feltehető, hogy a polimorfizmusok kapcsán megváltozott XRCC1 funkció is összefüggésben állhat a daganat kialakulás fokozott kockázatával. Ezt egyes humán epidemiológiai vizsgálatok is alátámasztani látszanak (Sturgis, 1999, Park 2002, Chen 2002).

A fej-nyaki daganatok incidenciája és mortalitása nemcsak a nyugati országokban magas, hanem Ázsia egyes országaiban ugyancsak. Itt a dohányzás és az alkoholfogyasztás mellé még egy másik fontos kockázati tényező is hozzájárul a betegség kialakulásához, ez pedig a bétel rágása. Tajvanban például a fej-nyaki daganatos betegek 80%-a rendszeresen rág bételt (Ko, 1995), ráadásul ezen személyek többsége még rendszeresen dohányzik és alkoholt is fogyaszt. Éppen ezért nem meglepő, hogy ezekben az országokban kiemelt figyelmet fordítanak a szájüregi daganatok kockázatát befolyásoló genetikai polimorfizmusokra is. Hsieh és munkatársai 237 szájüregi laphámrákos beteg genotipizálását végezték el, és úgy találták, hogy az XRCC1 399-es kodon Gln/Gln genotípusúaknál szignifikánsan gyakoribb a p53 mutáció, mint az Arg/Arg genotípusúaknál (OR: 4.29; CI: 1.45-12,66) (Hsieh, 2003). A p53 mutációk és az XRCC1 194 Trp/Trp illetve 280-as kodon His/His polimorfizmusok között nem talált szignifikáns összefüggést.

Egy kínai beteganyagon végzett vizsgálat szerint a 194-es kodon Arg/Trp heterozigóták, és Trp/Trp homozigóták gyakoribbak voltak a szájüregi daganatos betegek között, mint az

egészséges kontroll populációban (Yang, 2007). Ennek éppen az ellenkezőjét találták Cao és munkatársai, 462 beteg elemzésével: itt a 194- es kodon Trp/Trp és Arg/Trp hordozóknál csökkent kockázatot tapasztaltak az Arg/Arg típussal szemben, a 399-es kodon polimorfizmusa és a daganatkialakulás kockázata között nem találtak szignifikáns összefüggést (Cao, 2006). Sobti és munkacsoportja vizsgálata szerint a 399-es kodon Gln/Gln genotípus szignifikáns kockázatcsökkenéssel járt, és az egyes alcsoportok elemzése pedig azt mutatta, hogy dohányzóknál az Arg/Gln genotípus, míg alkoholfogyasztóknál a Gln/Gln variáns bizonyult inkább protektívnek. (Sobti, 2007). Demokan és munkatársai török betegeket vizsgálva nem találtak kockázatomódosító hatást egyik polimorfizmus esetében sem (Demokan, 2005).

Jóval kevesebben vizsgálták az XRCC1 allélek esetleges prognosztikus jelentőségét. Három vizsgálat szerint a 399Gln allélt kedvező prognosztikus faktornak tekinthetjük, ezt az allélt hordozó szájüregi daganatos betegekben vagy a túlélés, vagy a recidíva kialakulásáig terjedő időtartam hosszabb volt, mint a 399 Arg allélt hordozókban (Geisler 2005, Gal 2005, Shen 2003). Carles és munkatársai viszont úgy találták, hogy a 399 Arg/Gln polimorfizmus nem befolyásolja a fej-nyaki tumoros betegek prognózisát (Carles, 2006).

Amint a fentiekből látható, az XRCC1 gén polimorfizmusai esetén sem egyértelműen tisztázott az egyes allélek hatása, illetve elképzelhető, hogy ezek az allélpolimorfizmusok különböző népcsoportokban, illetve más-más karcinogén expozíciónak kitett személyekben eltérő módon fejtik ki hatásukat.

Jelen munkánkban a glutation-S-transzferáz M1 és T1 metabolizáló enzimek, a p53 tumorszupresszor gén és az XRCC1 DNS repair gén allélpolimorfizmusainak vizsgálatát tűztük ki célul, két igen komoly népegészségügyi jelentőséggel bíró daganatos betegség, a kolorektális-, valamint a fej-nyaki daganatok kapcsán. A vastag- és végbéldaganatos betegeknek a GSTM1, T1 és a p53 polimorfizmust, míg a fej-nyaki daganatos pácienseknél két XRCC1 polimorfizmust vizsgáltunk. Egyrészt arra a kérdésre kerestünk választ, hogy e két fontos daganatos betegség kimenetelét befolyásolják-e a vizsgált polimorfizmusok, használhatók-e prognosztikus markerként. Másrészt azt vizsgáltuk, hogy ezen allélpolimorfizmusok befolyásolják-e a daganatok kialakulásának kockázatát, vagyis prediktív-preventív biomarkerekként alkalmazhatóak-e a betegségek megelőzésében, illetve fokozott kockázatú személyek/csoportok azonosításában.

II. CÉLKITŰZÉSEK

- A GSTM1 és GSTT1 0/+ allélek megoszlása különbözik-e kolorektális daganatos betegek és egészséges kontrollok között (befolyásolják-e a GSTM1 és T1 allélpolimorfizmusok a vastag- és végbéldaganatok kialakulásának kockázatát)?
- A p53 tumor szuppresszor gén 72-es kodon Arg/Pro allélek megoszlása különbözik-e kolorektális daganatos betegek és egészséges kontrollok között (befolyásolja-e a p53 72-es kodon Arg/Pro allélpolimorfizmusa vastag- és végbéldaganatok kialakulásának kockázatát)?
- Különbözik-e egymástól az egyes GSTM1, GSTT1 illetve p53 alléleket hordozó kolorektális daganatos betegek átlagos túlélése (befolyásolják-e a vizsgált allélpolimorfizmusok a kolorektális daganatok prognózisát)? Különbözik-e a vizsgált allélpolimorfizmusok hatása a különböző stádiumban diagnosztizált daganatok esetén?
- Az XRCC1 194-es és 399-es kodon és alléljeinek megoszlása különbözik-e fej-nyaki daganatos betegek és egészséges kontrollok között (befolyásolják-e az XRCC1 allélpolimorfizmusok a fej-nyaki daganatok kialakulásának kockázatát)?
- Különbözik-e egymástól a különböző XRCC1 alléleket hordozó fej-nyaki daganatos betegek átlagos túlélése (befolyásolják-e a vizsgált allélpolimorfizmusok a fej-nyaki daganatok prognózisát)? Különbözik-e a vizsgált allélpolimorfizmusok hatása a különböző stádiumban diagnosztizált daganatok esetén?

III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

III. 1. A betegek kiválasztása, klinikai háttér

Vizsgálatunk első részéhez (vastag- és végbéldaganatok) a Vas Megyei Markusovszky Kórház (Szombathely) kolorektális daganatos beteganyagát és adatbázisát használtuk fel.

A kórház anyagából olyan pácienseket választottunk ki, akiknek mind szövetszövetmintájuk, mind a patológiai, mind az onkológiai vonatkozású adatai rendelkezésre álltak. A szövetszövetminták daganatszövet formalinnal fixált, paraffinba ágyazott blokkjai, amelyeket a vonatkozó intézmények patológiai osztályainak archívumaiból kerestünk ki. Patológiai háttérként a szövettani diagnózist rögzítettük. A betegek teljes rendelkezésre álló klinikai dokumentációját áttekintettük, a vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknél a vastag- és végbéldaganatokat valamely örökletes tényező okozta. A betegeket a Dukes kritériumok (Dukes, 1932) alapján csoportosítottuk, és a különböző Dukes szerinti stádiumokba sorolható betegeket külön-külön csoportokban vizsgáltuk. Az elemszámokat úgy igyekeztünk meghatározni, hogy mindegyik Dukes stádiumban értékelhessük a vizsgált polimorfizmusok túlélésre gyakorolt hatását: csoportonként 50 beteget választottunk a vizsgálatba, kivétel a Dukes' D stádiumú betegek csoportja, ahol 32 beteget tudtunk bevonni.

Összesen tehát 182 beteg anyagát dolgoztuk fel (50 Dukes' A, 50 Dukes' B, 50 Dukes' C, és 32 Dukes' D stádiumú beteg). A résztvevők nem szerinti megoszlása az alábbi volt: 127 férfi és 55 nő. A betegek átlag-életkora $63,4 \pm 6,4$ év volt.

Szövettanilag valamennyi eset adenokarcinómának bizonyult.

A betegek túlélésnek idejét az onkológiai gondozási adatok alapján állapítottuk meg.

A fej-nyaki daganatban szenvedő pácienseknél ugyancsak a Vas Megyei Markusovszky Kórház Onkológiai és Patológiai osztályának archívumából származnak. A vizsgálati minták formalinnal fixált, paraffinba ágyazott blokkok voltak. Szövettanilag planocelluláris karcinóma az összes vizsgált anyag. A TNM státusz alapján az American Joint Committee on Cancer (AJCC) ajánlását nyomon követve S 0-IV stádiumokba soroltuk a pácienseket. E stádiumbeosztás alapján az egyes csoportokból (SI, SII, SIII, SIV/A) 40-40 beteget választottunk a vizsgálatba, míg az SIV/B csoportból 29 beteget tudtunk azonosítani. Az

összesen 189 páciens közül 163 volt férfi, míg a nők száma 26 volt. A betegek átlagos életkora $57,6 \pm 8,1$ év volt. Az utánkövetés tekintetében a dokumentált időszakon belül a túlélés időt, valamint exitáltaknál a halál idejét rögzítettük.

A daganat-kialakulás kockázatára vonatkozó vizsgálatokhoz kontroll csoportként az összehasonlítható daganatos betegcsoporthoz képest kor- és nem szerinti összetételét tekintve statisztikailag szignifikáns különbséget nem mutató, nem daganatos személyeket alkalmaztunk (182 személy a kolorektális daganatos betegek kontrolljaként, illetve 189 személy a fej-nyaki daganatos betegcsoporthoz). Ezek a résztvevők egyrészt egészséges önként vállalkozók, másrészt a kórház más osztályain fekvő, nem daganatos betegek közül kerültek ki.

III. 2. DNS-izolálás

A szövetblokkokból 10 μm vastagságú metszeteket készítettünk mikrotómmal. A metszeteket 1,5 ml-es Eppendorf csövekbe helyeztük. A kolorektális minták esetében a deparaffinálás a klasszikus xilolos metódikával történt. A mintákat kétszer 10 percig kezeltük xilollal, majd a xilol maradékát leszálló alkoholsorban távolítottuk el (5 perc abszolút alkohol, majd 5 perc 95%-os alkohol és végül 5 perc 70%-os alkohol). Az alkoholt eltávolítottuk, a mintákat röviden szárítottuk, majd 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ koncentrációjú proteináz-K oldattal emésztettük 37 °C-on egy éjszakán át. A preparátumokat 10000 g-vel 5 percig centrifugáltuk. A felülúszót 10 percig 95°C-on tartottuk, inaktiválva a proteináz-K enzimet. A mintákhoz 0,1 térfogat 3M Na-acetát oldatot (pH 5,2) illetve 2,5-szeres térfogatú abszolút alkoholt adunk (mindegyik oldat 4 °C-os volt), majd éjszakára -20 °C-on tároltuk. A kicsapódott DNS-t 70 %-os alkoholban kétszer mostuk, majd TE-pufferben (10mM Tris-HCl-pH 8.0, 1mM EDTA) felvettük. A DNS oldat tisztaságát 260/280 nm-en történő fotometrálassal ellenőriztük (1,8 feletti hányados esetén tekintettük megfelelőnek). A DNS tartalmú oldatot felhasználásig -70 °C-on tároltuk.

A fej-nyaki daganat minták esetében az oldószerekkel való munkát kiküszöbölendő az egyébként is egyszerűbb, Chan és munkatársai által módosított "forralásos" izolálási technikát (Chan, 2001) alkalmaztuk. Lényegileg itt xilolos kezelés helyett kiolvasztjuk a paraffint a fixált szövetből. A metszeteket 200 μl 50 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, és 0,5% Tween 20 (pH 8,5) tartalmú oldatba helyeztük. A csöveket mikrohullámú sütőben, a legmagasabb fokozaton, 15 másodperces szakaszonként melegítettük összesen 1,5 perc időtartamig. A frakcionált melegítést a felforrás elkerülése miatt javasolt alkalmazni. Ezután a mintákat 10000 g-vel 10

percig centrifugáltuk. A paraffin gyűrű formájában a cső falára kicsapódik. A deparaffinált szövetet a kolorektális daganatoknál leírt módon kezeltük tovább.

III. 3. Genotipizálás

A genotipizálásokat minden esetben polimeráz-lánreakción (PCR) alapuló módszerekkel végeztük. A PCR-hez minden esetben PCR SuperMix (Invitrogen) elegyet használtunk, melynek összetétele az alábbi: 22 mM Tris-HCl (pH 8.4), 55 mM KCl, 1,65 mM MgCl₂, 220 μM dGTP, 220 μM dATP, 220 μM dTTP, 220 μM dCTP, 22 U Taq DNS polimeráz/ml. A reakcióelegy 2,5 μl 1.1x PCR SuperMix-et, 22,5 μl vizet, 1 μl DNS-templát oldatot és 0,75-0,75 μl primer-oldatot tartalmazott (a primerek végkoncentrációja 10 mM volt).

p53 gén:

A p53 genotipizálás allélspecifikus PCR segítségével történt, két csőben párhuzamosan (18. ábra), ahol a 3' primer mindkét csőben ugyanaz volt, más-más 5' primerrel.

3' primer: GCAACTGACCGTGCAAGTCA és

5' primerek, Arg variáns: ATGCCAGAGGCTGCTCCCCG

Pro variáns: ATGCCAGAGGCTGCTCCCCC.

Amennyiben a primer nem teljesen komplementer a templáttal, nem történik amplifikáció. Amplifikáció ezért abban a csőben tapasztalható, ahol az 5' primer az utolsó bázis tekintetében is komplementer a templát-szekvenciával, illetve heterozigótáknál mindkét csőben.

A reakció paraméterei: 60 sec 95°C, 60 sec 60°C, 60 sec 72°C, 30 cikluson át. A képződő 189 bp hosszúságú terméket 2%-os, ethidium-bromidot tartalmazó agaróz gélben történő elektroforézissel tettünk láthatóvá. (Murata, 1996).

GSTM1 gén: primerek: 5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3',

3'-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G-5'.

A hőprogram kezdeti denaturációval indul, 94°C, 5 percig. Ezt követően 60 sec 94°C, 60 sec 61°C, 60 sec 72°C, 30 cikluson keresztül. A program 10 perc 72°C-os elongációval zárul. GSTM1+ eseteknél 219 bp hosszúságú termék keletkezik, amit 1,5%-os gélen vizualizálhatunk (Teixeira, 2002).

GSTT1 gén: primerek: 5'-TT CC T TAC TGG TCC TCA CAT CTC-3',

3'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-5'.

A PCR készülék beállításai: 4 percig 94°C kezdeti denaturáció, majd ezt követően 60 sec 94°C, 60 sec 66°C, 60 sec 72°C, 30 cikluson keresztül. Termék itt is csak GSTT1+ esetekben képződik, ami 1,5%-os gélen vizsgálható (Pemble, 1994).

Az XRCC1 gén variánsait restriktív fragment hosszúság-polimorfizmus (RFLP) módszerével vizsgáltuk.

XRCC1 194-es kodon: primerek: 5'-GCC AGG GCC CCT CCT TCA A -3',
3'-TAC CCT CAG ACC CAC GAG T -5'.

Kezdeti 2 perces denaturáció 95°C-on, utána 35 ciklus a következők szerint: 30 sec 94°C, 30 sec 57°C és 45 sec 72°C. A PCR 7 perc 72°C-os elongációval végződik. A reakcióban 485 bp hosszú termék képződik, amit enzimatisz emésztésnek vetettünk alá *PvuII* restriktív endonukleázzal (5 U enzim/minta, 12 órán át). *PvuII* hasítási helyet csak a Trp variáns tartalmaz, az emésztés során egy 396 bp és egy 89 bp hosszúságú fragment keletkezik. Ennek megfelelően elektroforézis során (2%-os agaróz gélben) Arg homozigótáknál egy sávot (485 bp), Trp homozigótáknál két sávot (396 bp, 89 bp), heterozigótáknál értelemszerűen mind a három sávot regisztrálhatjuk (Xing, 2002) (19. ábra).

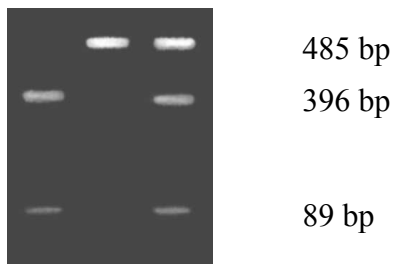
XRCC1 399-es kodon: primerek: 5'- TTG TGC TTT CTC TGT GTC CA -3',
3'- TCC TCC AGC CTT TTC TGA TA -5'.

A PCR reakció paraméterei: 5 perces denaturáció 94°C-on, ezt követően 30 sec 94°C, 35 sec 61°C, és 45 sec 72°C-os ciklus 35-ször ismételve. Végezetül 7-perces elongáció, 72°C-on. 615 bp hosszúságú termék képződik, amit *MspI* restriktív endonukleázzal emésztettünk. Az *MspI* felismerési hely az Arg variánshoz kötött. Az inkubáció után 374 és 221 bp hosszúságú fragment képződik, míg a Gln allél *MspI* hasítási helyet nem tartalmaz (Lunn, 1999; Xing, 2002). Így tehát 2%-os agaróz gélben történő elektroforézis során a Gln allélt hordozóknál 1, az Arg allélt hordozóknál 2, míg heterozigótáknál 3 sávot láthatunk.

A primereket a forrásként megjelölt közleményekben megadott szekvencia alapján Bio Basic Inc. (Ontario, Kanada) szintetizálta, a restriktív endonukleázokat, a proteináz K és a Taq DNS-polimeráz enzimeket az Invitrogen Co.(Carlsbad, USA) szállította, a felhasznált többi vegyszert pedig a SIGMA-Aldrich Kft-től (Budapest) vásároltuk.



18. ábra. p53 allél-specifikus PCR. A páronkénti amplifikáció a bal oldali lane-eknél az Arg, a jobb oldali pedig a Pro allélre specifikus primerrel történt. (1-es személy genotípusa: homozigóta Arg, 2-es személy: heterozigóta, 6-os személy: homozigóta Pro)



19. ábra. XRCC1 194-es kodon genotipizálás. Bal oldalon Trp-homozigóta, középen Arg-homozigóta, jobb oldalon pedig heterozigóta személy genotipizálásának elektroforetikus képe.

III. 4. Statisztikai módszerek

Esélyhányadost (OR) és 95% megbízhatósági tartományt (CI) az Epi Info for Windows 3.5.1 (CDC, Atlanta) program segítségével számoltunk. A prognosztikus markerek vizsgálatához a Kaplan-Meier féle túlélési görbéket hasonlítottunk össze, tumor stádiumok szerint csoportosítva a populációt, a génstátusz tekintetében hasonlítottuk össze a túlélési görbéket. A csoportok közötti túlélési különbségek vizsgálatát a log-rank és a Wilcoxon tesztekkel végeztük. A görbék rajzolásához és a statisztikai paraméterek számításához ugyancsak az Epi Info for Windows programot használtuk.

IV. EREDMÉNYEK

IV. 1. A p53, GSTM1 és GSTT1 polimorfizmusok összefüggése kolorektális daganatok kialakulásának kockázatával

Eset-kontroll vizsgálatunkban 182 kolorektális daganatos beteget genotipizáltunk a fenti génekre nézve, és az allélgyakoriságokat az ugyanekkora, nem daganatos betegekből álló kontroll csoport allélgyakoriságaival vetettük össze. Az eredményeket az V. táblázat mutatja.

	<i>Esetek</i> (n=182)	<i>Kontroll</i> (n=182)	<i>OR, (95% CI)</i>
<i>GSTM1 +</i>	70 (38,5 %)	101 (55,5%)	
<i>0</i>	112 (61,5 %)	81 (44,5%)	<u>2,00 (1,29-3,10)</u>
<i>GSTT1 +</i>	119 (65,4%)	136 (74,7%)	
<i>0</i>	63 (34,6%)	46 (25,3%)	1,57 (0,97-2,53)
<i>p53 Arg/Arg</i>	110 (60,4%)	134 (73,6%)	
<i>Arg/Pro</i>	62 (34,1%)	42 (23,1%)	<u>1,80 (1,10-2,94)</u>
<i>Pro/Pro</i>	10 (5,5%)	6 (3,3%)	2,03 (0,64-7,00)
<i>Pro-hordozók</i> (<i>Arg/Pro +</i> <i>Pro/Pro</i>)	72 (39,6)	48 (26,4)	<u>1,83 (1,14-2,92)</u>

V. táblázat: p53, GSTM1 és GSTT1 genotípusok előfordulása az eset- és a kontroll-csoportnál (a statisztikailag szignifikáns különbségek aláhúzással és vastagon szedett betűvel jelölve)

A GSTM1 null genotípus a daganatos betegek 61,5 %-ánál fordult elő, míg a kontroll csoportban csupán 44,5%-nál. A 0 genotípus tehát statisztikailag szignifikánsan gyakoribb volt a kolorektális daganatos betegeknél (OR: 2,00; 95% CI: 1,29-3,10), vagyis eredményeink szerint a GSTM1 0 genotípus valamelyest fokozza a vastag- és végbéldaganatok kialakulásának kockázatát.

A GSTT1 allélpolimorfizmusokat vizsgálva, a null genotípus aránya a daganatos betegeknél 34,6%, a kontrolloknál pedig 25,3%. Ebben az esetben a különbség statisztikailag nem szignifikáns (OR: 1,57; 95% CI: 0,97-2,53), de megközelíti azt.

A p53 gén esetében az Arg/Arg homozigóta allél előfordulási gyakoriságát hasonlítottuk össze az Arg/Pro heterozigóta és Pro/Pro homozigóta variánsokkal. Heterozigóták esetében statisztikailag szignifikáns különbséget tapasztaltunk a beteg és a kontroll csoport között (34,1% versus 23,1%, OR: 1,80; 95% CI: 1,10-2,94). A Pro/Pro homozigóták gyakoriságánál az eltérés ugyan arányában jelentősebb (5,5% vs. 3,3%), de a különbség a Pro-homozigóták viszonylag ritka előfordulásából adódó kis esetszámok miatt statisztikailag nem szignifikáns (OR: 2,03; 95% CI: 0,64-7,00). Szokásos ilyen esetekben a Pro homo- és heterozigóták együttes elemzése is, amely azt mutatja, hogy a Pro allél jelenléte statisztikailag szignifikánsan emeli a vastag- és végbéldaganatok kockázatát (OR: 1,83 95% CI: 1,14-2,92).

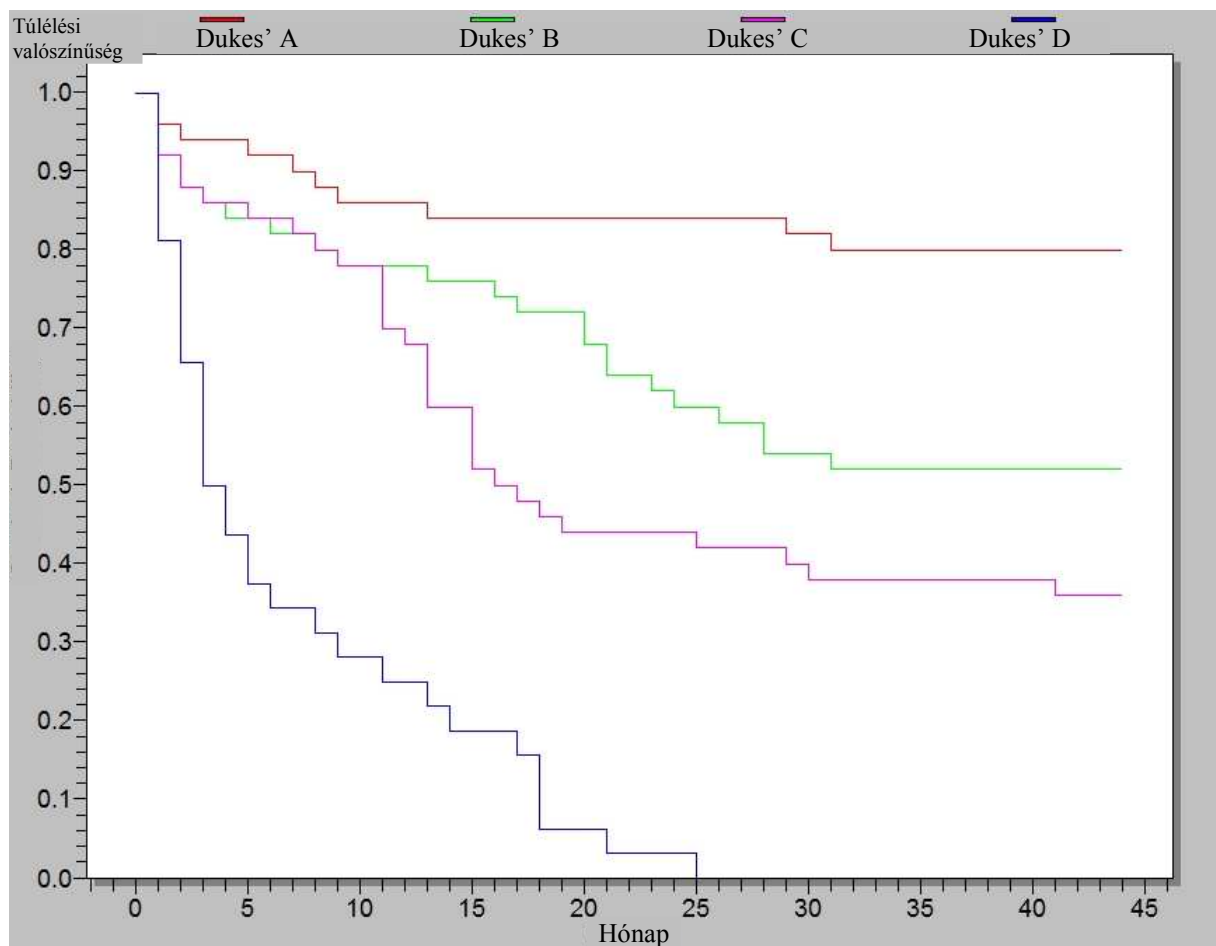
Az elemszámok nem tették lehetővé, hogy további alcsoportokra bontva elemezhessük az egyes allélpolimorfizmusok hatását, így tehát nem vizsgálhattuk például, hogy az elemzett polimorfizmusok kockázatot befolyásoló hatása mindkét nemben egyformán érvényesül-e, módosítja-e a hatást az életkor vagy a daganat lokalizációja (vastagbél – végbél).

IV. 2. A p53, GSTM1 és GSTT1 polimorfizmusok összefüggése a kolorektális daganatok klinikai lefolyásával

Vizsgálatunknak az előző ponttól független kérdése volt, hogy a tanulmányozott gének allélpolimorfizmusai bírnak-e prognosztikus értékkel a daganatos betegek szempontjából, befolyásolják-e a betegek túlélési esélyeit? Ekkor ugyanis a klinikus számára is fontos biomarkernek kell tekintenünk a vizsgált genetikai polimorfizmusokat, amelyeket már figyelembe lehet/kell venni a terápia meghatározásánál.

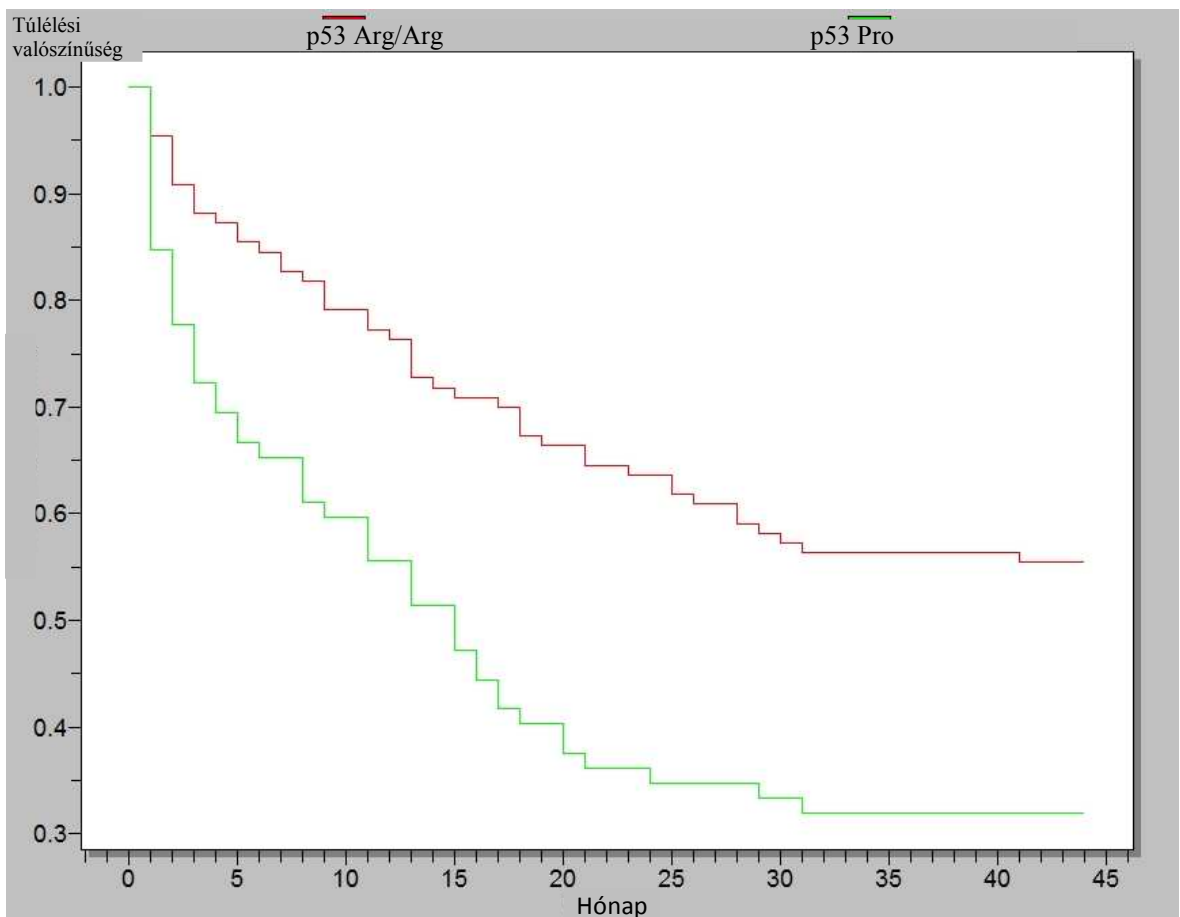
A 20. ábrán a kolorektális daganatban szenvedő betegcsoport túlélési görbét ábrázoltuk, Dukes stádiumok szerint szétbontva. Az utánkövetést 45 hónapig tudtuk folytatni.

Természetesen a túlélési esélyek annál jobbak, minél korábbi stádiumban került felismerésre és aztán kezelésre a daganat. Számszerűen kifejezve, amíg a Dukes' A stádiumú betegek pontosan 80%-a élt a vizsgálat végén, addig a Dukes' B stádiummal diagnosztizált betegeknek csak 52%-a volt életben 45 hónappal a kezelés megkezdése után. Dukes' C stádiumnál a helyzet még rosszabb volt, 36%-os túléléssel, míg a Dukes' D stádiumú páciensek közül senki sem élt már a megfigyelési periódus végén, ebben a csoportban az átlagos túlélési idő 7,1 hónap volt. A betegek túlélése a log-rank teszt alapján is statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott a betegség stádiumával (log-rank: 89,59; sz.f.: 3; p: 0,00015)



20. ábra: Kaplan-Meier féle túlélési görbék, kolorektális daganatoknál, Dukes stádiumok szerint

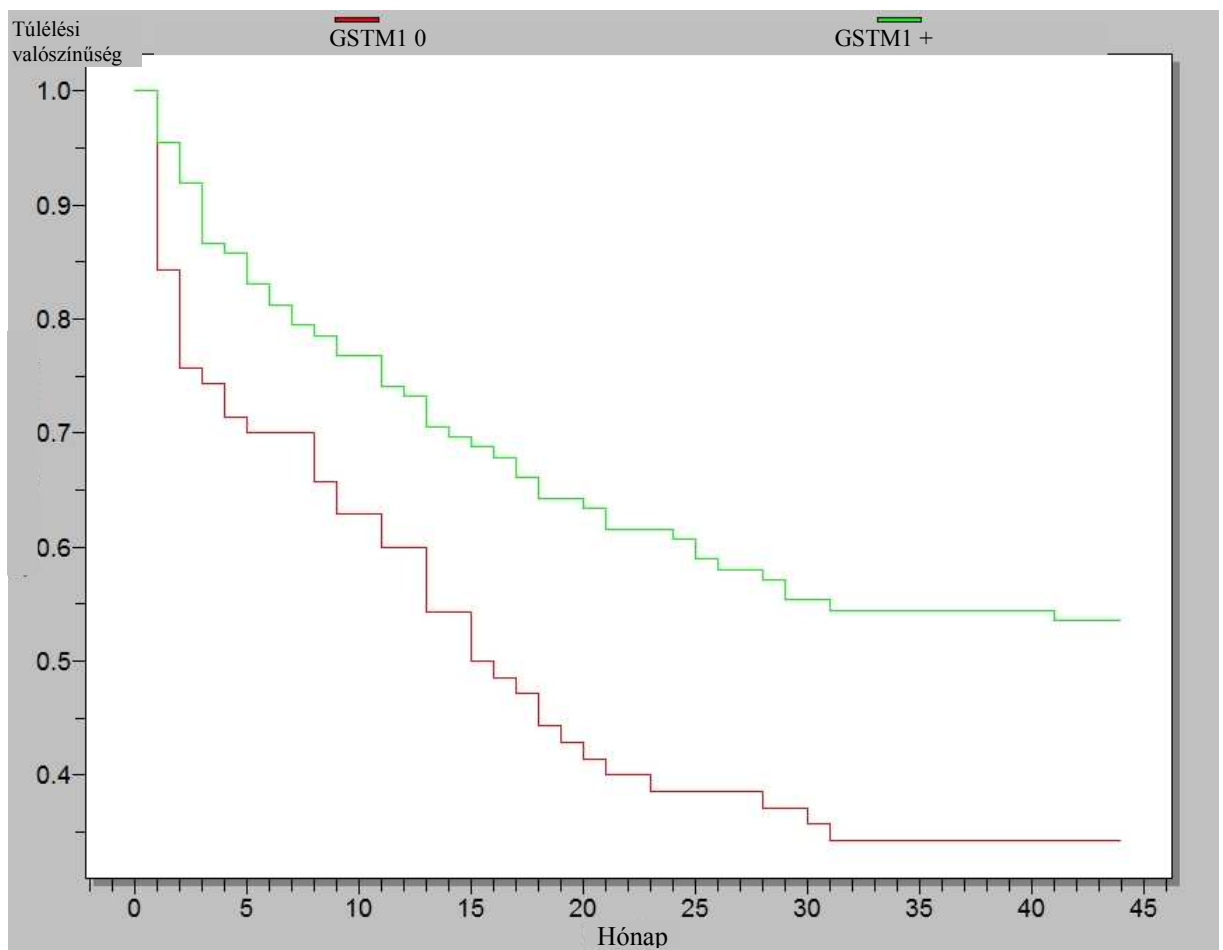
A következőkben azt elemeztük, hogy van-e hatása a vizsgált genetikai polimorfizmusoknak a betegek túlélésére. A vizsgálatban résztvevő betegeket a p53 polimorfizmus alapján két csoportra osztottuk, Arg/Arg homozigótákra, és a Pro allélt hordozókra (akik lehetnek homozigóták vagy heterozigóták), és e két csoport túlélési görbéit hasonlítottuk össze. A Pro hetero- és homozigóták összevonása a p53 72-es kodon Arg/Pro polimorfizmusánál gyakori, és jelen vizsgálatunkban is azért került rá sor, mert a Pro/Pro homozigóták előfordulása kaukázusi népességben alacsony, ezért önálló elemzésükre a kis elemszámok miatt nem volt lehetőség. Amint a 21. ábra mutatja, az Arg/Arg homozigóták túlélési esélyei statisztikailag szignifikánsan jobbák, mint a Pro allélt hordozó résztvevőké (log-rank: 12,98; sz.f.: 1; p: 0,0003)



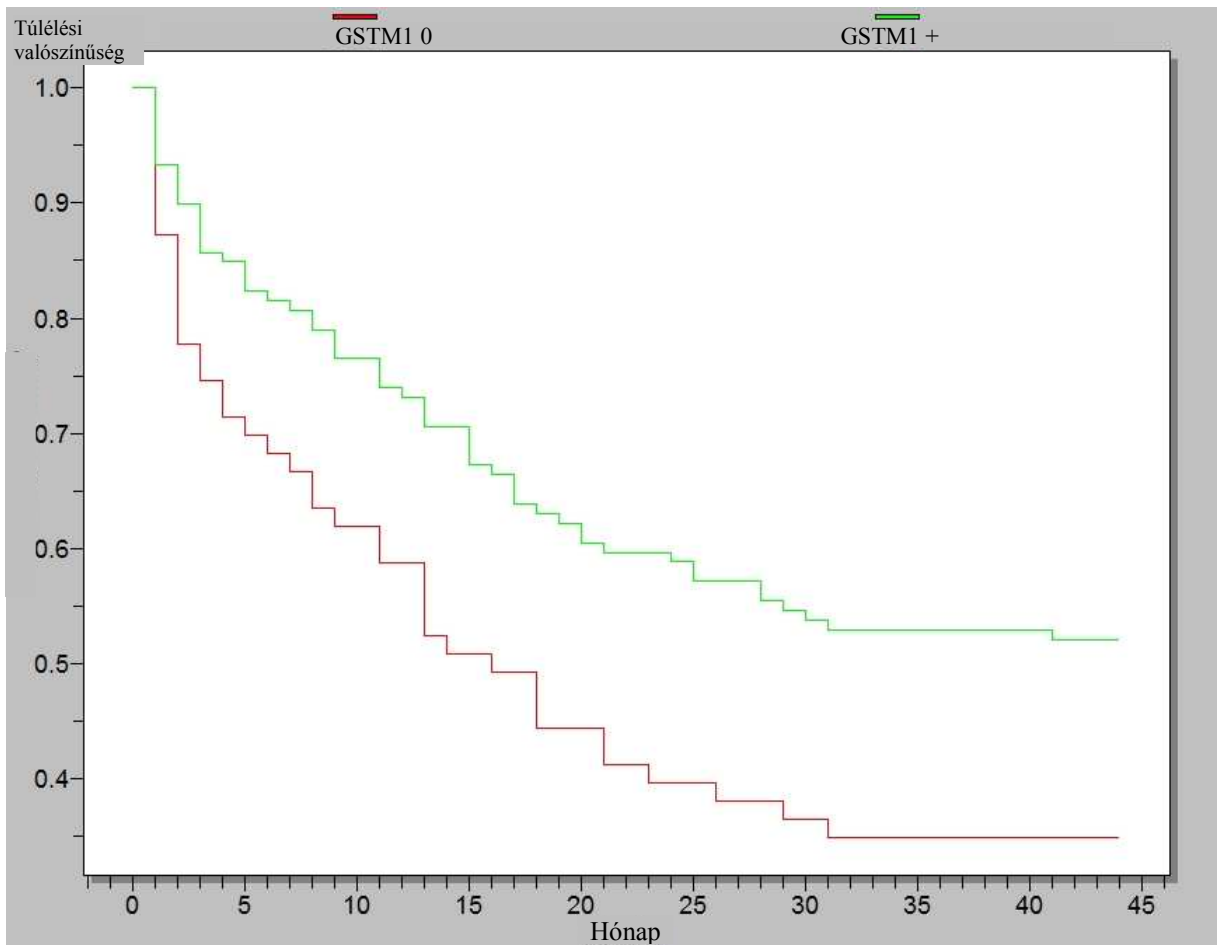
21. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék, kolorektális daganatos betegek, p53 genotípusok szerint csoportosítva

Az összehasonlítást elvégeztük a másik két polimorfizmus vonatkozásában is (GSTM1 és GSTT1), az eredményeket a 22-23. ábrák mutatják. Mindkét metabolizáló enzim allélpolimorfizmusa befolyásolta a kolorektális daganatok prognózisát, a + genotípusba

tartozók túlélési esélyei jobbak voltak (GSTM1: log-rank: 8,03; sz.f.: 1; p: 0,0046, GSTT1: log-rank: 6,29; sz.f.: 1; p: 0,0122).

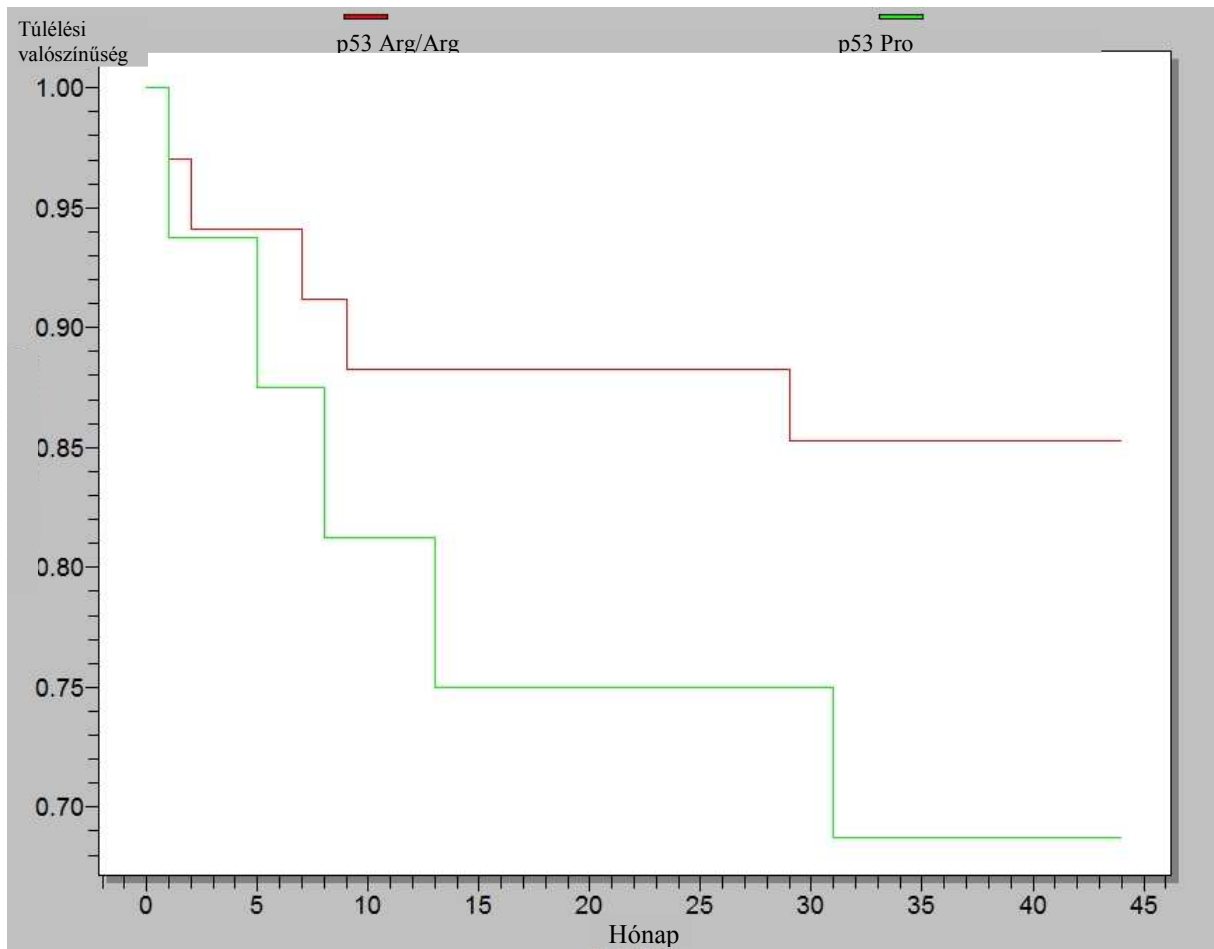


22. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék, kolorektális daganatos betegek, GSTM1 genotípusok szerint csoportosítva

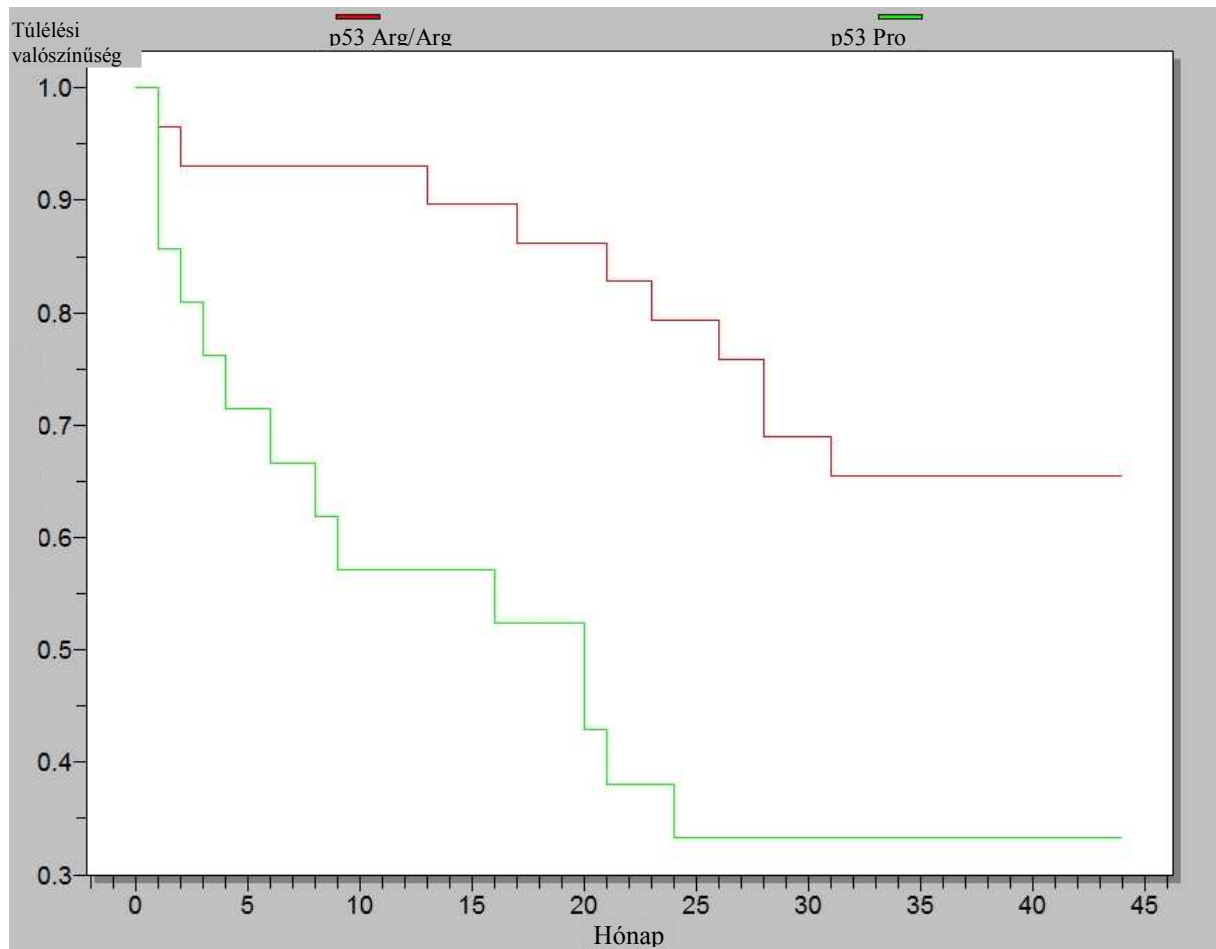


23. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék, kolorektális daganatos betegek, GSTT1 genotípusok szerint csoportosítva

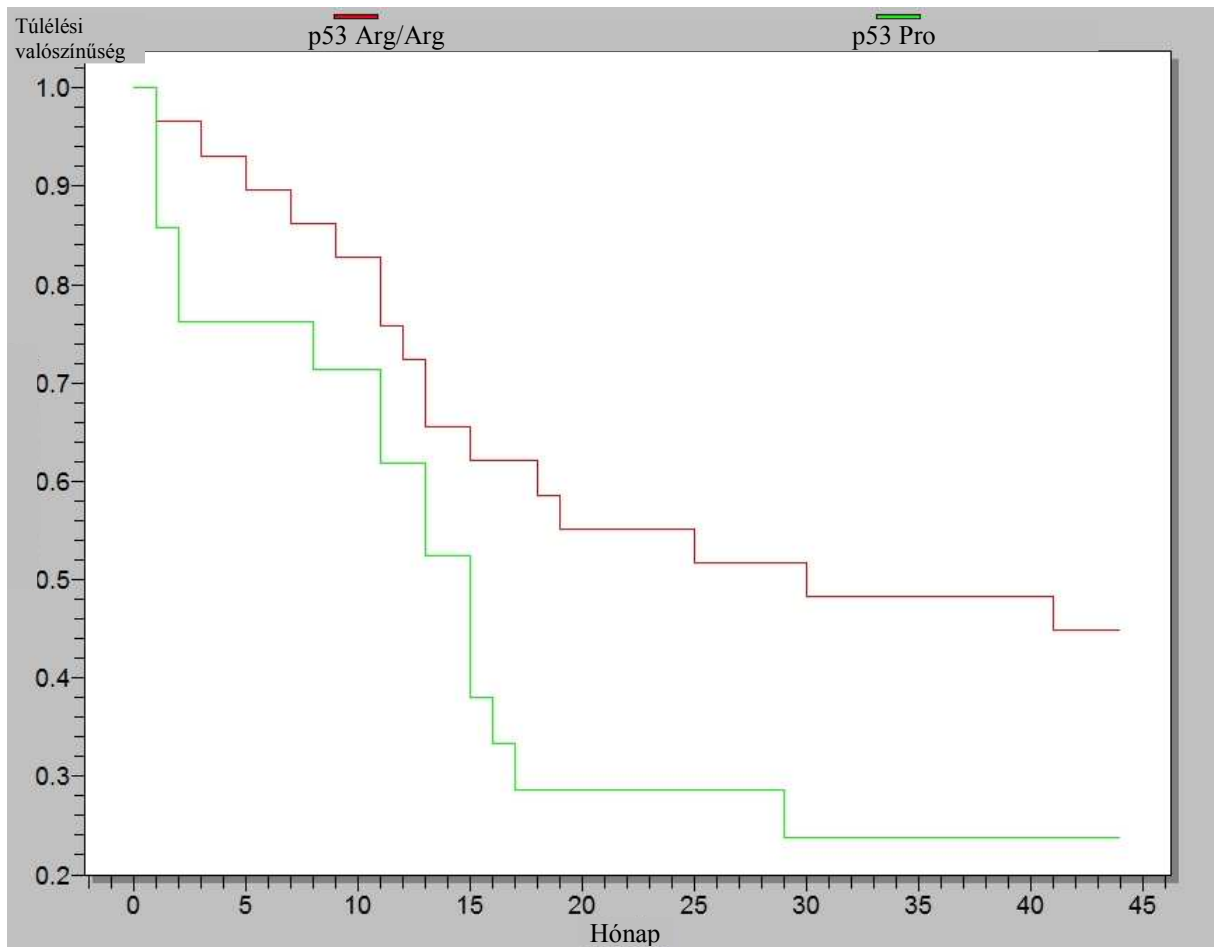
A következőkben azt tisztáztuk, hogy az egyes allélpolimorfizmusok prognózist/túlélést befolyásoló hatása egyformán érvényesül-e a különböző stádiumú daganattal diagnosztizált betegekben, vagy pedig a prognosztikus érték az egyes stádiumokban eltérő lehet. Ehhez az elemzéshez betegeinket Dukes stádiumok szerint csoportosítva vizsgáltuk meg, hogy tapasztalható-e összefüggés a génstátusz és a túlélési idő között. A 24-27. ábrán a p53 allélpolimorfizmus függvényében mutatjuk be a túlélési görbéket, külön-külön az egyes Dukes stádiumokra nézve. Amint az ábrákon is látható, az Arg/Arg homozigóták prognózisa az A, C, D stádiumban valamivel jobb, mint a hetero- vagy homozigóta Pro genotípussal bíróké, de igazán jelentős, és egyúttal statisztikailag is szignifikáns különbség csak a Dukes' B stádiumban van. A statisztikai analízis értékeit az V. táblázatba foglaltuk.



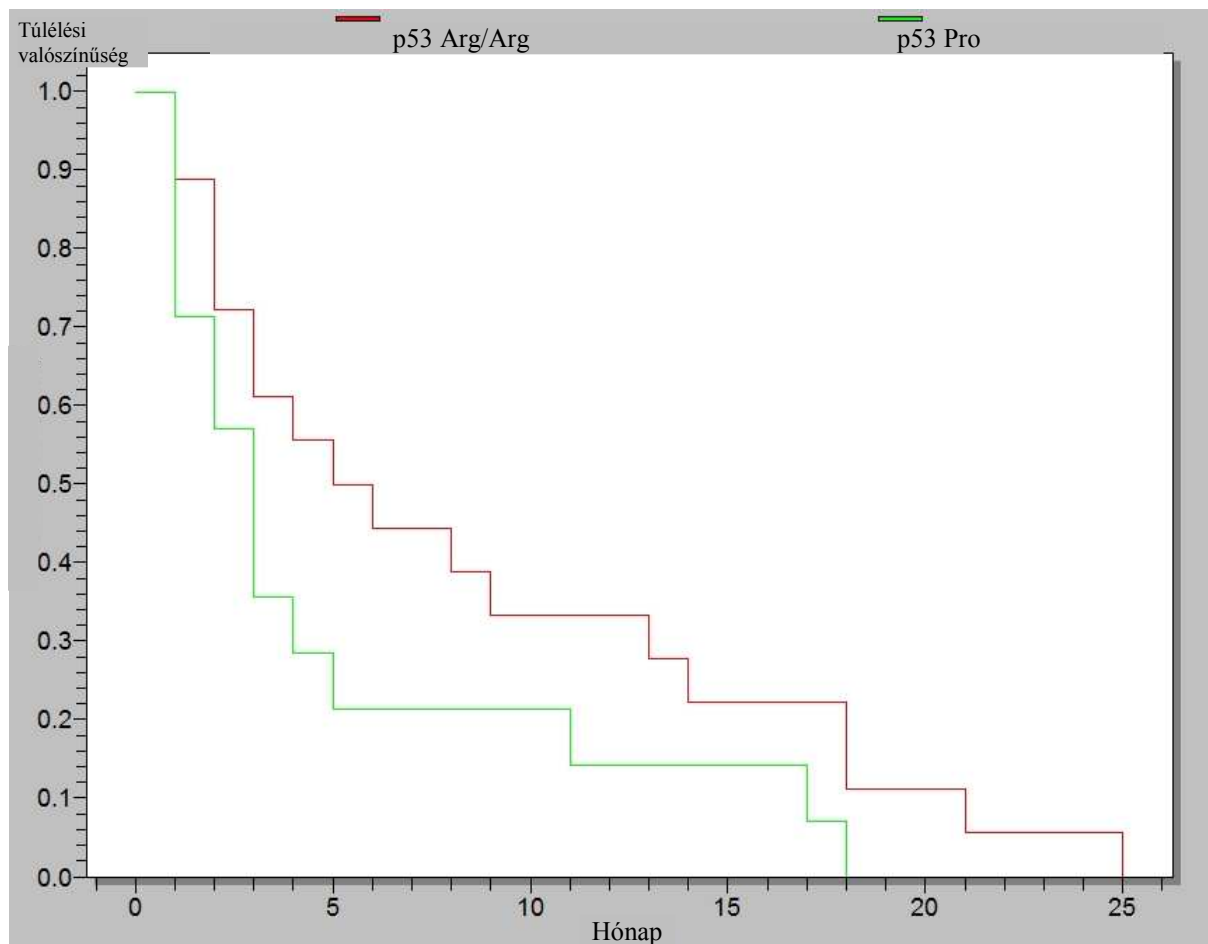
24. ábra: Dukés' A stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, p53 genotípusok szerint csoportosítva.



25. ábra: Dukes' B stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, p53 genotípusok szerint csoportosítva.



26. ábra: Dukes' C stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, p53 genotípusok szerint csoportosítva.

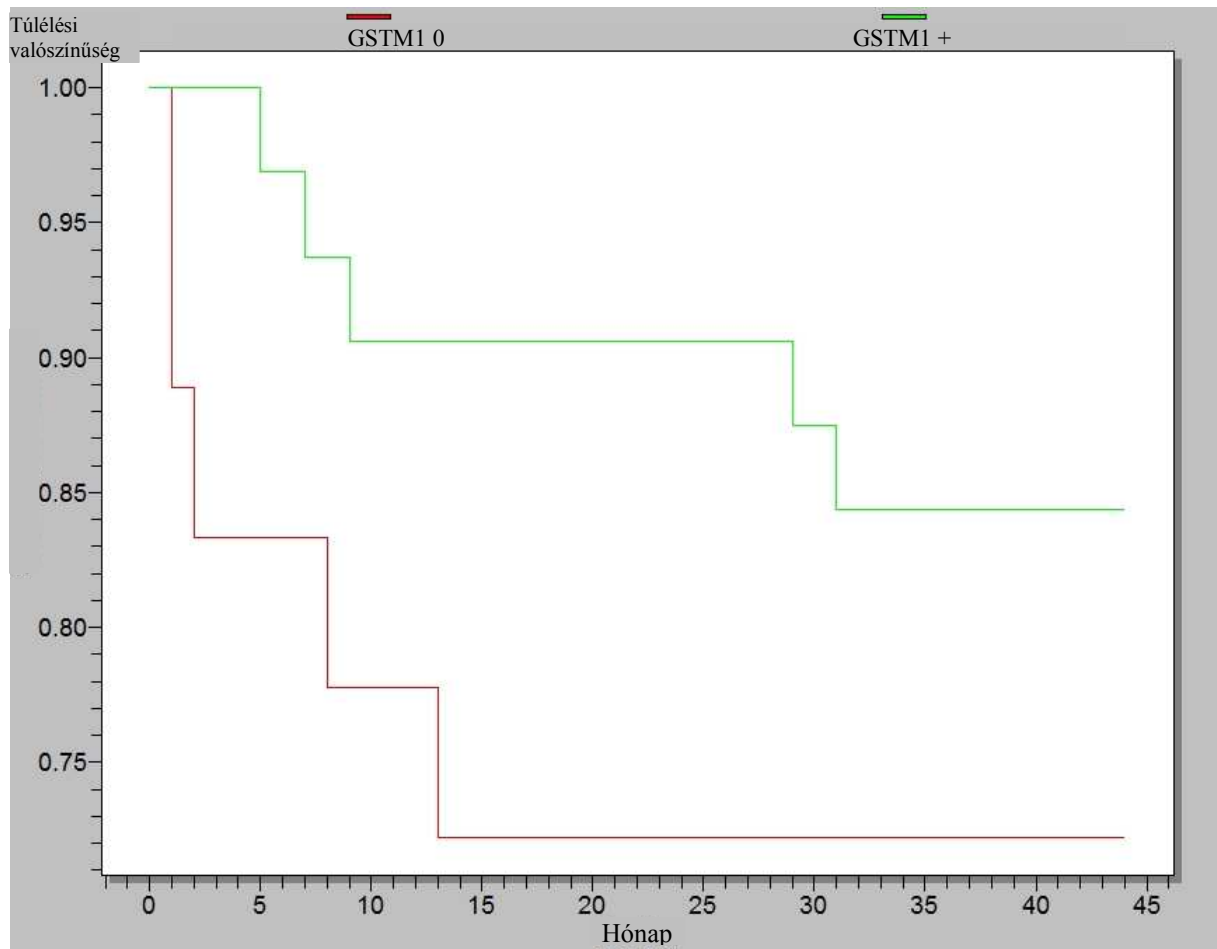


27. ábra: Dukes' D stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, p53 genotípusok szerint csoportosítva.

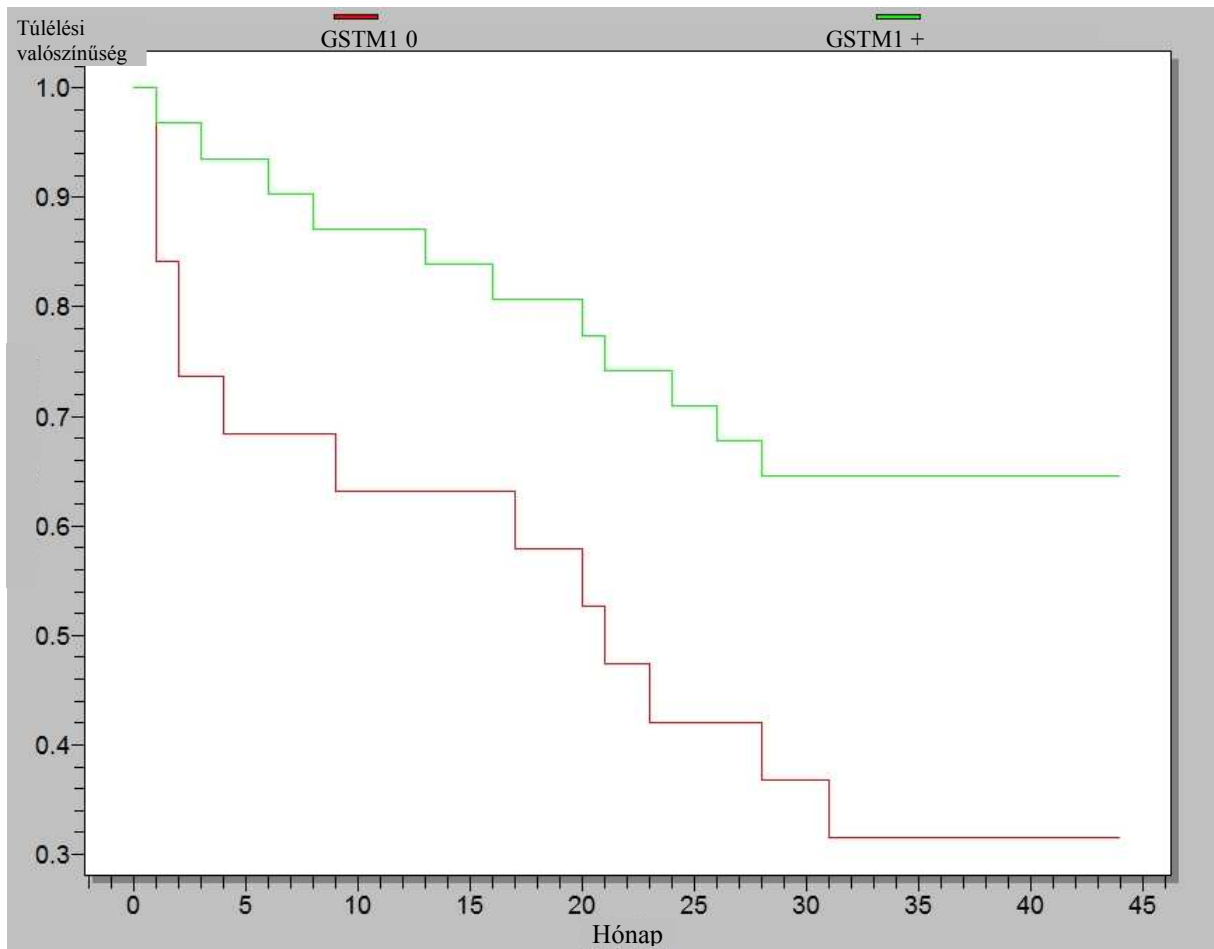
Dukes stádium	log-rank	sz.f.	p
A	1,77	1	0,1829
B	7,63	1	0,0057
C	3,03	1	0,0819
D	2,47	1	0,1162

V. táblázat: Összefüggés a betegek túlélése és a p53 genotípusok között (log-rank teszt)

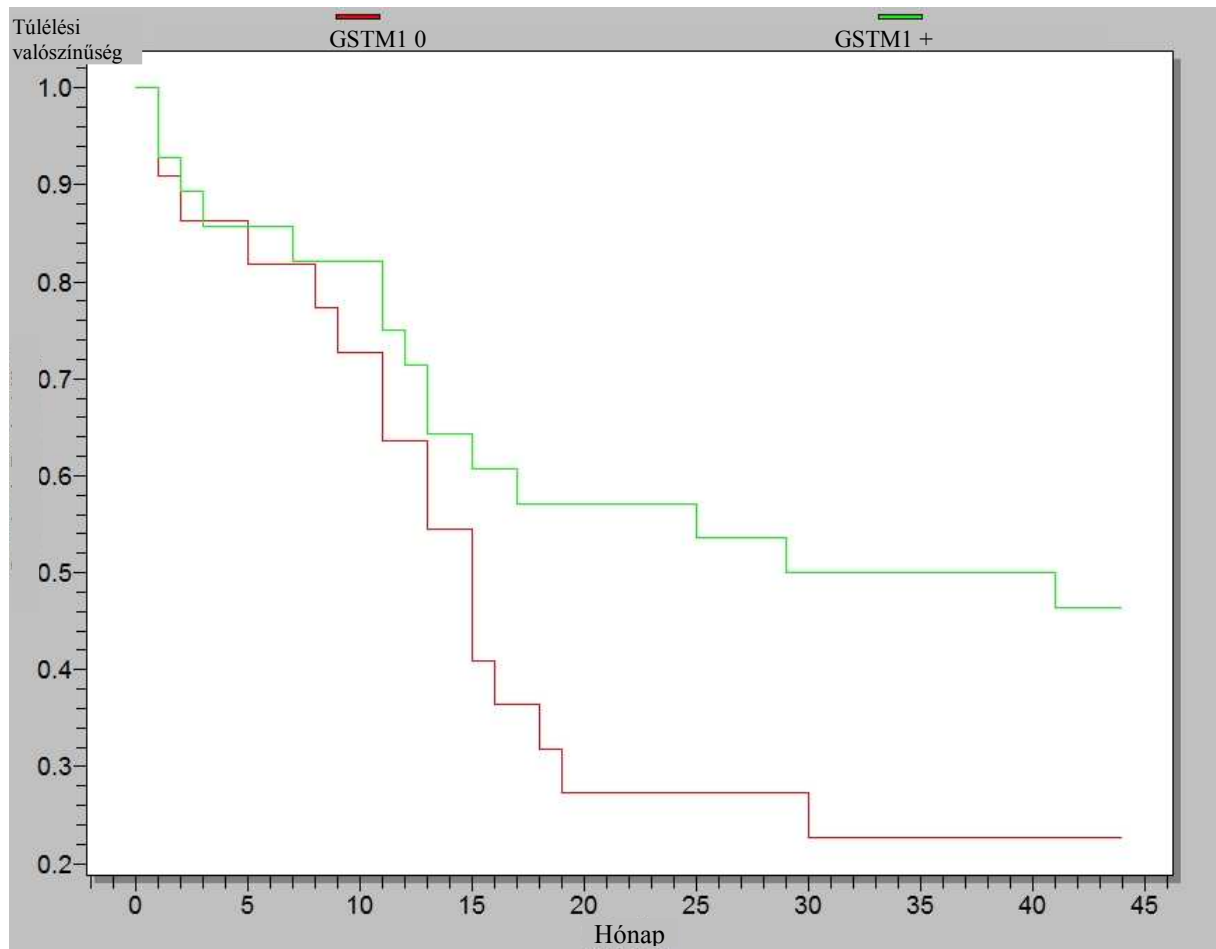
A 28-31. ábrákon a GSTM1 0/+ genotípusok hatását mutatjuk be Dukes' stádiumonként, míg a 32-35. ábrák a GSTT1 allélpolimorfizmus stádium-specifikus túlélési görbéit tartalmazzák. A statisztikai értékelés eredményeit a GSTM1 polimorfizmusra vonatkozóan a VI., a GSTT1 polimorfizmusra pedig a VII. táblázat mutatja.



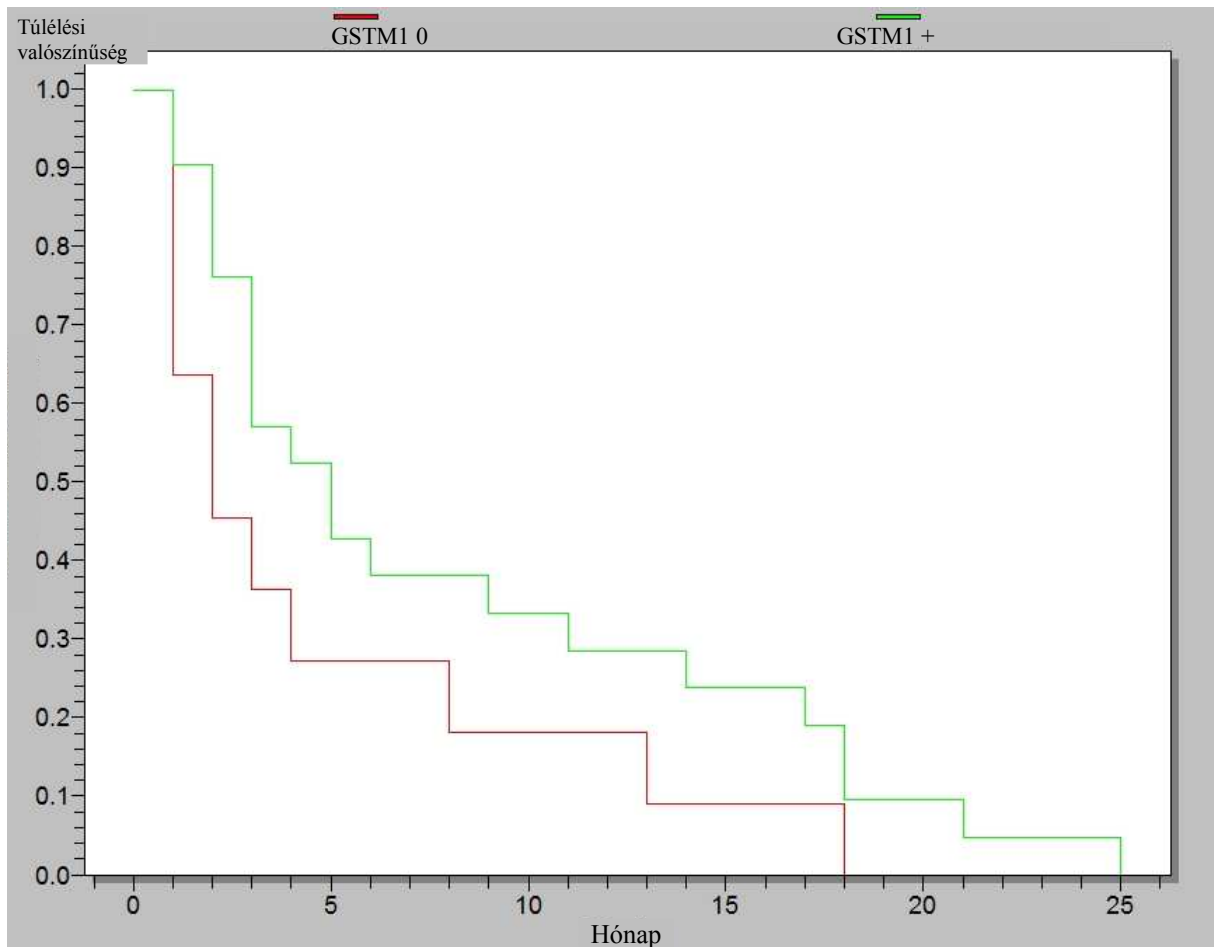
28. ábra: Dukes' A stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTM1 genotípusok szerint csoportosítva.



29. ábra: Dukes' B stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTM1 genotípusok szerint csoportosítva.



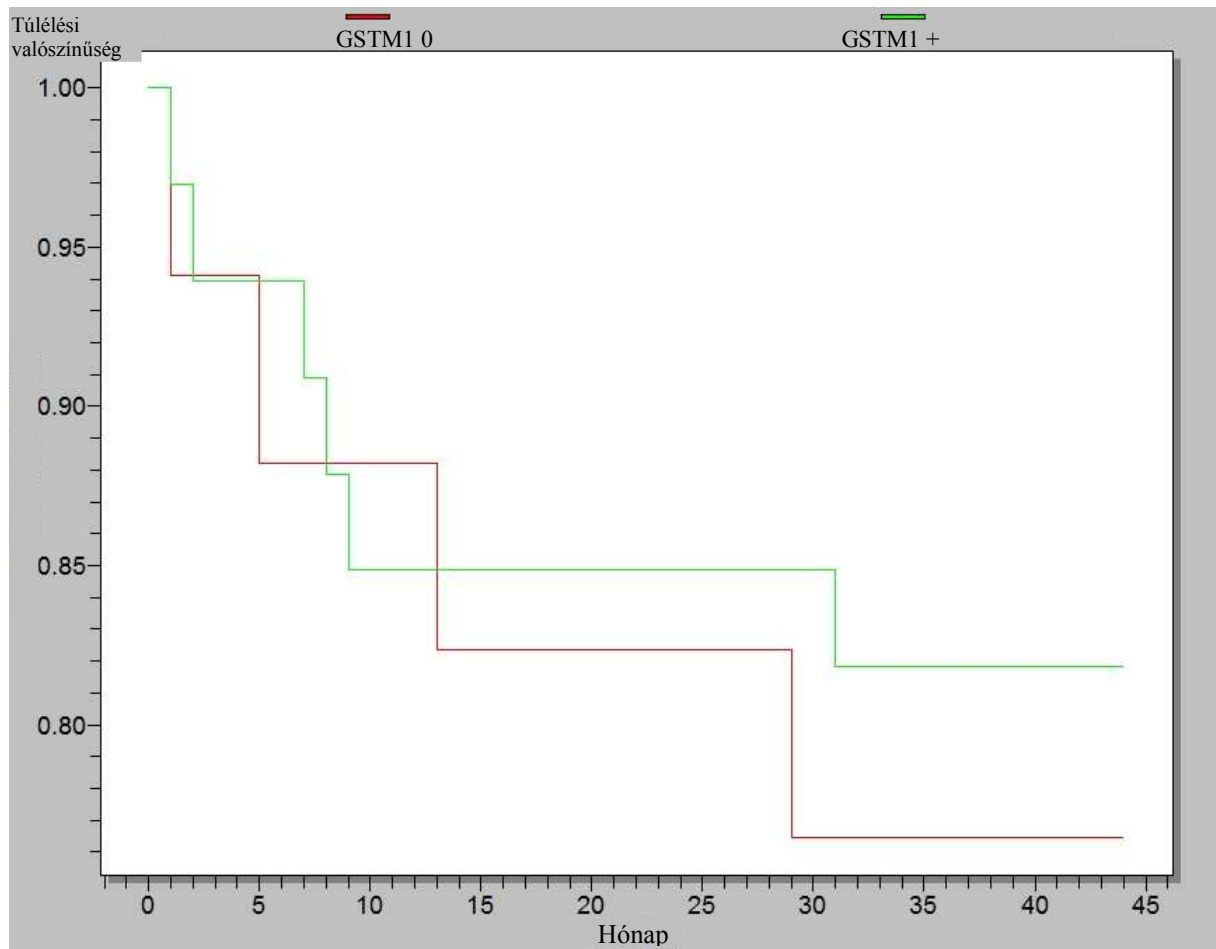
30. ábra: Dukes' C stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTM1 genotípusok szerint csoportosítva.



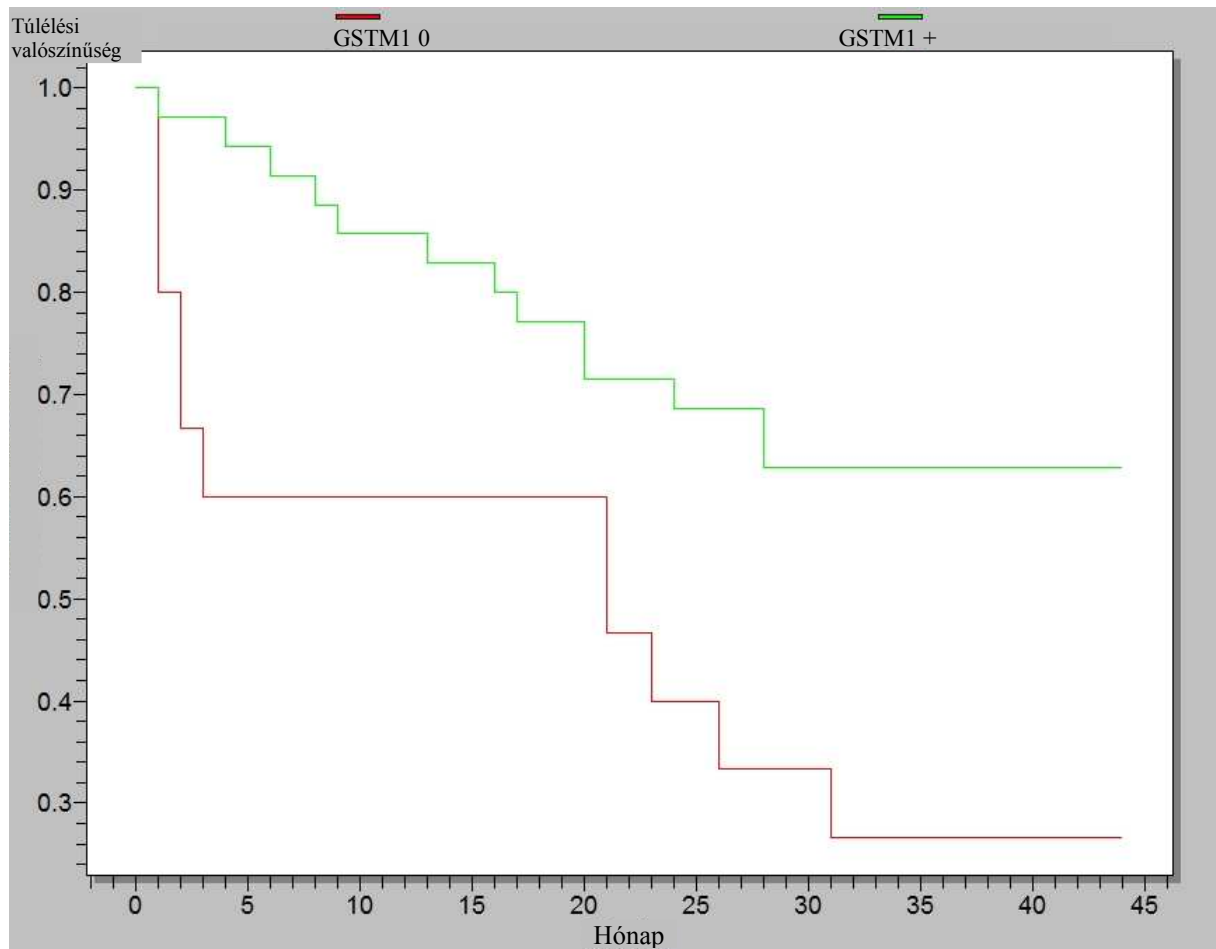
31. ábra: Dukes' D stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTM1 genotípusok szerint csoportosítva.

Dukes stádium	log-rank	sz.f.	p
A	1,31	1	0,2523
B	5,83	1	0,0157
C	2,81	1	0,094
D	2,39	1	0,1225

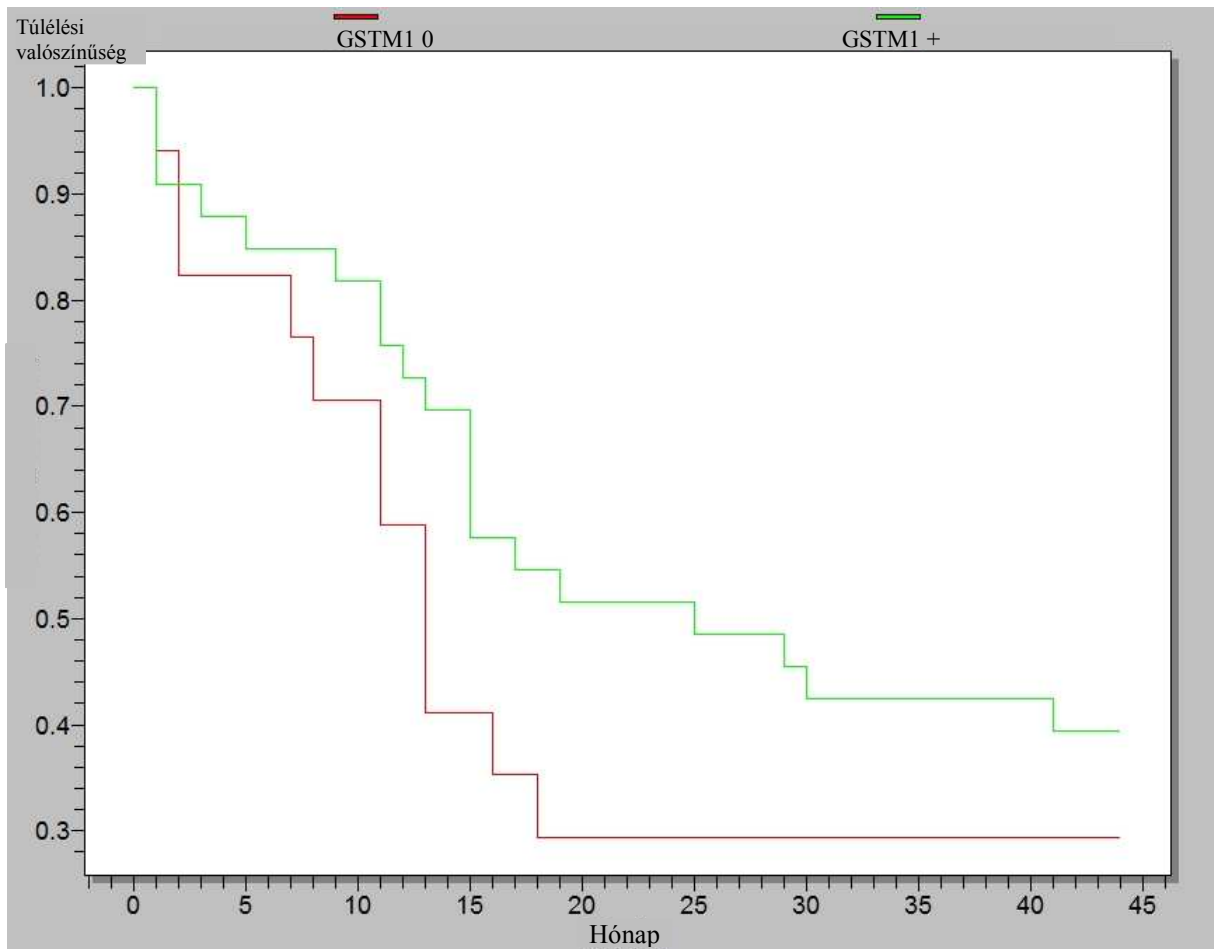
VI. táblázat: Összefüggés a betegek túlélése és a GSTM1 genotípusok között (log-rank teszt)



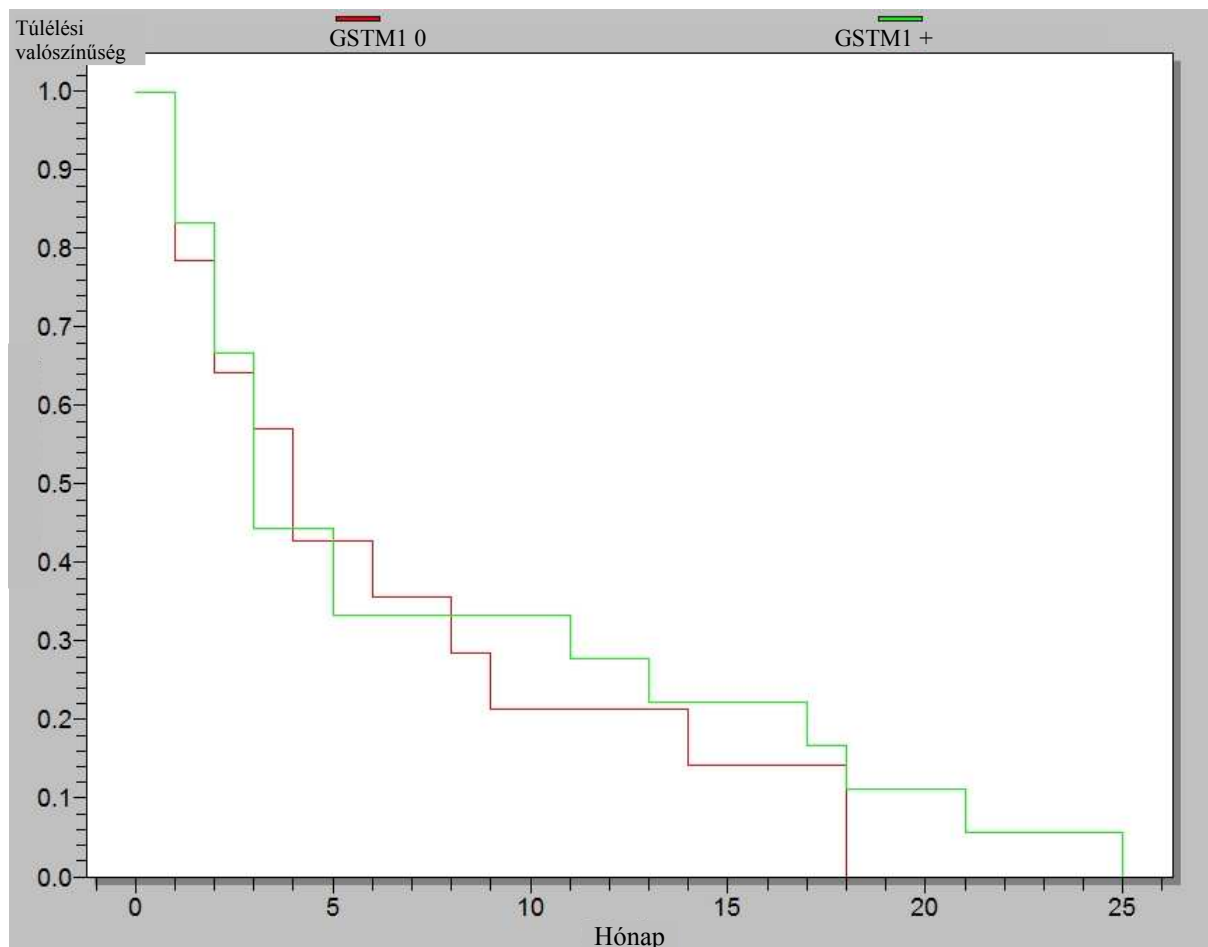
32. ábra: Dukes' A stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTT1 genotípusok szerint csoportosítva.



33. ábra: Dukes' B stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTT1 genotípusok szerint csoportosítva.



34. ábra: Dukes' C stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTT1 genotípusok szerint csoportosítva.



35. ábra: Dukes' D stádiumú kolorektális daganatos betegek túlélési görbéi, GSTT1 genotípusok szerint csoportosítva.

Dukes stádium	log-rank	sz.f.	p
A	0,19	1	0,6642
B	6,66	1	0,0099
C	1,23	1	0,2674
D	0,25	1	0,6195

VII. táblázat: Összefüggés a betegek túlélése és a GSTT1 genotípusok között (log-rank teszt)

Amint az ábrákból és a táblázatokból is látható, mind a GSTM1, mind a GSTT1 polimorfizmus esetében is csak a Dukes' B stádiumban volt statisztikailag szignifikáns kapcsolat a genotípus és a betegek túlélése között. Kisebb mértékű, statisztikailag nem szignifikáns hatás tapasztalható volt a többi Dukes' stádiumban is, az A és D stádiumokban gyengébben, míg a C stádiumban valamivel erősebben.

IV. 3. Az XRCC1 allélpolimorfizmusok összefüggése a fej- nyaki daganatok kialakulásának kockázatával

Az allélpolimorfizmusoknak a fej-nyaki daganatok rizikójára gyakorolt hatásának elemzése hasonlóképpen történt, mint a kolorektális daganatok esetében. Annak megítélésére, hogy a vizsgált polimorfizmusok befolyásolják-e a fej-nyaki daganatok kialakulásának kockázatát, 189 tumoros beteg allélmegoszlásait vetettük össze ugyanannyi daganatmentes kontroll személy allélmegoszlásaival. Az eredményeket a VIII. táblázat mutatja.

	<i>Esetek (108)</i>	<i>Kontroll (102)</i>	<i>OR, (95% CI)</i>
<i>Arg194Arg</i>	169 (89,4%)	155 (82,0%)	
<i>Arg194Trp</i>	18 (9,5%)	30 (15,9%)	0,55 (0,28-1,07)
<i>Trp194Trp</i>	2 (1,1%)	4 (2,1%)	0,46 (0,04-3,26)
<i>Arg194Trp+</i> <i>Trp194Trp</i>	20 (10,6%)	34 (18,0%)	0,54 (0,71-1,01)
<i>Arg399Arg</i>	79 (41,8%)	104 (55,0%)	
<i>Arg399Gln</i>	89 (47,1%)	71 (37,6%)	<u>1,65</u> <u>(1,05-2,59)</u>
<i>Gln399Gln</i>	21 (11,1%)	14 (7,4%)	1,97 (0,89-4,40)
<i>Arg399Gln+</i> <i>Gln399Gln</i>	110 (58,2%)	85 (44,9%)	<u>1,70</u> <u>(1,11-2,61)</u>

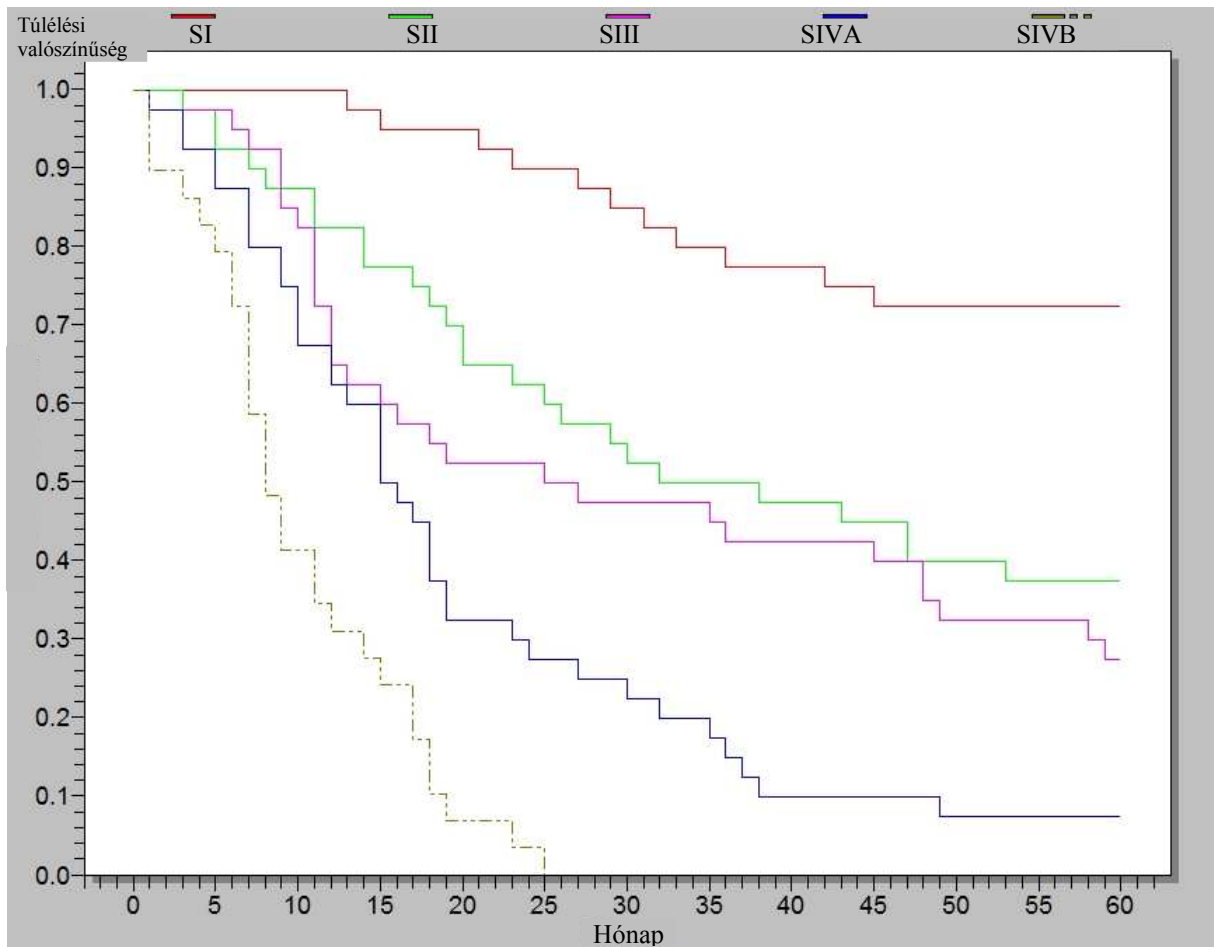
VIII. táblázat: XRCC1 Arg194Trp és Arg399Gln genotípusok előfordulása az eset- és a kontroll-csoportnál (a statisztikailag szignifikáns különbségek aláhúzással és vastagon szedett betűvel jelölve)

Az XRCC1 194 polimorfizmusnál Arg/Arg homozigótákat a vizsgált betegek 89,4%-nál, míg a kontrollok 82,0%-nál találtunk. Heterozigóták a daganatos csoportban 9,5%-ban, a kontroll csoportban 15,9%-ban fordultak elő, míg a Trp/Trp homozigóták gyakorisága a fej-nyaki daganatos betegek között 1,1%, a kontrolloknál pedig 2,1% volt. A Trp allél tehát mind homomind heterozigóta formában ritkábban volt jelen a daganatos csoportban, de ez nem érte el a statisztikai szignifikancia-szintjét (OR: 0,54; 95% CI: 0,71-1,01).

Az XRCC1 399 polimorfizmus esetében Arg/Arg variánst a daganatos személyek 41,8%-nál regisztráltunk, ugyanezen arány a kontrollok esetében 55,0% volt. Heterozigóta volt a tumoros páciensek 47,1%-a és a tumormentes kontrollok 37,6%-a. A Gln/Gln homozigóták előfordulása a daganatos esetek között 11,1%, míg a kontrolloknál 7,4% volt. A Gln allél statisztikailag szignifikánsan (OR: 1,70; 95% CI: 1,11-2,61) gyakoribb volt a daganatos betegeknél, mint a kontrolloknál, vagyis jelenléte a fej-nyaki daganatok kialakulásának kockázatát fokozza.

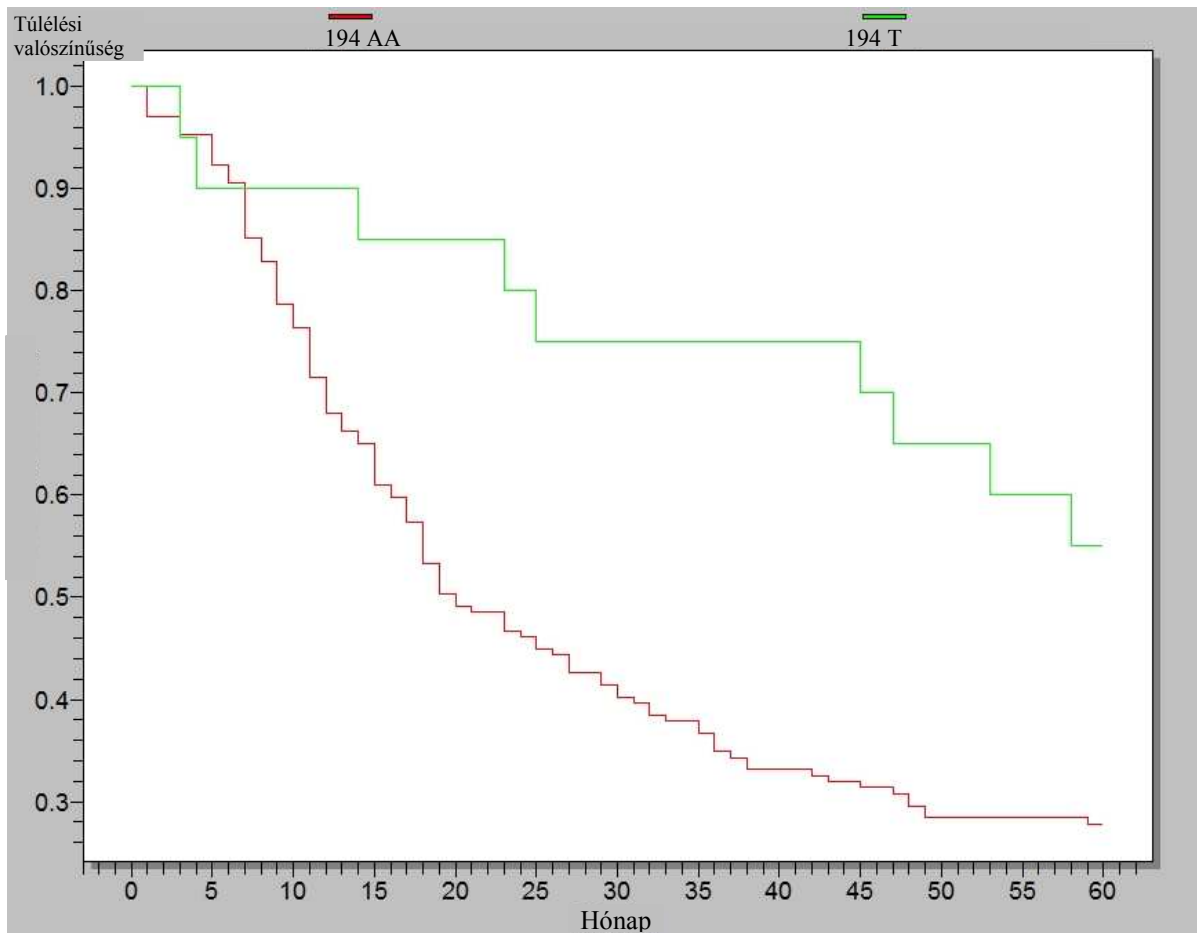
IV. 4. Az XRCC1 polimorfizmusok összefüggése a fej-nyaki daganatok prognózisával

Következő célként e daganatnál is szerettünk volna választ kapni arra a kérdésre, hogy a vizsgált allélpolimorfizmusok mennyiben befolyásolják a fej-nyaki daganatos betegek túlélését. Elsőként a 36. ábrán a különböző onkológiai stádiumokhoz tartozó túlélési mutatókat illusztráljuk. Az SI stádiumban diagnosztizált betegek 72,5%-a élt 60 hónap múltán. SII stádiumnál 37,5% volt az ötéves túlélés aránya, ami 27,5%-ra csökkent, ha SIII stádiumban került felfedezésre a betegség. Az SIVA stádiumú csoportnál a pácienseknek mindössze 7,5%-a, az SIVB stádiumú páciensek közül pedig senki sem élt 60 hónappal a diagnózis felállítása után. A statisztikai értékelés is megerősíti a jól ismert összefüggést a betegség stádiuma és a túlélés hossza között (log-rank: 103,76; sz.f.: 4; p:0,00032).

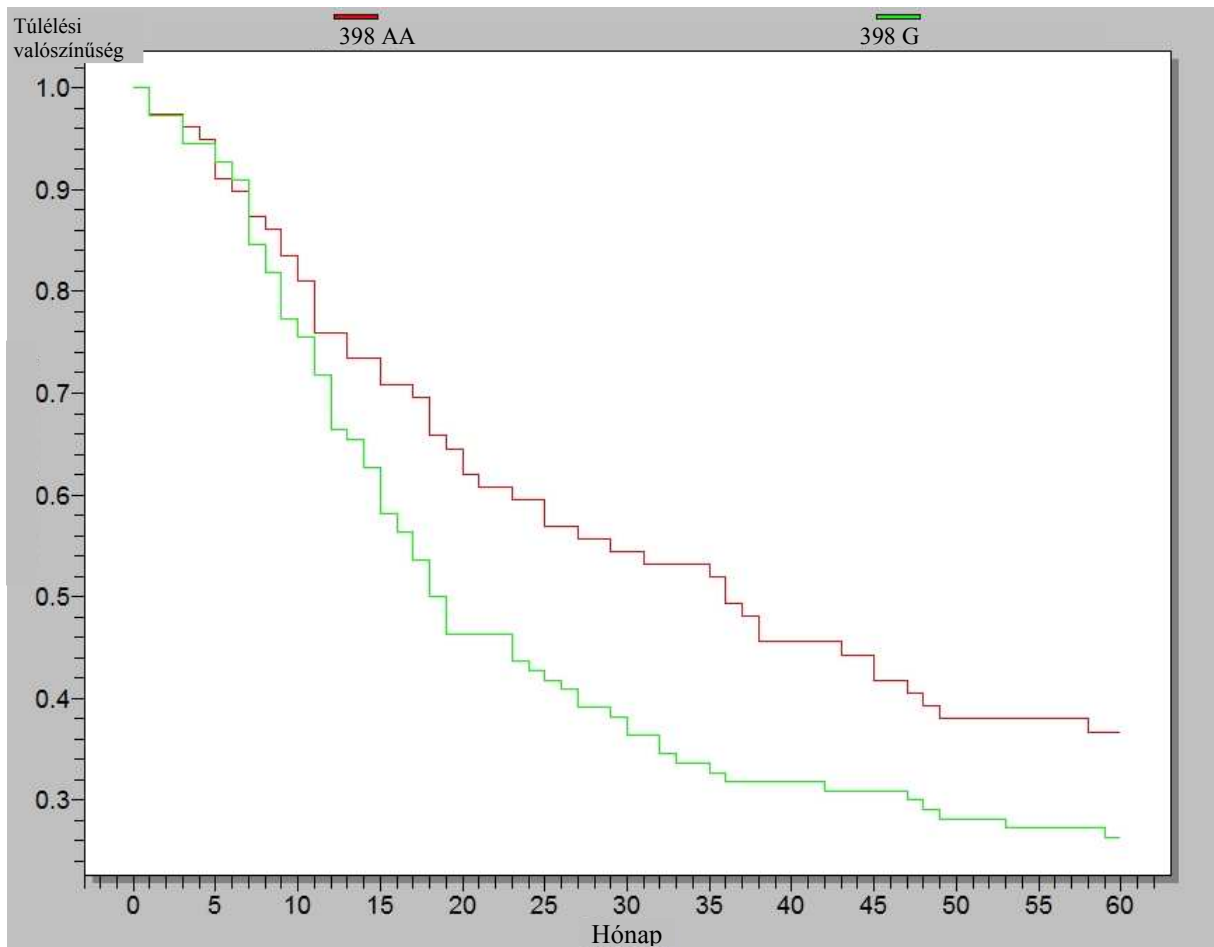


36. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék, fej-nyaki daganatos betegek, stádiumok szerint csoportosítva

A két vizsgált XRCC1 polimorfizmus hatását külön-külön az 37-38. ábrák mutatják. Eszerint az Arg194Trp polimorfizmus statisztikailag szignifikánsan befolyásolja a betegek túlélését, az Arg/Arg homozigóták prognózisa rosszabb, mint a Trp alléllal rendelkező betegeké (log-rank: 6,37; sz.f.: 1; p:0,0116). Az Arg399Gln polimorfizmus esetében az Arg/Arg homozigóták túlélési esélyei voltak jobbak, a Kaplan-Meier görbe a 7. hónaptól kezdve végig a Gln allélt hordozó (a Gln/Gln homozigótákat és az Arg/Gln heterozigótákat összevontuk) csoport görbéje felett fut, de a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (log-rank: 3,52; sz.f.: 1; p:0,0606).

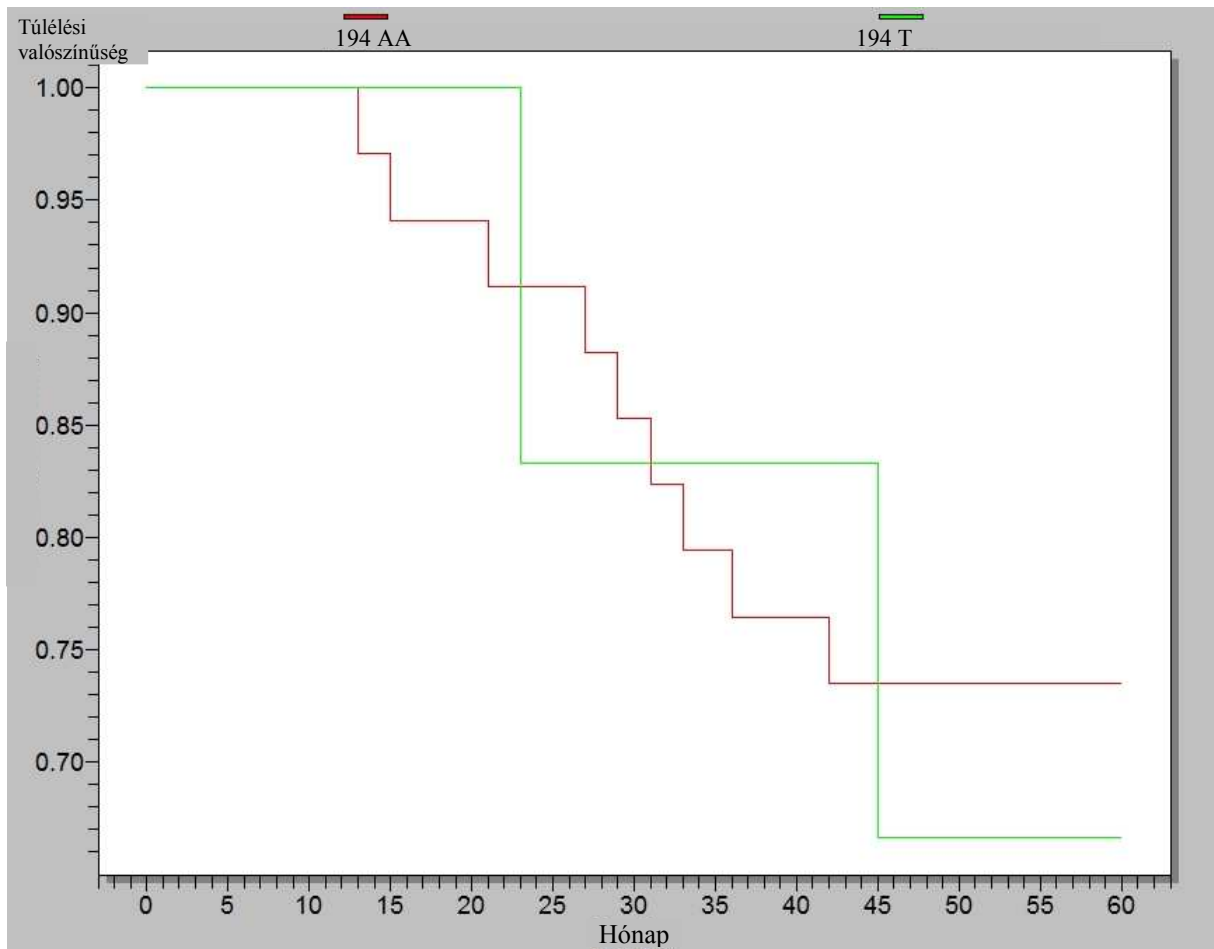


37. ábra: Fej-nyaki daganatos betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg194Trp genotípusok szerint csoportosítva.

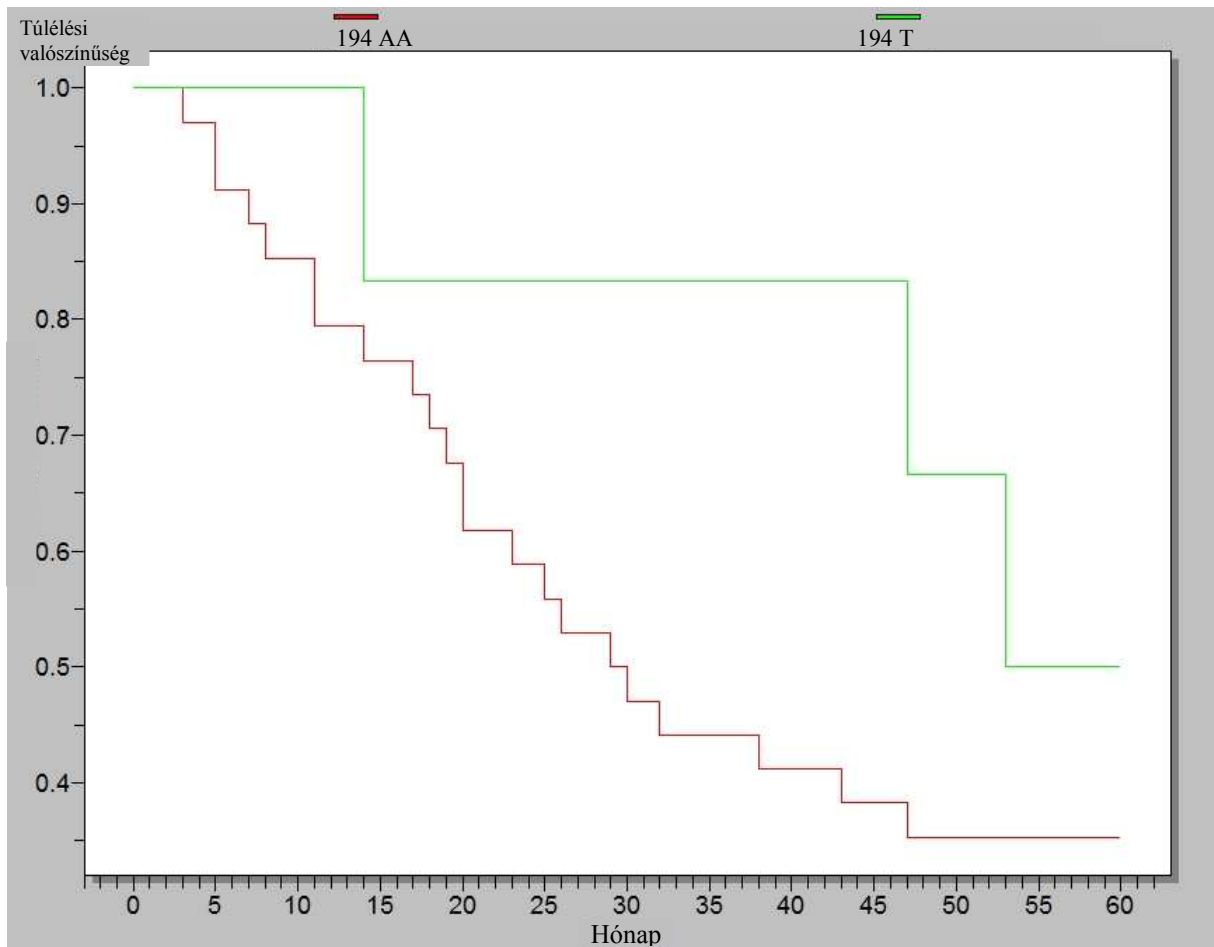


38. ábra: Fej-nyaki daganatos betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg399Gln genotípusok szerint csoportosítva.

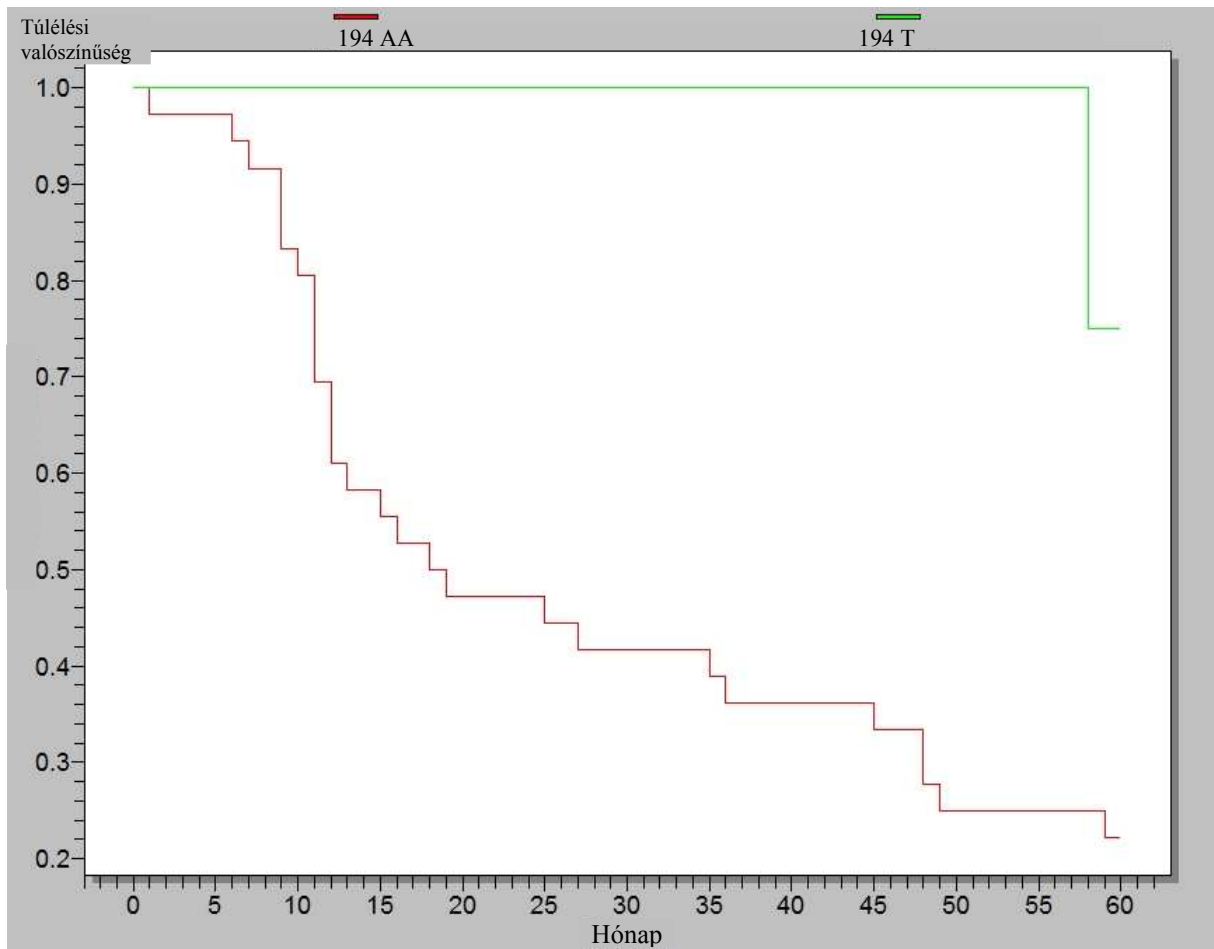
A továbbiakban az egyes allélpolimorfizmusok hatását stádiumonként elemeztük. A 39-43. ábrákon az XRCC1 194, a 44-48. ábrákon pedig az XRCC1 399 polimorfizmusokra kapott stádium-specifikus Kaplan-Meier görbéket mutatjuk be, míg a statisztikai elemzés eredményei a IX. és a X. táblázatokban láthatók. Mindkét polimorfizmusnál statisztikailag szignifikáns hatást találtunk az SIII alcsoportban, míg a többi stádiumban a genotípusoknak nem volt szignifikáns prognosztikus értéke.



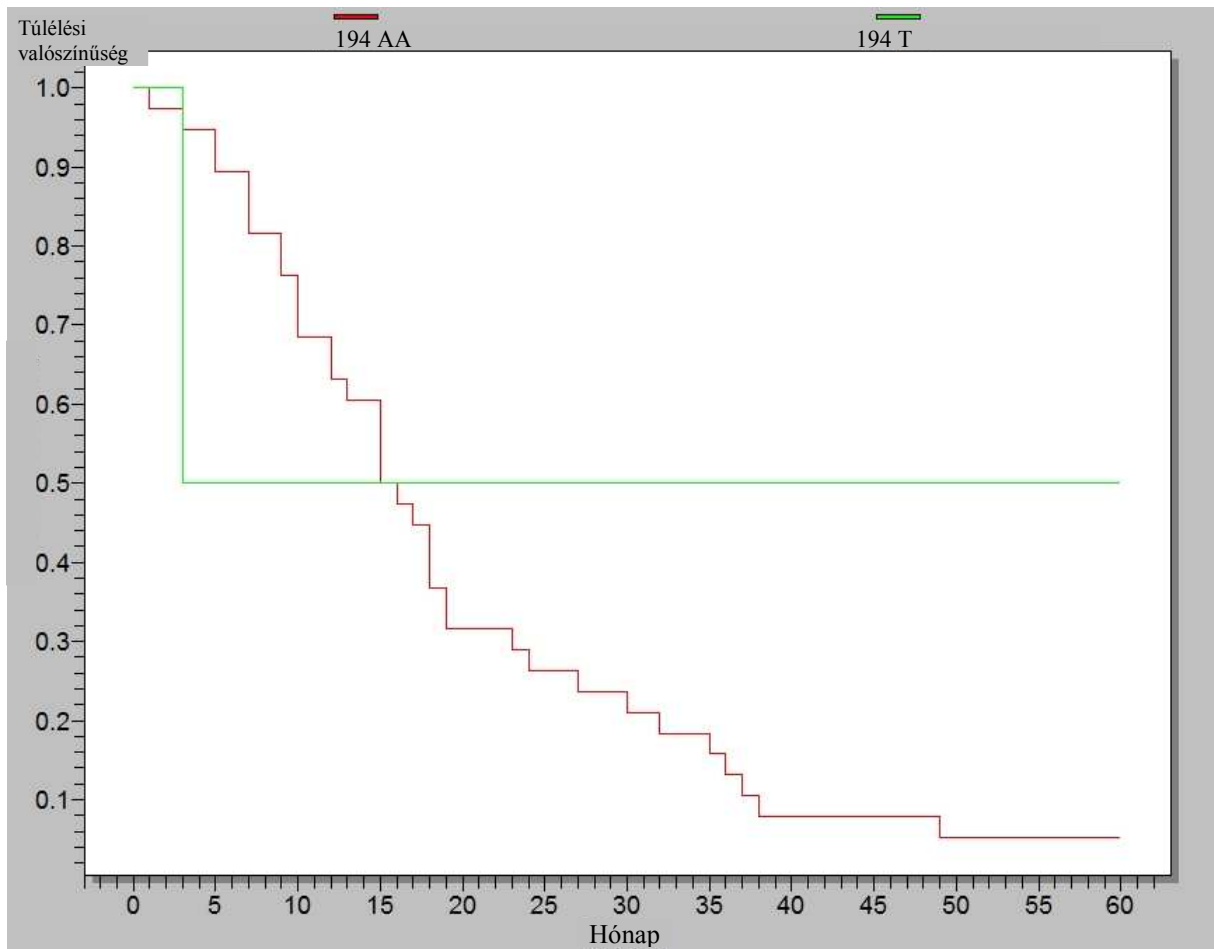
39. ábra: SI stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg194Trp genotípusok szerint csoportosítva.



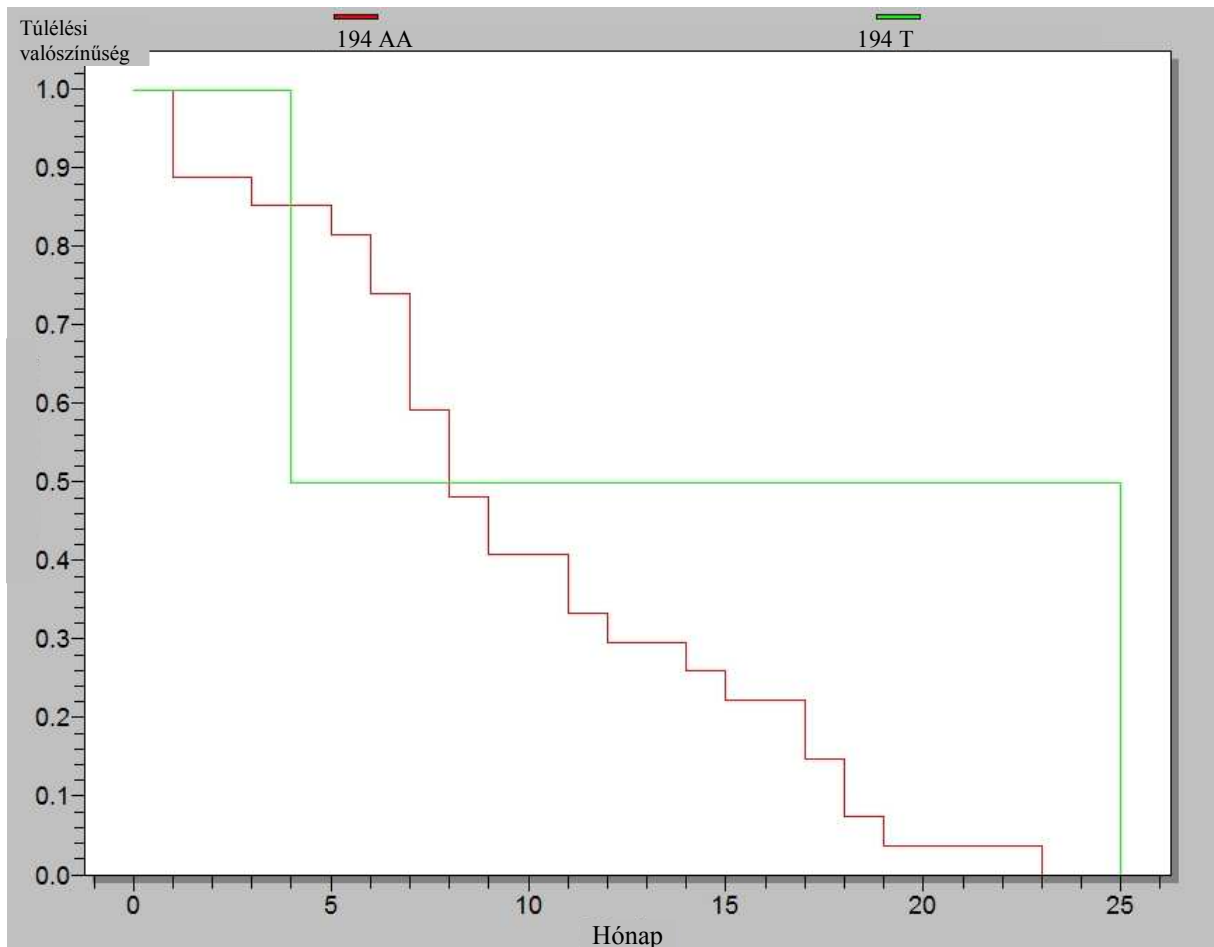
40. ábra: SII stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg194Trp genotípusok szerint csoportosítva.



41. ábra: SIII stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg194Trp genotípusok szerint csoportosítva.



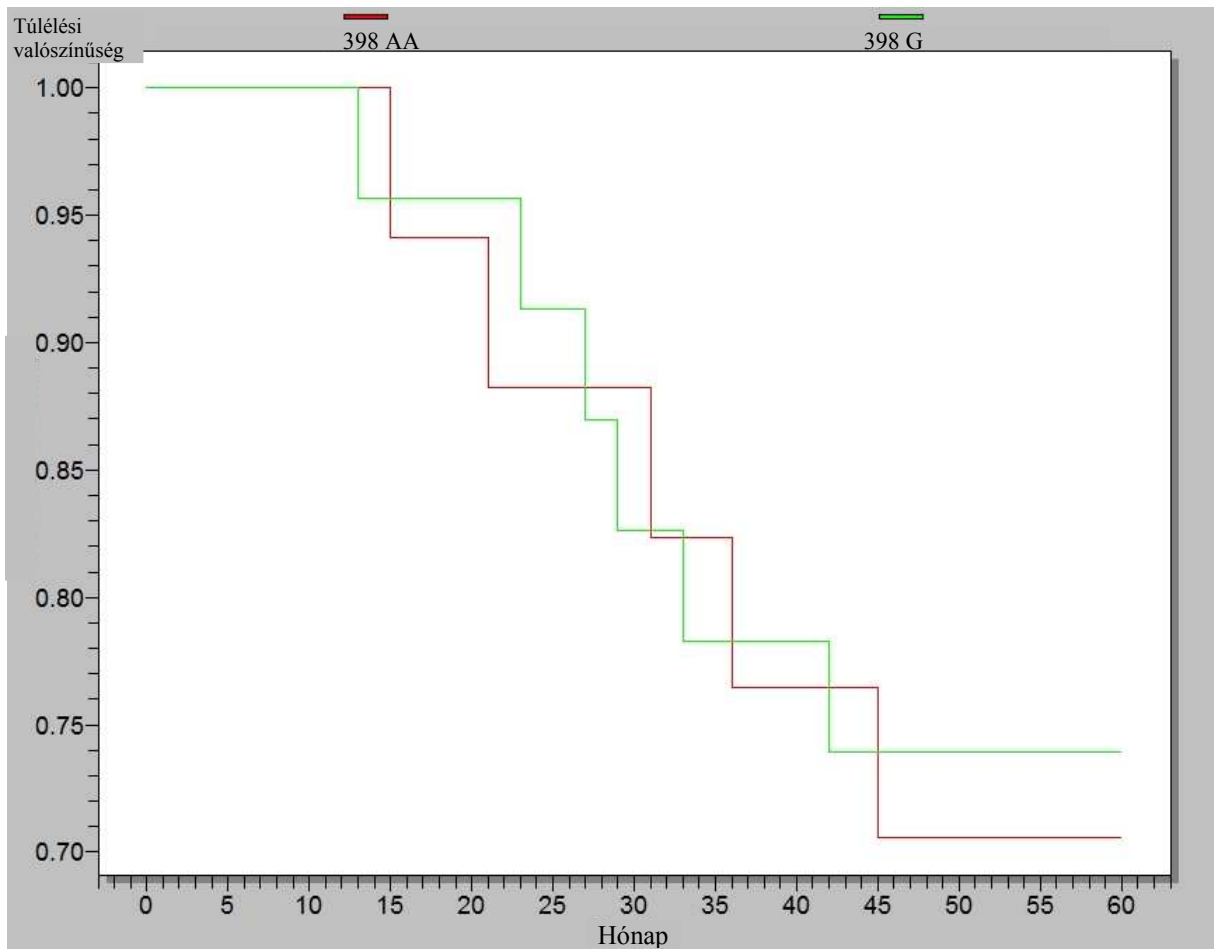
42. ábra: SIVA stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg194Trp genotípusok szerint csoportosítva.



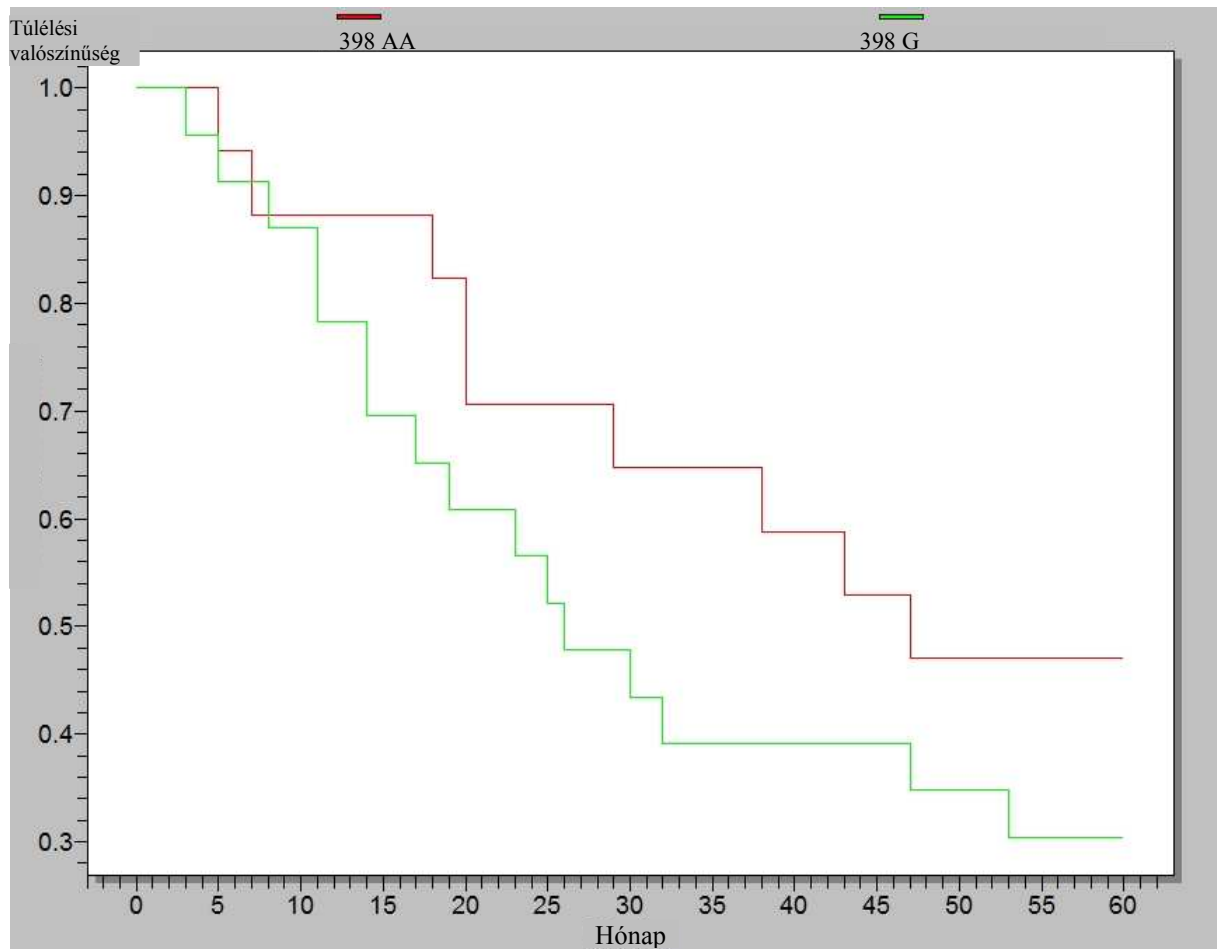
43. ábra: SIVB stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg194Trp genotípusok szerint csoportosítva.

Stádium	log-rank	sz.f.	p
I	0,07	1	0,7943
II	0,99	1	0,3211
III	3,92	1	0,0477
IVA	1,02	1	0,3117
IVB	1,85	1	0,1741

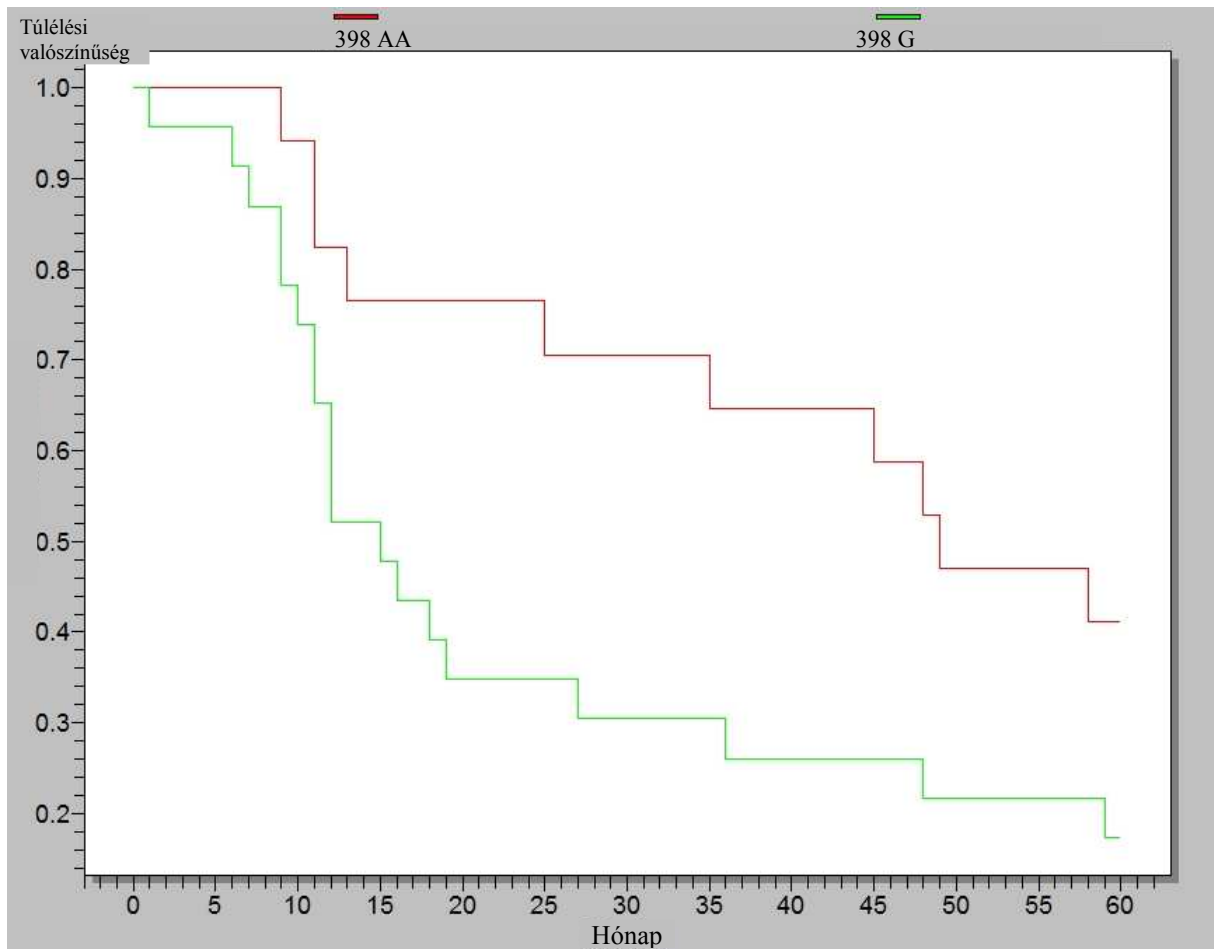
IX. táblázat. Összefüggés a betegek túlélése és az XRCC1 Arg194Trp genotípusok között (log-rank teszt)



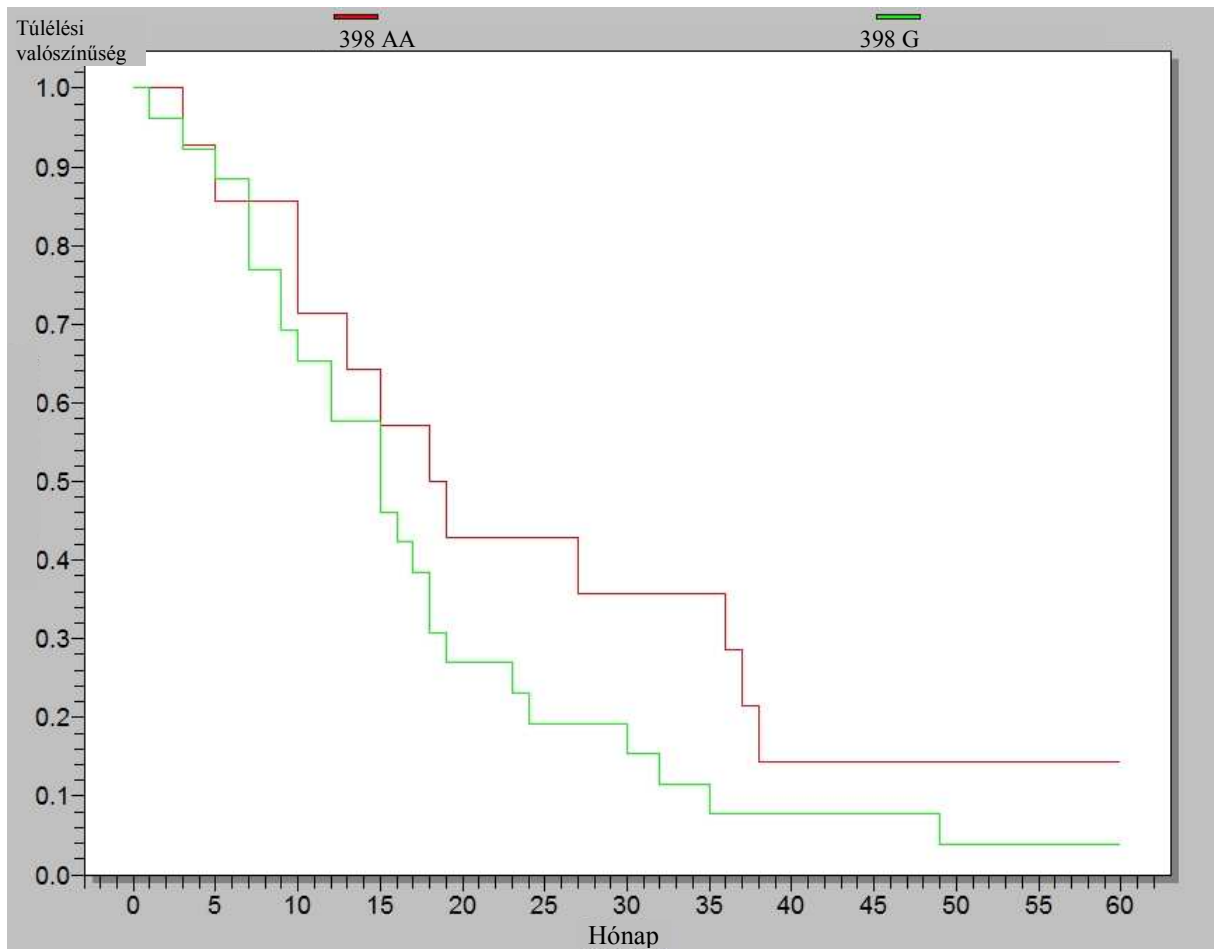
44. ábra: SI stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg399Gln genotípusok szerint csoportosítva.



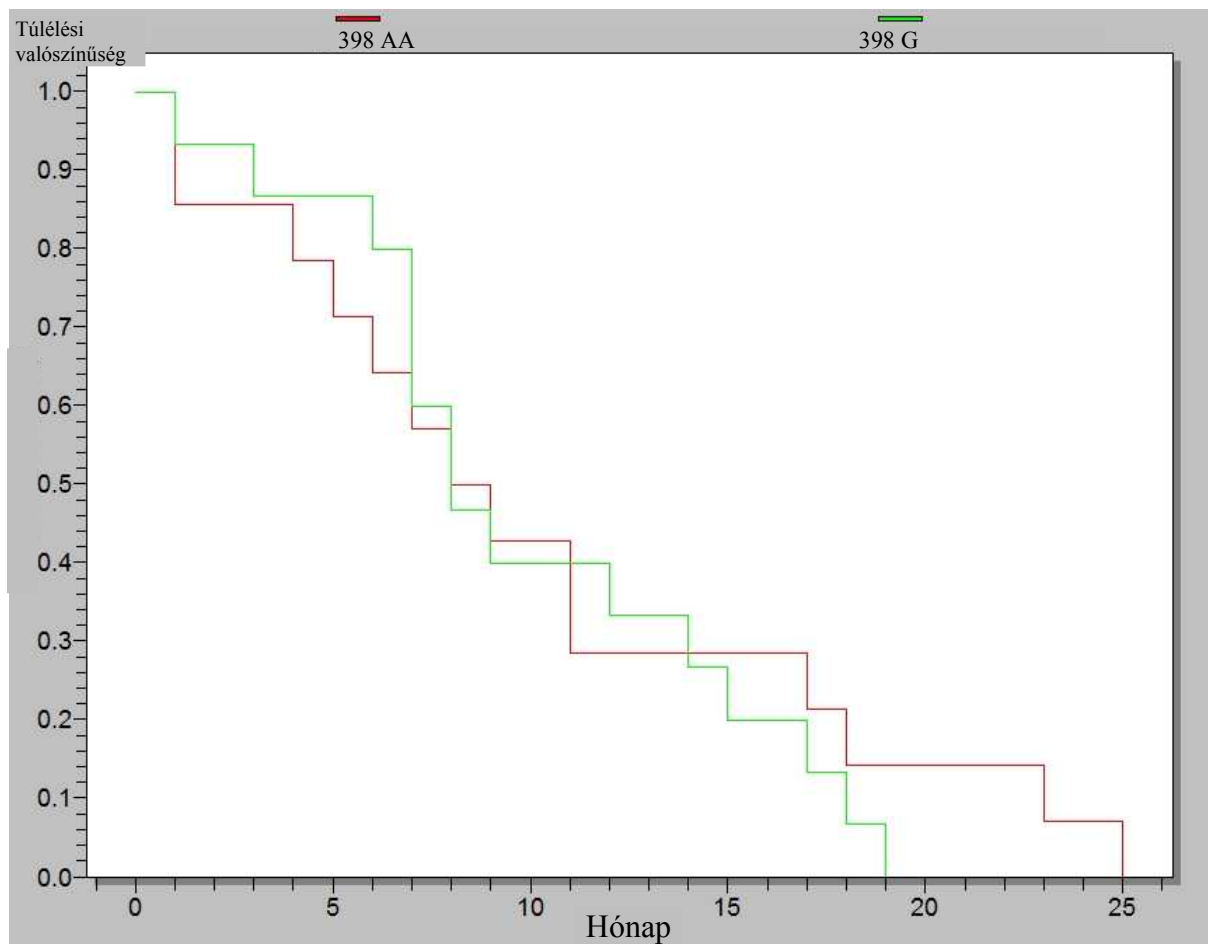
45. ábra: SII stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg399Gln genotípusok szerint csoportosítva.



46. ábra: SIII stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg399Gln genotípusok szerint csoportosítva.



47. ábra: SIVA stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg399Gln genotípusok szerint csoportosítva.



48. ábra: SIVB stádiumú fej-nyaki betegek túlélési görbéi, XRCC1 Arg399Gln genotípusok szerint csoportosítva.

Stádium	log-rank	sz.f.	p
I	0,04	1	0,8492
II	1,42	1	0,2341
III	4,42	1	0,0355
IVA	2,05	1	0,152
IVB	0,24	1	0,626

X. táblázat. Összefüggés a betegek túlélése és az XRCC1 Arg399Gln genotípusok között (log-rank teszt)

V. MEGBESZÉLÉS

A primér daganatprevenció régi törekvése, hogy módszereket dolgozzon ki a fokozott kockázatú személyek/csoportok azonosítására, mert az ő esetükben különösen fontos, hogy minden rendelkezésre álló lehetőséget igénybe vegyünk, amellyel a daganat-kialakulás kockázatát mérsékelni lehet. A fokozott kockázat egyrészt lehet külső eredetű, valamilyen foglalkozási vagy környezeti karcinogén expozíció, illetve életmóddal kapcsolatos daganatkeltő tényezők jelenléte. Számos epidemiológiai vizsgálat foglalkozott már a karcinogén expozíciók jellemzésével, csökkentésük lehetőségével. Másrészt viszont a daganat-kialakulás kockázatát genetikai tényezők is befolyásolják. Az örökletes daganatokat és daganatos szindrómákat már viszonylag régóta ismerjük, hiszen feltűnő, hogy egy-egy családon mintegy „végigvonul” egy súlyos betegség. Éppen ezért az örökletes daganatokért felelős géneket is hamar elkezdték vizsgálni, és ezek túlnyomó részét mára sikerült is azonosítani. Kevésbé ismert viszont az úgynevezett alacsony penetranciájú genetikai tényezők csoportja, vagyis azok a genetikai faktorok, amelyek a daganat-kialakulás kockázatát csak kisebb mértékben befolyásolják. Az előző csoporttal ellentétben itt nem a „betegség”, hanem sokkal inkább a „tulajdonság” kifejezés a helyénvaló, jól ismert példával illusztrálva ezt: Közismert, hogy a világos bőrű emberekben fokozottabb a bőrrák vagy a melanoma malignum kockázata a sötétebb bőrűekhez képest, de a világosabb bőrszín mégsem betegségként tekintjük, hanem normális (egészséges) variánsnak, tulajdonságnak.

Vizsgálatunk első része a fent körülírt alacsony penetranciájú genetikai tényezők csoportjából célozta meg néhány ilyen allélpolimorfizmus szerepének tisztázását. A kolorektális daganatok kialakulásának kockázatát feltehetően befolyásoló tényezők közül a p53 tumor szuppresszor gén 72-es kodon Arg/Pro polimorfizmusát vizsgáltuk, illetve két II-es fázisú (azaz detoxifikáló) metabolizáló enzim (a GSTM1 és a GSTT1) allélpolimorfizmusainak hatását elemeztük. A p53 polimorfizmusnak több vizsgálat szerint van rizikóbefolyásoló hatása, mégpedig valószínűleg a Pro allélt hordozók kockázata magasabb. Más szerzők ezeket az eredményeket nem tudták megerősíteni, aminek számos oka lehet. A különböző kísérleti elrendezés, az esetszámok különbözősége, a külső karcinogén expozíciók, életmódi tényezők eltérése, illetve további genetikai különbségek. Az alacsony penetranciájú genetikai tényezőkkel kapcsolatban nem ritka, hogy az egyik népességben vizsgálva találunk hatást, míg egy más népcsoportban nincs (vagy eltérő mértékű) a hatás. Mivel számunkra a magyar

lakosság daganatos halálozásának csökkentése a cél, éppen ezért meg kellett vizsgálnunk a p53 72-es kodon allélpolimorfizmusának hatását a kolorektális daganatok kockázatára a magyar népességben. Eset-kontroll vizsgálatunkban kolorektális daganatos betegek allélmegoszlásait vetettük össze nem daganatos kontroll személyek allélgyakoriságaival. Eredményeink szerint a magyar népességben (ill. pontosabban kórházunk beteganyagát illetően) a p53 Pro allél jelenléte statisztikailag szignifikánsan fokozta a vastag- és végbéldaganatok kialakulásának kockázatát (OR: 1,83; 95% CI: 1,14-2,92). Saját eredményeink tehát azokat a vizsgálatokat támasztják alá, amelyek összefüggést találtak a p53 72-es kodon polimorfizmusa és a kolorektális daganatok kockázata között. Egy hazai vizsgálat pedig a gyomornyálkahártyán az intestinális metaplázia előfordulását elemezve talált összefüggést a p53 72-es kodon genotípusával (Szöke, 2009). Vizsgálatunk elemszáma nem volt kiemelkedően magas, de elégséges volt ahhoz, hogy a kockázatemelő hatást megítélhessük. Nem állt már módunkban viszont a résztvevőkből további alcsoportokat képezni, hogy például más tényezőkkel való kölcsönhatásokat vizsgálhassunk, de ez nem is volt a jelen munka célja. Hosszabb távon azonban, a résztvevők számának emelésével elérhető, hogy ennek az allélpolimorfizmusnak a hatását alaposabban megismerjük, és olyan célcsoportokat azonosítsunk, akiknek a kockázata jelentősen magasabb az átlagnál. Eredményeink összhangban vannak a korábban már említett kísérleti adatokkal, miszerint a Pro variánsú p53 fehérje apoptózist indukáló hatása valamivel gyengébb. Ennek következtében kissé megnőhet a valószínűsége annak, hogy károsodott DNS-állományú sejtek „megmeneküljenek” az apoptózisból, és esetleg daganat-kialakulás alapját képezhessék.

A két glutation-S-transzferáz polimorfizmusnál egyértelműen a 0 genotípus kockázatemelő hatását feltételeztük, hiszen ez a detoxifikáló kapacitás csökkenésével jár. A kérdés az volt, hogy ilyen esetben más II-es fázisú metabolizáló enzimek képesek-e a kiesett detoxifikáló kapacitást teljes mértékben pótolni/kompenzálni vagy sem. A GSTM1 0 genotípus esetében statisztikailag szignifikáns rizikóemelő hatást találtunk (OR: 2,00; 95% CI: 1,29-3,10), míg a GSTT1 0 genotípusnál a hatás nem volt szignifikáns (OR: 1,57 95% CI: 0,97-2,53), bár a 0 genotípus itt is gyakoribb volt a daganatos betegek között. A GSTM1 polimorfizmusra vonatkozó eredmények teljes mértékben megerősítik a korábbi hasonló, más magyarországi régióban végzett vizsgálat következtetéseit (Kiss, 2004).

A fentiekkel elvi alapon megegyező eset-kontroll vizsgálatot végeztünk fej-nyaki daganatoknál az XRCC1 DNS-reparációs gén két allélpolimorfizmusának tanulmányozására. A rendelkezésre álló irodalmi adatok e polimorfizmusok tekintetében sem voltak egyértelműek,

tehát szükségesnek tartottuk a magyar népességből származó mintán saját vizsgálatot végezni. Statisztikailag szignifikáns (OR: 1,70; 95% CI: 1,11-2,61) hatást az Arg399Gln polimorfizmusnál találtunk, a „high-risk” allél a Gln allél volt. Az Arg194Trp polimorfizmusnál a Trp allél ritkábban fordult elő daganatos betegek között, mint a kontroll csoportban, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (OR: 0,54; 95% CI: 0,71-1,01).

A DNS reparációs enzimek, illetve az ezeket kódoló gének jelentősége a daganat-kialakulás kockázatának befolyásolásában elméletileg egyszerűen magyarázható. Minél aktívabb, gyorsabb, hatékonyabb a repair, annál kisebb az esélye rögzült mutáció kialakulásának a malignus transzformáció szempontjából kulcsfontosságú génekben (onkogének, tumor szuppresszor gének), ezért ilyenkor a tumoros kockázatnak alacsonyabbnak kell lennie. Mivel az XRCC1 polimorfizmusok jelen ismereteink szerint befolyásolják a DNS reparációs kapacitást (Wang, 2003, Masson 1998, Duell, 2000, Tuimala, 2002, Abdel-Rahman, 2000), ennek tudható be hatásuk a daganat-kialakulás kockázatára. Az Arg399Gln polimorfizmussal kapcsolatban az eredmények eléggé egyöntetűek, az Arg194Trp polimorfizmusnál már ellentmondások, bár valószínűbb, hogy ennek a polimorfizmusnak a gyakorlati hatása gyengébb, vagy bizonyos daganatok vonatkozásában nem is befolyásolja a kialakulás kockázatát. Saját eredményeink is azt mutatják, hogy a hazai népességből származó mintán az Arg399Gln polimorfizmus rizikómódosító hatása mutatható ki.

Az eddigi eredmények demonstrálják, hogy a daganatmegelőzésben figyelembe lehet, sőt figyelembe kell venni a genetikai tényezőket is. Vizsgálatunkban 1,7-1,8-2-szeres kockázatkülönbségeket találtunk a tanulmányozott allélpolimorfizmusoknak betudhatóan. További molekuláris epidemiológiai vizsgálatok szerint ezek a kockázatkülönbségek tovább nőnek, ha több alacsony penetranciájú genetikai tényezőt egymással való kölcsönhatásában vizsgálunk, avagy a genetikai tényezők hatását környezeti expozíciókkal együtt elemezzük. Az általunk vizsgált daganattípusok a magyarországi daganatos halálozási rangsorban „előkelő” helyen találhatók, tehát népbetegségnek tekinthetjük őket. Éppen ezért minden lehetőséget meg kell ragadni, hogy a nemzetközi összehasonlításban is nagyon magas mortalitást csökkenthessük, aminek leghatékonyabb és legköltséghatékonyabb módja a primér prevenció. A XXI. században a primér prevenciónak is alkalmaznia kell a modern molekuláris genetika módszereit, és ezek figyelembe vételével kell új stratégiákat kidolgoznia. Ebbe az irányba mutató lépést tettünk meg vizsgálatunkkal, ami hozzásegíthet a fokozottabb kockázatú csoportok azonosításához, hogy ezáltal a prevenció területén rendelkezésre álló anyagi és

személyi erőforrásokat oda összpontosíthassuk, ahol a legnagyobb szükség van arra, és ahol egyúttal a leghatékonyabban lehet azokat felhasználni.

Ahogy az imént említettük, a daganatos mortalitás tartós és költséghatékony csökkentése elsősorban a primér prevencióval valósítható meg. A primér prevenció fejlesztésének eredményei azonban nem azonnal jelentkeznek, hanem jó néhány éves „látenciaidő” múlva. Részben egyébként ez is az oka a primér prevenció alulfinanszírozottságának, hiszen politikailag rövid távon nem kifizetődő olyan beruházásokba fektetni, amelyek csak hosszabb idő múlva térülnek meg. A gyakorlat számára ez a „látenciaidő” viszont azt jelenti, hogy olyan módszereket is keresni és fejleszteni kell, amelyek már azonnal érezhetően csökkentik a daganatos halálozásokat. Ez egyrészt a szűrővizsgálatok kiterjesztésével, hatékonyságának fokozásával érhető el, illetve leggyorsabban pedig a terápia sikerességének növelésével juthatunk eredményekhez. Ez utóbbi területre vonatkozóan próbáltunk koncentrálni a dolgozat második részében ismertetett vizsgálatainkkal. Mindkét vizsgált daganattípus vonatkozásában azt elemeztük, hogy a tanulmányozott genetikai polimorfizmusok befolyásolják-e a kolorektális- illetve a fej-nyaki daganatok prognózisát. Ha sikerül új, független prognosztikus markereket találni, azzal ugyanis a terápia hatékonyságát nagy mértékben elősegítjük.

Míg az alacsony penetranciájú genetikai tényezőket – vagy más megnevezéssel egyéni érzékenységi tényezőket – különösen az utóbbi évtizedben nagyon sokan vizsgálták a daganatkialakulás kockázata szempontjából, prognosztikus faktorként jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. A GSTM1 és GSTT1 polimorfizmusok azért kínálnak jó lehetőséget ezekre a vizsgálatokra, mert a 0 és + genotípus között óriási különbség van: az egyik esetben van működőképes enzim, a másikban pedig nincs. Sajátos esete ezeknek a vizsgálatoknak, amikor a metabolizáló enzimek polimorfizmusait örökletes kolorektális daganatok prognózisát befolyásoló tényezőként elemzik. Ez epidemiológiai szempontból azért kedvező, mert így relatíve homogén betegcsoportot tanulmányozhatunk, ellentétben a sporadikus daganatok mögött álló sokféle és hosszú ideig ható oki tényezővel. Érdekes, és jól illusztrálja az ilyen jellegű molekuláris epidemiológiai vizsgálatok nehézségeit, hogy még ilyen esetben is jelentős eltérés van az egyes közlemények által publikált eredmények között. Felix és mtsai például úgy találták, hogy HNPCC-ben szenvedő betegeknél a férfi 0 genotípusúak (GSTM1 és GSTT1) között háromszor gyakrabban manifesztálódott a betegség már fiatal korban, mint a + genotípusúaknál (Felix, 2006). Ezzel ellentétben Jones és mtsai nem találtak ilyen különbséget

(Jones, 2004), illetve hasonlóképpen negatív eredményt adott Talseth és mtsai vizsgálata (Talseth, 2006).

Sporadikus tumorokat illetően vizsgálták például az előrehaladott stádiumban levő betegek esetén egyes allélpolimorfizmusok prognosztikus értékét. 5FU/oxaliplatin terápiát kapó előrehaladott stádiumban levő kolorektális daganatos betegeknél Stoehlmacher és mtsai semmi összefüggést nem találtak a GSTM1 és GSTT1 polimorfizmusokkal, holott a GST enzimek részt vesznek a platinaszármazékok inaktiválásában (Stoehlmacher, 2002, Stohelmacher, 2004). Holley és mtsai is vizsgálták többek között a GSTM1 polimorfizmusok prognosztikus, értékét, és eredményeik szerint a 0 genotípus jelentett kedvező prognózist (különösen a GSTM3 AA genotípussal kombinációban), illetve további kedvező jel volt, hogy a korábbi stádiumban diagnosztizált betegek között gyakoribb volt a GSTM1 0 genotípus, mint az előrehaladott betegséggel diagnosztizált személyekben (Holley, 2006).

Saját vizsgálatunkban az allélpolimorfizmusok prognosztikus értékét az egyes stádiumokban külön-külön is vizsgáltuk, és az eredmények azt mutatják, hogy valóban ez a hatás stádiumspecifikus. Kórházunk beteganyaga alapján a prognosztikus érték Dukes' B stádiumban statisztikailag szignifikáns, mindkét metabolizáló enzim esetében. Ez gyakorlati szempontból azért figyelemre méltó, mert ezen betegeknél igen jelentős különbség lehet az egyes csoportok túlélése között: saját vizsgálatunkban a Dukes' B stádiumú GSTT1 0 genotípusú betegeknél a medián túlélés 21 hónap volt (a GSTM1 esetén mindössze 20 hónap), míg a + genotípusú csoportban még 45 hónap múlva is a betegek több, mint fele életben volt. A korai illetve a késői stádiumban nem találtunk jelentős különbségeket, a korai stádiumban a túlélések alapvetően jók (többé-kevésbé függetlenül a vizsgált genotípusoktól), míg az előrehaladott fázisban levő betegeknél egyik genotípus sem jelentett kivételt a meglehetősen rossz prognózis és rövid túlélés alól. Saját vizsgálatunkban mindkét metabolizáló enzimmél a + genotípus volt kedvező prognosztikus jel.

Eredményeink hasonlóak voltak a p53 allélpolimorfizmusnál is. Itt is a Dukes' B stádiumnál számított igazán a p53 genotípus prognosztikus jelentősége (25. ábra). Eredményeink szerint a Pro allélt hordozók prognózisa volt rosszabb. Ez ellentétben áll várakozásainkkal, mivel a Pro allél rendelkezik gyengébb apoptotikus hatással, vagyis az Arg/Arg homozigóta daganatsejtek feltehetően jobban reagálnak a DNS-károsításon alapuló citosztatikus terápiára. További vizsgálatokat igényel az eredmények molekuláris szintű magyarázata, illetve a gyakorlat szempontjából pedig érdekes lenne megvizsgálni, hogy a

különböző kezelési sémákban milyen eltérések vannak a p53 72-es kodon polimorfizmusának prognosztikus értékét illetően.

A fej-nyaki daganatoknál egy gént, a DNS reparációs gének közé tartozó XRCC1 gént vizsgáltunk. Elméletileg itt is a gyengébb repair kapacitás lenne a kedvező prognosztikus jel, hiszen ezek a sejtek valószínűleg érzékenyebbek a citosztatikus terápiára. Quintela-Fandino és mtsai 103 előrehaladott stádiumú beteg vizsgálatával azonban úgy találták, hogy a Gln allél (Arg399Gln polimorfizmus) jelenti a kedvezőtlenebb prognózist. Hasonló eredményeket kaptunk saját vizsgálatunkban, de nem az előrehaladott stádiumú betegeknél, hanem SIII stádiumban.

Prognózissal illetve túléléssel kapcsolatos vizsgálataink talán legfontosabb megállapítása, hogy az elemzett allélpolimorfizmusok prognosztikus értéke mind a kolorektális, mind a fej-nyaki daganatok esetén nem az előrehaladott stádiumú betegeknél, hanem a korai és az előrehaladott stádiumok közötti „átmeneti” csoportokban a legmagasabb. Az irodalomban megjelent, amúgy is kevés hasonló jellegű vizsgálatban feltehetően azért van viszonylag kevés pozitív eredmény, mert vagy stádium-csoportosítás nélkül, a daganatos betegek összességére, vagy – és ez a gyakoribb – az előrehaladott stádiumú betegekre koncentrálnak végezték azokat. Adataink szerint viszont elsősorban a Dukes' B (kolorektális) illetve az SIII (fej-nyaki) stádiumú daganatok esetén lenne igazán fontos ezen allélpolimorfizmusok alkalmazása független prognosztikus markerként.

Vizsgálatainkban igazoltuk, hogy a magyar népességben egyes alacsony penetranciájú genetikai tényezők befolyásolják a sporadikus kolorektális és fej-nyaki daganatok kialakulásának kockázatát. Ugyancsak igazoltuk, hogy ezek a tényezők daganatos betegekben prognosztikus faktorok, mégpedig elsősorban Dukes' B illetve SIII stádiumban. Fontosnak tartjuk, hogy a jövőben ezen allélpolimorfizmusok vizsgálata megtörténjen a kolorektális daganatos betegekben, hogy ezzel is kiegészítsük a jelenleg alkalmazott prognosztikus markerek sorát. A prevenció célú genotipizálások egyelőre anyagi korlátok – és etikai megfontolások – alapján még távolabbi lehetőségnek tűnnek, de itt is törekedni kell mielőbbi alkalmazásukra. A fenti eredmények előrevetítik olyan kedvezőtlenebb prognózisú alcsoportok elkülönítésének lehetőségét a középsúlyos stádiumoknak megfelelően, amelyeknek terápiájában esetleg változtatásokat kell alkalmazni, annak minden finansziális és egészségügy-tervezési konzekvenciáival együtt.

Egyértelműen bebizonyosodott, hogy az általunk vizsgált allélpolimorfizmusoknak prognosztikus értéke van, amit néhány eddigi vizsgálat azért nem talált meg, mert a prognosztikus érték csak bizonyos stádiumban levő betegség esetén kimutatható. A fentiek alapján vizsgálataink szerves folytatása, hogy még több olyan prognosztikus markert találjunk, amelyek pontosan a terápia szempontjából kritikus stádiumokban adhatnak további segítséget a várható prognózis megítéléséhez. A szóba jöhető, nagy számú polimorfizmus közül az eddigi eredményeink alapján logikus, a közeljövőben elsősorban további metabolizáló enzimek, illetve a DNS reparációban részt vevő más enzimeknek a genotipizálásával folytassuk a megkezdett munkát.

A fenti típusú vizsgálatok a jövőben talán elvezetnek bennünket a pontosabb egyéni rizikóbecsléshez és a valóban individualizált terápiához.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS, SAJÁT EREDMÉNYEK

A disszertáció alapját képező munkában két, Magyarországon gyakori, és a daganatos halálozáshoz jelentős mértékben hozzájáruló daganattípus, a fej-nyaki és a kolorektális daganatok egyes kockázati tényezőit, illetve prognosztikus markereit vizsgálatuk.

A kockázati tényezők szerepe a primér prevencióban fontos, ismeretük és kiküszöbölésük hozzájárul a daganat-incidencia csökkentéséhez. A genetikai rizikótényezők természetesen nem megváltoztathatók, de ismeretük azért fontos, mert segítségével azonosíthatók a fokozottan veszélyeztetett csoportok, akiknél különösen fontos a környezeti kockázati tényezők elkerülése, illetve például kemoprevenció alkalmazása.

A prognosztikus faktorok a terápia megválasztásában adhatnak segítséget, hiszen hat várhatóan agresszívebb, rosszindulatúbb folyamattal állunk szemben, akkor agresszívebb, hatékonyabb terápiára van szükség, annak az árán is, hogy a mellékhatások súlyosabbk lesznek, toxikusabb, megterhelőbb lesz a kezelés. Természetesen jó prognózis esetén sokkal inkább tudunk vigyázni arra, hogy ne okozzunk panaszokat a betegnek magával a kezeléssel. Ha a daganat igen korai, vagy már nagyon előrehaladott stádiumban van, akkor a prognosztikus markerek jelentősége nem olyan nagy, mint a két szélsőség közötti állapotban. Az előbbi esetben a prognózis általában nagyon jó, az utóbbiban pedig sajnos meglehetősen rossz. Az általánosság szintjén túlmenő, finom, egyéni prognosztikus markereknek a köztes stádiumokban van nagyon nagy szerepe, ahol valóban komoly döntések alapulhatnak ezen markerekre.

Vizsgálatainkban úgynevezett alacsony penetranciájú genetikai tényezők szerepét próbáltuk meg tisztázni, mind kockázati, mind pedig prognosztikus markerekként. Arra a kérdésre kerestük a választ, hogy bizonyos alléleket hordozó személyeknél magasabb-e a daganatkialakulás kockázata, illetve ha daganat alakul ki, akkor rosszabb vagy jobb-e a betegség prognózisa.

VI. 1. Saját eredményeink, a célkitűzésekben felsoroltaknak megfelelően az alábbiak

- A GSTM1 0 genotípusú személyek vastag- és végbélrák kockázata statisztikailag szignifikánsan magasabb, mint a GSTM1 + genotípusúaké (OR: 2,00; 95% CI: 1,29-3,10), a GSTT1 esetén nem találtunk szignifikáns különbséget.
- A p53 Pro allélt hordozó személyek kolorektális daganatos kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint az Arg/Arg homozigótáké (OR: 1,83 95% CI: 1,14-2,92).
- A p53 Pro allél nemcsak a daganatkialakulás kockázatát fokozta, hanem kolorektális daganatos betegekben a kedvezőtlenebb prognózis markere volt. Az Arg/Arg genotípusú betegek túlélése statisztikailag szignifikánsan hosszabb volt, mint a Pro allélt hordozóké (log-rank: 12,98; sz.f.: 1; p: 0,0003). A GSTM1 és a GSTT1 + genotípusok ugyancsak szignifikánsan kedvező prognosztikus markereknek bizonyultak (túlélési idők összehasonlításában: GSTM1 log-rank: 8,03; sz.f.: 1; p: 0,0046, GSTT1 log-rank: 6,29; sz.f.: 1; p: 0,0122). Mindhárom genotípust vizsgálva a prognosztikus értékek a Dukes B stádiumban volt a legnagyobbak (V-VII. táblázat).
- Fej-nyaki daganatok kockázatát vizsgálva, az XRCC1 194-es kodon polimorfizmusa nem bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek, viszont a 399-es kodon polimorfizmusánál a Gln allél jelenléte statisztikailag szignifikánsan fokozta a daganatkialakulás kockázatát (OR: 1,70; 95% CI: 1,11-2,61).
- A daganat prognózisa rosszabb – tehát az átlagos túlélés rövidebb – volt, ha a betegek az XRCC1 194-es kodon Arg/Arg genotípusba tartoztak (log-rank: 6,37; sz.f.: 1; p:0,0116), míg a 399-es kodonnál az összefüggés nem volt statisztikailag szignifikáns. A stádiumonkénti részletes elemzés azt mutatta, hogy az Arg194Trp (p=0,0477) és az Arg399Gln (p=0,0355) polimorfizmusnál is a III. stádiumú betegeknél volt szignifikáns különbség a túlélésben, a többi stádiumban a prognosztikus érték nem volt statisztikailag szignifikáns (VII-IX. táblázat).

Mind a daganatkialakulás kockázatára, mind pedig a várható prognózisra vonatkozóan sikerült biomarkereket találni. Az általunk végzett genotipizálások tehát egészséges személyekben (daganatrizikó), illetve kolorektális/fej-nyaki daganatos betegekben is (prognózis) alkalmazható biomarkerek. Természetesen a gyakorlati felhasználás irányától függően más-más lesz a vizsgálandó személyek köre, illetve az eredményekből levont következtetés.

A rizikómarkerként való alkalmazás széles körben egyelőre, rövid időn belül nem valószínű, részben azért, mert a vizsgálatok költsége nagy populáción még várhatóan meghaladná az előnyöket, másrészt pedig az általunk elemzett biomarkerek relatíve kis kockázatkülönbségeket eredményeznek. Éppen ezért további kutatásaink arra is irányulnak majd, hogy olyan genotípus-kombinációkat találjunk, amelyek az átlagnál lényegesen magasabb rizikójú csoportokat/személyeket azonosítanak.

A prognosztikus markerként várható alkalmazás hamarabb várható, és az érintettek számára talán kézzelfoghatóbb gyakorlati eredményekkel jár. Mindazonáltal a széles körű gyakorlati alkalmazás megkezdése előtt természetesen eredményeink más népességben/más szerzők által történő megerősítése szükséges.

VII. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-FU	5-fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	adenomatosus poliposis coli
Arg/Gln	arginin/glicin
Arg/His	arginin/hisztidin
Arg/Trp	arginin/triptofán
CI	megbízhatósági tartomány (confidence interval)
c-IAP-2	cellular inhibitor of apoptosis protein 2
FAP	familiáris adenomatosus polyposis
GST	glutation-S-transzferáz
GSTM1	glutation-S-transzferáz M1
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer
IARC	International Agency for Research on Cancer
OR	esélyhányados (odds ratio)
PCR	polimeráz-lánreakció (polymerase chain reaction)
PNK	polinukleotid kináz
POL β	DNS polimeráz β
RFLP	restrikciós fragment hosszúság-polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism)
SNP	single nucleotide polymorphism
XRCC1	X-ray repair cross complementing 1

VIII. IRODALOM

- Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA. The 399Gln polymorphism in the DNA repair gene XRCC1 modulates the genotoxic response induced in human lymphocytes by the tobacco-specific nitrosamine NNK. *Cancer Lett.* 2000; 159: 63-71.
- Amundson SA, Myers TG, Fornace AJ Jr.: Roles for p53 in growth arrest and apoptosis: putting on the brakes after genotoxic stress. *Oncogene.* 1998; 17: 3287-99.
- Ateş NA, Tamer L, Ateş C, Ercan B, Elipek T, Ocal K, Camdeviren H. Glutathione S-transferase M1, T1, P1 genotypes and risk for development of colorectal cancer. *Biochem Genet.* 2005; 43: 149-63.
- Balogh K, Huszár Gy. Cigányok gerostomatológiai vizsgálata. *Antropológiai Közlemények,* 1962; 6: 7-8.
- Bánóczy J, Dombi Cs, Dózsa Cs et al: Rizikótényezők a szájüregi rákok kialakulásában. *Magyar Onkológia* 2001; 45: 158-159.
- Beckman G, Birgander R, Sjölander A, Saha N, Holmberg PA, Kivelä A, Beckman L.: Is p53 polymorphism maintained by natural selection? *Hum Hered.* 1994; 44: 266-70.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48: 3282–7.
- Board PG, Coggan M, Chelvanayagam G, Easteal S, Jermiin LS, Schulte GK, Danley DE, Hoth LR, Griffor MC, Kamath AV, Rosner MH, Chrnyk BA, Perregaux DE, Gabel CA, Geoghegan KF, Pandit J: Identification, characterization, and crystal structure of the Omega class glutathione transferases. *J Biol Chem* 2000; 275: 24798-24806
- Board, P. G., Baker, R. T., Chelvanayagam, G., and Jermiin, L. S. *Biochem. J.* 1997; 328: 929-935
- Boyle P: The globalisation of cancer. *Lancet* 2006; 368: 629-630.
- Brem R, Hall J.: XRCC1 is required for DNA single-strand break repair in human cells. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: 2512-20.
- Caldecott KW.: XRCC1 and DNA strand break repair. *DNA Repair (Amst).* 2003; 2: 955-69.
- Cao Y, Miao XP, Huang MY, Deng L, Hu LF, Ernberg I, Zeng YX, Lin DX, Shao JY. Polymorphisms of XRCC1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in the Cantonese population.: *BMC Cancer.* 2006; 6: 167.
- Caporaso N. Study design and genetic susceptibility factors in the risk assessment of chemical carcinogens. *Ann Ist Super Sanita.* 1991; 27: 621-30.

- Carles J, Monzo M, Amat M, et al.: Single-nucleotide polymorphisms in base excision repair, nucleotide excision repair, and double strand break genes as markers for response to radiotherapy in patients with Stage I to II head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66: 1022-30.
- Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP.: Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer.* 2005; 114: 806-16.
- Chan P, Chan D, To K, Yu M, Cheung J, and Cheng A: Evaluation of extraction methods from paraffin wax embedded tissues for PCR amplification of human and viral DNA. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 401-403.
- Chen S, Tang D, Xue K, Xu L, Ma G, Hsu Y, Cho SS. DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1321-5.
- Chen WC, Tsai FJ, Wu JY, Wu HC, Lu HF, Li CW.: Distributions of p53 codon 72 polymorphism in bladder cancer--proline form is prominent in invasive tumor. *Urol Res.* 2000; 28: 293-6.
- Chen YC, Xu L, Guo YL, Su HJ, Hsueh YM, Smith TJ, Ryan LM, Lee MS, Chaor SC, Lee JY, Christiani DC.: Genetic polymorphism in p53 codon 72 and skin cancer in southwestern Taiwan. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2003; 38: 201-11.
- Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP.: Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science.* 1994; 265: 346-55.
- Coggan M, Whitbread L, Whittington A, Board P. Structure and organization of the human theta-class glutathione S-transferase and D-dopachrome tautomerase gene complex. *Biochem J.* 1998; 334: 617-23.
- Cotton SC, Sharp L, Little J, Brockton N. Glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 7-32.
- Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, et al.: A Prospective Study of Red and Processed Meat Intake in Relation to Cancer Risk. *PLoS Med.* 2007; 4: 9274-9.
- Dalhoff K, Buus Jensen K, Enghusen Poulsen H.: Cancer and molecular biomarkers of phase 2. *Methods Enzymol.* 2005; 400: 618-27.
- Deakin M, Elder J, Hendrickse C, Peckham D, Baldwin D, Pantin C, Wild N, Leopard P, Bell DA, Jones P, Duncan H, Brannigan K, Alldersea J, Fryer AA, Strange RC. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interactions with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis.* 1996; 17: 881-4.
- Demokan S, Demir D, Suoglu Y, Kiyak E, Akar U, Dalay N. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer. *Pathol Oncol Res.* 2005; 11: 22-5.
- Doll R and Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.

- Döbrössy L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 374-381 .
- Duell EJ, Wiencke JK, Cheng TJ, Varkonyi A, Zuo ZF, Ashok TD, Mark EJ, Wain JC, Christiani DC, Kelsey KT.: Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis.* 2000; 21: 965-71.
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323–32.
- Dumont P, Leu JI, Della Pietra AC 3rd, George DL, Murphy M.: The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet.* 2003; 33: 357-65.
- Evans DG, Walsh S, Jeacock J, Robinson C, Hadfield L, Davies DR, Kingston R. Incidence of hereditary non-polyposis colorectal cancer in a population-based study of 1137 consecutive cases of colorectal cancer. *Br J Surg.* 1997; 84: 1281-5.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell,* 1990; 61: 759-67.
- Felix R, Bodmer W, Fearnhead NS, van der Merwe L, Goldberg P, Ramesar RS.: GSTM1 and GSTT1 polymorphisms as modifiers of age at diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) in a homogeneous cohort of individuals carrying a single predisposing mutation. *Mutat Res.* 2006; 602: 175-81.
- Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002; 38: 867-71.
- Gal TJ, Huang WY, Chen C, Hayes RB, Schwartz SM.: DNA repair gene polymorphisms and risk of second primary neoplasms and mortality in oral cancer patients. *Laryngoscope.* 2005; 115: 2221-31.
- Geisler SA, Olshan AF, Cai J, Weissler M, Smith J, Bell D.: Glutathione S-transferase polymorphisms and survival from head and neck cancer. *Head Neck.* 2005; 27: 232-42.
- Gertig DM, Hunter DJ: Genes and the environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol.* 1998; 8: 285-298.
- Hainaut P, Olivier M, Pfeifer GP.: TP53 mutation spectrum in lung cancers and mutagenic signature of components of tobacco smoke: lessons from the IARC TP53 mutation database. *Mutagenesis.* 2001; 16: 551-3;
- Han J-Y, Lee GK, Jang DH, Lee SY, Lee JS: Association of p53 codon 72 polymorphism and MDM2 SNP309 with clinical outcome of advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113: 799–807.
- Harris CC.: p53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. *Science.* 1993; 262: 1980-1.
- Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 2000; 61: 154-66.

- Hayes, J. D., and Pulford, D. J. (1995) *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 30, 445-600
- Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Vainio H. The GSTM1 null genotype as a potential risk modifier for squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis*. 1993; 14: 1479-81.
- Holley SL, Rajagopal R, Hoban PR, Deakin M, Fawole AS, Elder JB, Elder J, Smith V, Strange RC, Fryer AA.: Polymorphisms in the glutathione S-transferase mu cluster are associated with tumour progression and patient outcome in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2006; 28: 231-6.
- Hollstein M, Marion MJ, Lehman T, Welsh J, Harris CC, Martel-Planche G, Kusters I, Montesano R.: p53 mutations at A: T base pairs in angiosarcomas of vinyl chloride-exposed factory workers. *Carcinogenesis*. 1994; 15: 1-3.
- Hsieh LL, Chien HT, Chen IH, Liao CT, Wang HM, Jung SM, Wang PF, Chang JT, Chen MC, Cheng AJ. The XRCC1 399Gln polymorphism and the frequency of p53 mutations in Taiwanese oral squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 439-43.
- Humpris GM, Freeman R, Clarke HM. Risk perception of oral cancers in smokers attending primary care: a randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2004; 40: 916-924.
- Inger K Larsen, Tom Grotmol, Kari Almendingen, and Geir Hoff: Lifestyle as a predictor for colonic neoplasia in asymptomatic individuals. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6: 5.
- J. Salagovic, I. Kalina, V. Habalova, M. Hrivnak¹, L. Valansky, E. Biros The Role of Human Glutathione S-Transferases M1 and T1 in Individual Susceptibility to Bladder Cancer. *Physiol Res*. 1999; 48: 465-471.
- Jones JS, Gu X, Campos IM, Lynch PM, Amos CI, Frazier ML.: GSTM1 polymorphism does not affect hereditary nonpolyposis colorectal cancer age of onset. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 676-8.
- Kampman E, Slattery ML, Bigler J, Leppert M, Samowitz W, Caan BJ, Potter JD.: Meat consumption, genetic susceptibility, and colon cancer risk: a United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8: 15-24.
- Katoh T, Nagata N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N, Ookuma R, Bell DA. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 1855-9.
- Kawajiri K, Eguchi H, Nakachi K, Sekiya T, Yamamoto M.: Association of CYP1A1 germ line polymorphisms with mutations of the p53 gene in lung cancer. *Cancer Res*. 1996; 56: 72-6.
- Ketterer B, Harris JM, Talaska G, Meyer DJ, Pemble SE, Taylor JB, Lang NP, Kadlubar FF The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1992; 98: 87-94.
- Ketterer B. Protective role of glutathione and glutathione transferases in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res*. 1988; 202: 343-61.

- Khoa A, Nguyen, Yanna Cao, Justin R. Chen, Courtney M. Townsend, Jr, and Tien C. Ko: Dietary Fiber Enhances a Tumor Suppressor Signaling Pathway in the Gut. *Ann Surg.* 2006; 243: 619–627.
- Kiss I, Németh A, Bogner B, Pajkos G, Orsós Z, Sándor J, Csejtey A, Faluhelyi Z, Rodler I, Ember I.: Polymorphisms of glutathione-S-transferase and arylamine N-acetyltransferase enzymes and susceptibility to colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2004; 24: 3965-70.
- Kiss I, Sándor J, Ember I.: Allelic polymorphism of GSTM1 and NAT2 genes modifies dietary-induced DNA damage in colorectal mucosa. *Eur J Cancer Prev.* 2000; 9: 429-32.
- Ko YC, Huang YL, Lee CH, Chen MJ, Lin LM, Tsai CC. Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med.* 1995; 24: 450-3.
- KSH, Demográfiai évkönyv. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2008.
- Koushik A, Tranah GJ, Ma J, Stampfer MJ, Sesso HD, Fuchs CS, Giovannucci EL, Hunter DJ. p53 Arg72Pro polymorphism and risk of colorectal adenoma and cancer. *Int JCancer.* 2006;119: 1863-8.
- Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., Schar P., Barnes D.E., Lindahl T. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J.* 1996; 15: 6662–6670.
- Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R.: Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev. Oncol Hematol.* 2003; 45: 215–225
- Linzer DIH and Levine AJ: Characterization of a 54 K dalton cellular SV40 tumor antigen resented in SV40-transformed cells and in infected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979; 1: 43-52.
- Liu G, Miller DP, Zhou W, Thurston SW, Fan R, Xu LL, Lynch TJ, Wain JC, Su L, Christiani DC.: Differential association of the codon 72 p53 and GSTM1 polymorphisms on histological subtype of non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 2001; 61: 8718-22.
- Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA: XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycophorin A variant frequency.. *Cancer Res.* 1999 59: 2557-2561.
- Magnus Ingelman-Sundberg and Cristina Rodriguez-Antona: Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360: 1563–1570.
- Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Di Ilio C, Ketterer B, Listowsky I, Morgenstern R, Muramatsu M, Pearson WR, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J.* 1992; 282: 305-6.
- Martínez C, Martín F, Fernández JM, García-Martín E, Sastre J, Díaz-Rubio M, Agúndez JA, Ladero JM. Glutathione S-transferases mu 1, theta 1, pi 1, alpha 1 and mu 3 genetic

polymorphisms and the risk of colorectal and gastric cancers in humans. *Pharmacogenomics*. 2006;7: 711-8.

- Masson M, Niedergang C, Schreiber V, Muller S, Menissier-de Murcia J, de Murcia G. XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 3563-71.
- Matlashewski GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, Schneider J, Crawford LV.: Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol Cell Biol*. 1987; 7: 961-3.
- Matullo G., Guarrera S., Carturan S., Peluso M., Malaveille C., Davico L., Piazza A., Vineis P. DNA repair gene polymorphisms, bulky DNA adducts in white blood cells and bladder cancer in a case-control study. *Int. J. Cancer*, 92: 562-567, 2001
- Michelle Cotterchio, Beatrice A. Boucher, Michael Manno, Steven Gallinger, Allan Okey, and Patricia Harper: Dietary Phytoestrogen Intake Is Associated with Reduced Colorectal Cancer Risk. *J Nutr*. 2006; 136: 3046–3053.
- Miyashita T, Reed JC.: Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*. 1995; 80: 293-9.
- Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AJ.: The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell*. 1992; 69: 1237-45.
- Murata M, Tagawa M, Kimura M, Kimura H, Watanabe S, Saisho H: Analysis of a germ line polymorphism of the p53 gene in lung cancer patients; discrete results with smoking history. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 261-4.
- Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al: Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst. J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 906–916.
- Park JY, Lee SY, Jeon HS, Bae NC, Chae SC, Joo S, Kim CH, Park JH, Kam S, Kim IS, Jung TH.: Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11: 23-7.
- Parkin DM: Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001; 2: 533-43.
- Parkin DM: The global health burden of infection associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, et al. Human glutathione S-transferase θ (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994; 300: 271-6.
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB: Human glutathione S-transferase Theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of genetic polymorphism. *Biochem J* 1994; 300: 271–276.

- Pim D, Banks L.: p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. *Int J Cancer*. 2004; 108: 196-9.
- Potter JD, Bigler J, Fosdick L, Bostick RM, Kampman E, Chen C, Louis TA, Grambsch P. Colorectal adenomatous and hyperplastic polyps: smoking and N-acetyltransferase 2 polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8: 69-75.
- Prives C, Hall PA.: The p53 pathway. *J Pathol*. 1999; 187: 112-26.
- Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6: 733-43.
- Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Levi F, Talamini R, La Vecchia C.: Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol*. 2004; 40: 207-13.
- Sæbø M, Skjelbred CF, Breistein R et al.: Association between cigarette smoking, APC mutations and the risk of developing sporadic colorectal adenomas and carcinomas. *BMC Cancer*. 2006; 6: 71.
- Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a metaanalytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10: 439–6.
- Shen M, Hung RJ, Brennan P, Malaveille C, Donato F, Placidi D, Carta A, Hautefeuille A, Boffetta P, Porru S.: Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1, XRCC3, XPD, interaction with environmental exposures, and bladder cancer risk in a case-control study in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 1: 1234-40.
- Shen MR, Zdzienicka MZ, Mohrenweiser H, Thompson LH, Thelen MP.: Mutations in hamster single-strand break repair gene XRCC1 causing defective DNA repair. *Nucleic Acids Res*. 1998; 26: 1032-7.
- Sionov RV, Haupt Y.: The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene*. 1999; 18: 6145-57.
- Själänder A, Birgander R, Athlin L, Stenling R, Rutegård J, Beckman L, Beckman G.: P53 germ line haplotypes associated with increased risk for colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 1995; 16: 1461-4.
- Själänder A, Birgander R, Hallmans G, Cajander S, Lenner P, Athlin L, Beckman G, Beckman L.: p53 polymorphisms and haplotypes in breast cancer. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 1313-6.
- Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Schaffer D, Neuhausen S.: Associations between smoking, passive smoking, GSTM-1, NAT2, and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: 882-9.
- Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Bigler J, Caan B, Leppert M.: NAT2, GSTM-1, cigarette smoking, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7: 1079-84.

- Sobti RC, Singh J, Kaur P, Pachouri SS, Siddiqui EA, Bindra HS. XRCC1 codon 399 and ERCC2 codon 751 polymorphism, smoking, and drinking and risk of esophageal squamous cell carcinoma in a North Indian population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007; 175: 91-7.
- Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, Lenz HJ.: Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 936-42.
- Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, Lenz HJ.: Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 936-42.
- Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, Lenz HJ.: A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2004; 91: 344-54.
- Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh IM, Matlashewski G, Banks L.: Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature.* 1998; 393: 229-34.
- Strachan T, Read AP.: *Human Molecular Genetics 2.* 1999; Chapt. 18, Cancer Genetics
- Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res.* 2001; 482: 21-6.
- Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, Zheng R, Eicher SA, Clayman GL, Strom SS, Spitz MR, Wei Q. Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis.* 1999; 20: 2125-9.
- Szöke D, Molnár B, Solymosi N, Sípos F, Galamb O, Györffy A, Tulassay Z.: The RR genotype of codon 72 of p53 gene reduces the development of intestinal metaplasia. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 179-84.
- Talseth BA, Meldrum C, Suchy J, Kurzawski G, Lubinski J, Scott RJ.: Age of diagnosis of colorectal cancer in HNPCC patients is more complex than that predicted by R72P polymorphism in TP53. *Int J Cancer.* 2006; 118: 2479-84.
- Taningher M, Malacarne D, Izzotti A, Ugolini D, Parodi S. Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutat Res.* 1999;436:227–261.
- Tebbs R.S., Flannery M.L., Meneses J.J., Hartmann A., Tucker J.D., Thompson L.H., Cleaver J.E., Pedersen R.A. Requirement for the Xrcc1 DNA base excision repair gene during early mouse development. *Dev. Biol.* 1999; 208: 513–529.
- Teixeira JP; Gaspar J; Martinho G; Silva S; Rodrigues S; Mayan O; Martin E; Farmer PB; Rueff J: Aromatic DNA adduct levels in coke oven workers: correlation with polymorphisms in genes GSTP1, GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. *Mutat Res.* 2002; 517: 147–55 .
- Terry P, Hu FB, Hansen H, Wolk A. Prospective study of major dietary patterns and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 1143-9.

- Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol Cell Biol.* 1999; 19: 1092–1100
- Tiemersma EW, Kampman E, Bueno de Mesquita HB, Bunschoten A, van Schothorst EM, Kok FJ, Kromhout D.: Meat consumption, cigarette smoking, and genetic susceptibility in the etiology of colorectal cancer: results from a Dutch prospective study. *Cancer Causes Control.* 2002; 13: 383-93.
- Tiwawech D, Srivatanakul P, Karaluk A, Ishida T.: The p53 codon 72 polymorphism in Thai nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett.* 2003; 198: 69-75.
- Tsai MH, Lin CD, Hsieh YY, Chang FC, Tsai FJ, Chen WC, Tsai CH.: Prognostic significance of the proline form of p53 codon 72 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2002; 112: 116-9.
- Tuimala J, Székely G, Gundy S, Hirvonen A, Norppa H.: Genetic polymorphisms of DNA repair and xenobiotic-metabolizing enzymes: role in mutagen sensitivity. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1003-8.
- Vogelstein B and Kinzler KW: p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-526.
- Vousden KH, Lu X.: Live or let die: the cell's response to p53. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 594–604.
- Wang Y, Spitz MR, Zhu Y, Dong Q, Shete S, Wu X.: From genotype to phenotype: correlating XRCC1 polymorphisms with mutagen sensitivity. *DNA Repair (Amst).* 2003; 2: 901-8.
- Welfare M, Monesola Adeokun A, Bassendine MF, Daly AK. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 289-92.
- Welfare M, Monesola Adeokun A, Bassendine MF, Daly AK. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 289-92.
- Whitehouse C.J., Taylor R.M., Thistlethwaite A., Zhang H., Karimi-Busheri F., Lasko D.D., Weinfeld M., Caldecott K.W. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair. *Cell.* 2001; 104: 107–117.
- Wu X, Bayle JH, Olson D, Levine AJ.: The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. *Genes Dev.* 1993; 7: 1126-32.
- Wu X, Zhao H, Amos CI, Shete S, Maman N, Hong WK, Kadlubar FF, Spitz MR.: p53 Genotypes and Haplotypes Associated With Lung Cancer Susceptibility and Ethnicity. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 681-90.
- Xing D, Qi J, Miao X, Lu W, Tan W, Lin D: Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Int J Cancer.* 2002; 100: 600–605.

- Xing D, Tan W, Wei Q, Lin D: Polymorphisms of the DNA repair gene XPD and risk of lung cancer in a Chinese population. *Lung Cancer*. 2002; 38: 123–129.
- Yang ZH, Du B, Wei YS, Zhang JH, Zhou B, Liang WB, Jia J, Zhang BL, Zhang L. Genetic polymorphisms of the DNA repair gene and risk of nasopharyngeal carcinoma. *DNA Cell Biol*. 2007; 26: 491-6.
- Young GP, Hu Y, Le Leu RK, Nyskohus L Dietary fibre and colorectal cancer: a model for environment--gene interactions. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49: 571-84.
- Zdzienicka MZ, van der Schans GP, Natarajan AT, Thompson LH, Neuteboom I, Simons JW. A Chinese hamster ovary cell mutant (EM-C11) with sensitivity to simple alkylating agents and a very high level of sister chromatid exchanges. *Mutagenesis*. 1992; 7: 265-9.
- Zhong S, Wyllie AH, Barnes D, Wolf CR, Spurr NK. Relationship between the GSTM1 genetic polymorphism and susceptibility to bladder, breast and colon cancer. *Carcinogenesis*. 1993; 14: 1821-4.
- Zhu ZZ, Wang AZ, Jia HR, Jin XX, He XL, Hou LF, Zhu G.: Association of the TP53 codon 72 polymorphism with colorectal cancer in a Chinese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2007; 37: 385-90.

IX. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

- Á. Németh, E. Nadasi, Z. Gyöngyi, L. Olasz, Z. Nyárádi, Á. Ember, A. Kvarda, L. Bujdosó, I. Arany, I. Kiss, A. Csejtej, I. Ember:
Early effects of different cytostatic protocols for head and neck cancer on oncogene activation in animal experiments.
Anticancer Research 23:4831-4836 (2003)
imp. f.: 1.347
- Faluhelyi Zs., Rodler I., Csejtej A., Tying SK., Ember I.A., Arany I.: All-trans retinoic acid (ATRA) suppresses transcription of human papillomavirus type 16 (HPV16) in dose-dependent manner
Anticancer Research 24:807-810 (2004)
imp. f.: 1,395
- Zs. Faluhelyi, Á. Németh, I. Rödler, A. Csejtej, A. Kvarda, L. Bujdosó:
CMF treatment-induced changes of gene expression in peripheral leukocytes of breast cancer patients
Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine 2004;10(2):184-188
- Á. Németh, E. Nádasi, A. Beró, L. Olasz, Á. Ember, A. Kvarda, L. Bujdosó, I. Arany, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Ember:
Early effects of Transplatin on oncogene activation in vivo
Anticancer Research 24:3997-4002 (2004)
imp. f.: 1,395
- I. Kiss, Á. Németh, B. Bogner, G. Pajkos, Zs. Orsós, J. Sándor, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Rodler, I. Ember:
Polymorphisms of glutathione-s-transferase and arylamine N-acetyltransferase enzymes and susceptibility to colorectal cancer
Anticancer Research 24:3965-3970 (2004)
imp. f.: 1,395
- A. Tibold, G. Fehér, A. Csejtej, A. Tettinger, I. Kiss:
Selective serotonin reuptake inhibitors may interfere with the antiplatelet effect of clopidogrel
American J. Cardiol. 2007. 99(7):1025-1026
imp. f.: 3,015
- I. Kiss, Zs. Orsós, K. Gombos, B. Bogner, A. Csejtej, A. Tibold, Zs. Varga, E. Pázsit, I. Magda, A. Zólyomi, I. Ember:
Association between allelic polymorphism of metabolizing enzymes (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1, mEH) and occurrence of colorectal cancer in Hungary
Anticancer Research 27:2931-2938, 2007.
imp. f.: 1,479

I. Szanyi, L. Lujber, I. Gerlinger, J. Pytel, M. Bauer, A. Csejtej, E. Szele, K. Gombos, I. Kiss, S. Seredenin, M. Yarkova, I. Ember:
In vivo effects of Afobazole (2-Mercaptobenzimidazole Derivate) on the 7,12-Dimethylbenz [a] anthracene-induced oncogene and suppressor gene expression
In Vivo 21: 1059-1064 (2007)
imp. f.: 1,273

Csontos Z., Nádas E., Csejtej A., Illényi L., Kassai M., Lukács L., Kelemen D., Kvarda A., Zólyomi A., Horváth Ö. P., Ember I.:
Onco- and tumor suppressor gene expression changes in the peripheral blood leucocytes of patients with colorectal cancer
Tumori, 94:79-82, 2008
imp. f.:0,701

A. Csejtej, A. Tibold, Zs. Varga, K. Koltai, Á. Ember, Zs. Orsós, G. Fehér, Ö. P. Horvath, I. Ember, I. Kiss:
GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer
Anticancer Research 28: 1917-1922 (2008)
imp. f.: 1,479

Csejtej A., Tibold A., Ember I., Kiss I.:
Allélpolimorfizmusok vizsgálata colorectalis és fej-nyak táji daganatos betegekben
Orvosi Hetilap, 150(33): 1545-1549, 2009.

Közlésre elfogadva

A. Csejtej, A. Tibold, K. Koltai, Zs. Varga, I. Szanyi, Gy. Göbel, I. Prantner, D. Steffler, G. Fehér, A. De Blasio, I. Ember, I. Kiss:
Association between XRCC 1 polymorphisms and head and neck cancer in Hungarian population
Anticancer Research
imp. f.: 1,414

Citálható absztrakt

A. Tibold, I. Kiss, I. Ember, A. Csejtej, Z. Faluhelyi:
Association between XRCC1 polymorphism and head and neck cancer, and thyroid cancer
Cancer Detection and Prevention
7th International symposium on predictive oncology & intervention strategies
Nice, France 7-10 february 2004

- I. Ember, Zs. Faluhelyi, I. Kiss, A. Kvarda, L. Bujdosó, Á. Ember, Á. Németh, A. Csejtej, G. Nowrasteh, T. Varjas:
Molecular epidemiological biomarkers of the primary prevention of cancer
VII. International Conference of Anticancer Research, Corfu
Anticancer Research Vol.24, Number 5D, September-Oktober 2004 pp:3480
imp. f.: 1,347
- I. Ember, Cs. Varga, L. Pajor, E. Nádasi, T. Varjas, G. Nowrasteh, A. Csejtej, L. Bujdosó, I. Rödler, A. Kvarda:
Trans-Hexenal, a new naturally occurring carcinogen
VII. International Conference of Anticancer Research, Corfu
Anticancer Research Vol.24, Number 5D, September-Oktober 2004 pp:3479
imp. f.: 1,347
- Á. Ember, Á. Németh, Cs. Varga, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, J.L. Iványi, I. Kiss, N. Ghodrattollah, K. Fehér, N. Kékes, Zs. Dombi, I. Arany, I. Ember:
Investigation on the expression of onco/suppressor genes as predictive biomarkers for breast cancer patients
VII. International Conference of Anticancer Research, Corfu
Anticancer Research Vol.24, Number 5D, September-Oktober 2004 pp:3479
imp. f.: 1,347
- Zs. Faluhelyi, Á. Ember, R. Schnabel, I. Rödler, Gy. Czakó, E. Pázsit, Á. Németh, J.L. Iványi, Zs. Dombi, A. Kvarda, L. Bujdosó, A. Csejtej, A. Sebestyén, I. Boncz, I. Ember:
CMF protocol has an effect on onco/suppressor gene expression - in vivo
VII. International Conference of Anticancer Research, Corfu
Anticancer Research Vol.24, Number 5D, September-Oktober 2004 pp:3483
imp. f.: 1,347
- I. Kiss, Zs. Orsós, A. Csejtej, R. Schnabel, Zs. Faluhelyi, B. Bogner, J. Sándor, Á. Németh, I. Ember:
Allelic Polymorphisms of metabolizing enzymes modify the risk of colorectal cancer
VII. International Conference of Anticancer Research, Corfu
Anticancer Research Vol.24, Number 5D, September-Oktober 2004 pp:3536
imp. f.: 1,347
- T. Varga, Zs. Orsós, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, I. Ember, I. Kiss:
Effect of allelic polymorphysm of p53 tumor suppressor gene and vitamin-D receptor gene on individual susceptibility to breast cancer
VII. International Conference of Anticancer Research, Corfu
Anticancer Research Vol.24, Number 5D, September-Oktober 2004 pp:3663
imp. f.: 1,347
- Csejtej A., Tibold A., Koltai K., Faluhelyi Zs., Kiss I., Ember I.:
Allélpolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezők
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.
Magyar Epidemiológia Supplementum, II. évfolyam 1. szám 2005 pp:34

- Csejtej A.: Kolorektális daganatok molekuláris epidemiológiai markerei
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.
Magyar Epidemiológia Supplementum, II. évfolyam 1. szám 2005 pp:35
- Csontos Zs., Kiss I., Szanyi L.: Csejtej A., Bujdosó L., Illényi L., Kassai M., Lukács L., Ember I., Horváth Ö. P.:
Génexpressziós profilváltozás colorectalis daganatokban
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.
Magyar Epidemiológia Supplementum, II. évfolyam 1. szám 2005 pp: 36
- Faluhelyi Zs., Tibold A., Koltai K., Csejtej A., Kiss I., Ember I.:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a pajzsmirigy daganatok között
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.
Magyar Epidemiológia Supplementum, II. évfolyam 1. szám 2005 pp:39
- Tibold A., Koltai K., Csejtej A., Faluhelyi Zs., Kiss I., Ember I.:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a fej-nyaki daganatok között
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.
Magyar Epidemiológia Supplementum, II. évfolyam 1. szám 2005 pp:88
- I. Kiss, Zs. Orsós, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, Zs. Varga, E. Pázsit, I. Ember:
Single nucleotide polymorphism in DNA repair genes affect the risk of colorectal cancer /
357
Hersonissos, Crete, Greece, 12-14 October, 2006.
International Journal of Molecular Medicine, Supplement 2006 vol. 18: 357
imp. f.: 2,09
- Zs. Orsós, J. Béres, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Ember, I. Kiss:
Allelic polymorphism of XRCC1 DNAREpair gene in the hungaryan roma (gipsy)
population / 358
Hersonissos, Crete, Greece, 12-14 October, 2006.
International Journal of Molecular Medicine, Supplement 2006 vol. 18: 358
imp. f.: 2,09
- A. Csejtej, A. Tibold, K. Koltai, Zs. Faluhelyi, Zs. Orsós, I. Kiss, I. Ember:
Allelic polymorphisms as modifiers of colorectal cancer risk / 361
Hersonissos, Crete, Greece, 12-14 October, 2006.
International Journal of Molecular Medicine, Supplement 2006 vol. 18: 361
imp. f.: 2,09
- A. Csejtej, A. Tibold, I. Kiss, I. Ember:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a fej-nyaki daganatok között
IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and predictive Epidemiology, 3-
4 November 2006, Pécs
Magyar Epidemiológia Supplementum, III. évfolyam 2006, pp: S32

- Zs. Csontos, A. Csejtej, A. Kvarda, L. Illényi, Ö.P. Horváth, I. Ember:
 A p53, Ha-ras és c-myc gének expressziójának vizsgálata colorectalis daganatos betegek periferiás fehérvérsejtjeiben
 IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and predictive Epidemiology, 3-4 November 2006, Pécs
 Magyar Epidemiológia Supplementum, III. évfolyam 2006, pp: S35
- A. Tibold, A. Csejtej, I. Kiss, I. Ember:
 Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a pajzsmirigy daganatok között
 IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and predictive Epidemiology, 3-4 November 2006, Pécs
 Magyar Epidemiológia Supplementum, III. évfolyam 2006, pp: S81
- Kiss I., Pajkos G., Orsós Zs., Gombos K., Tibold A., Faluhelyi Zs., Varga Zs., Csejtej A., Ember I.:
 Int. Conf. Recent Advances in Clinical Oncology
 2007. 19-22 February, Al Ain – United Arab Emirates
 Emirates Medical Journal, Vol. 25. Number 1. (suppl.), 2007.
- Csejtej A., Tibold A., Tettinger A., Ember I.:
 Allélpolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezői
 A PTE OEKK, Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztálya és az Orvosi Népegészségtani Intézet Rendkívüli Jubileumi Tudományos Ülése (Kertai Professor Úr 80 éves, Boján Professor Úr 10 éve nincs közöttünk)
 Pécs, 2007. június 9.
 Magyar Epidemiológia, Supplementum, IV. évfolyam 2007, pp: 35
- Csejtej A., Tibold A., Kiss I., Ember I.:
 GSTM, GSTT és p53 gének polimorfizmusai, mint a kolorektális daganatok kimenetelének befolyásoló tényezői
 NETT XVI. Nagygyűlése
 Pécs, 2008. április 17-19.
 Magyar Epidemiológia Supplementum, V. évfolyam, 2008, pp:30
- I. Kiss, Zs. Orsós, A. Tibold, Zs. Varga, J. Cseh, A. Csejtej, I. Ember:
 Low penetrance genetic susceptibility factors in human carcinogenesis
 8th International Conference of Anticancer Research
 Greece, Kos 17-22 October, 2008.
 Anticancer Research 28:5C, September-October 2008, 3351: A345
- A. Csejtej, A. Tibold, K. Koltai, Zs. Varga, I. Szanyi, Gy. Göbel, I. Prantner, D. Steffler, I. Ember, I. Kiss:
 Association between XRCC1 polymorphisms and head and neck cancer in hungarian population
 8th International Conference of Anticancer Research
 Greece, Kos 17-22 October, 2008.
 Anticancer Research 28:5C, September-October 2008, 3517: A676
- A. Tibold, A. Csejtej, Zs. Varga, K. Koltai, Á. Ember, Zs. Orós, I. Ember, I. Kiss:
 Allelic Polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer

8th International Conference of Anticancer Research
Greece, Kos 17-22 October, 2008.
Anticancer Research 28:5C, September-October 2008, 3518: A677

Csejtej A., Tibold A., Kiss I., Ember I.:
Allépolimorfizmusok szerepe a fej-nyaktáji és kolorektális daganatok predikciójában
IVth Congress of the Society of the Hungarian Epidemiology
Pécs, 28-29 November, 2008.
Magyar Epidemiológia Supplementum V. évfolyam, pp: S.136, 2008.

Könyvfejezetek

Fehér K., Kiss I., Sándor J., Faluhelyi Zs., Csejtej A., Ember I.:
Tüdőtumorok (72-87.o.)
In: Daganatok és daganatmegelőző állapotok molekuláris epidemiológiája
Szerk.: Ember I., Kiss I.
Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest 2005

Németh K., Kiss I., Rodler I., Csejtej A., Faluhelyi Zs., Ember I.:
Vastagbél-és végbélrák (88-101.o.)
In: Daganatok és daganatmegelőző állapotok molekuláris epidemiológiája
Szerk.: Ember I., Kiss I.
Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest 2005

Lukács P., Csejtej A.:
Epehólyag- és epeút- carcinoma (200-203.o.)
In: Daganatok és daganatmegelőző állapotok molekuláris epidemiológiája
Szerk.: Ember I., Kiss I.
Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest 2005

Magyar előadások

Kiss I., Orsós Zs., Csejtej A., Faluhelyi Zs., Varga Zs., Pázsit E., Ember I.:
DNS repair gének SNP-ainak hatása a colorectalis daganat előfordulás kockázatára
Magyar Higiénikusok Társasága XXXVI. vándorgyűlése
Siófok, 2006. október 3-5.

Csejtej A., Tibold A., Tettering A., Ember I.:
Allépolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezői
A PTE OEKK, Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztálya és az Orvosi
Népegészségtani Intézet Rendkívüli Jubileumi Tudományos Ülése (Kertai Professor Úr
80 éves, Boján Professor Úr 10 éve nincs közöttünk)
Pécs, 2007. június 9.

Csejtej A., Tibold A., Kiss I., Ember I.:
GSTM, GSTT és p53 gének polimorfizmusai, mint a kolorektális daganatok
kimenetelének befolyásoló tényezői

Nemzetközi előadások

A. Csejtej, A. Tibold:

A molekuláris epidemiológia predikciós jellege
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság I. Kongresszusa
Pécs, 2003. November 28-29.

A. Csejtej, A. Tibold, I. Ember.:

Onko- és szupresszor gének elváltozásai, mint molekuláris epidemiológiai biomarkerek
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság I. Kongresszusa
Pécs, 2003. November 28-29.

G. Nowrasteh, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, A. Kvarda, L. Bujdosó, I. Ember, I. Arany:

All-trans Retinoic Acid (ATRA) suppresses growth of cervical carcinoma cells in a dose-dependent manner
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság I. Kongresszusa
Pécs, 2003. November 28-29.

A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Kiss, I. Ember:

Allelic polymorphisms as modifiers of colorectal cancer risk
AACR 95th Annual Meeting
Orlando, Florida, USA, March 27-31, 2004

A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Kiss, A. Kvarda, L. Bujdosó, Á. Németh, I. Ember:

Early detection of carcinogen exposures: an animal model using in vivo gene expressions as biomarkers
ISAC XXII International Congress
Montpellier, France 22-27 May 2004

A. Tibold, I. Kiss, I. Ember, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi:

The XRCC1 polymorphism and relation with thyroid cancer
Second International Conference on Rural Health &
First International Conference on Occupational and Environmental Health
in Mediterranean, South East, and Central European Countries
Belgrade, Serbia and Montenegro. May 26-29, 2004

A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Kiss, A. Kvarda, L. Bujdosó, Á. Németh, I. Ember :

The early detection of carcinogen exposures in an animal model using in vivo genic expressions
18th Meeting of the European Association for Cancer Research /EACR/
Innsbruck, Austria 3-6 July 2004

I. Kiss, B. Bogner, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, Á. Németh, J. Sándor, Zs. Orsós, G. Pajkos, I. Ember:

Interaction between alleles of low penetrance genes in determining individual

susceptibility to colorectal cancer
18th Meeting of the European Association for Cancer Research /EACR/
Innsbruck, Austria 3-6 July 2004.

I. Ember, Cs. Varga, L. Pajor, E. Nádasi, T. Varjasi, G. Nowrasteh, A. Csejtej, L. Bujdosó, I. Rödler, A. Kvarda:

2-hexenal is a new naturally occurring epigenetic carcinogen
18th Meeting of the European Association for Cancer Research /EACR/
Innsbruck, Austria 3-6 July 2004.

I. Ember, I. Kiss, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, P. Gergely, B. Kádár, E. Pázsit:
A new “risk assessment” software in the primary prevention of cancer
European School of Oncology

Advanced School
Grand Canaria, Maj. 17. 2004.

I. Ember, I. Kiss, T. Varjas, G. Nowrasteh, L. Bujdosó, A. Kvarda, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, Á. Ember, Á. Németh, E. Pázsit, Gy. Czakó, P. Gergely:

In vivo gene expression system is a good biomarker of chemopreventive agents
16th Pezcoller Symposium
Trento, Italy 10-13 jun. 2004

A. Csejtej, A. Tibold, Zs. Faluhelyi, I. Kiss, I. Ember:
The role of allelic polymorphism in colorectal cancer risk
European Environmental Mutagen Society 34th Annual Meeting
EEMS 2004, Sept 4-8 Maastricht, The Netherlands

I. Ember, Zs. Faluhelyi, I. Kiss, A. Kvarda, L. Bujdosó, Á. Ember, Á. Németh, A. Csejtej, G. Nowrasteh, T. Varjas:

Molecular epidemiological biomarkers of the primary prevention of cancer
VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

I. Ember, Cs. Varga, L. Pajor, E. Nádasi, T. Varjas, G. Nowrasteh, A. Csejtej, L. Bujdosó, I. Rödler, A. Kvarda:

Trans-Hexenal, a new naturally occurring carcinogen
VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

Á. Ember, Á. Németh, Cs. Varga, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, J.L. Iványi, I. Kiss, N. Ghodrattollah, K. Fehér, N. Kékes, Zs. Dombi, I. Arany, I. Ember:
Investigation on the expression of onco/suppressor genes as predictive biomarkers for breast cancer patients

VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

Zs. Faluhelyi, Á. Ember, R. Schnabel, I. Rödler, Gy. Czakó, E. Pázsit, Á. Németh, J.L. Iványi, Zs. Dombi, A. Kvarda, L. Bujdosó, A. Csejtej, A. Sebestyén, I. Boncz, I. Ember:
CMF protocol has an effect on onco/suppressor gene expression - in vivo

VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

I. Kiss, Zs. Orsós, A. Csejtej, R. Schnabel, Zs. Faluhelyi, B. Bogner, J. Sándor, Á. Németh, I. Ember:
Allelic Polymorphisms of metabolizing enzymes modify the risk of colorectal cancer
VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

T. Molnár, I. Kiss, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, A. Kvarda, L. Bujdosó, Á. Németh, E. Pázsit, I. Ember:
Expression of onco/tumor suppressor genes in lung cancer patients
VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

T. Varga, Zs. Orsós, Zs. Faluhelyi, A. Csejtej, I. Ember, I. Kiss:
Effect of allelic polymorphysm of p53 tumor suppressor gene and vitamin-D receptor gene on individual susceptibility to breast cancer
VII. International Conference of Anticancer Research
Corfu, Greece October 25-30, 2004

Csejtej A., Tibold A., Koltai K., Faluhelyi Zs., Kiss I., Ember I.:
Allélpolimorfizmusok, mint a kolorektális tumor rizikó módosító tényezői
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.

Csejtej A.:
Kolorektális daganatok molekuláris epidemiológiai markerei
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.

Csontos Zs., Kiss I., Szanyi L.: Csejtej A., Bujdosó L., Illényi L., Kassai M., Lukács L., Ember I., Horváth Ö. P.:
Génexpressziós profilváltozás colorectalis daganatokban
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.

Faluhelyi Zs., Tibold A., Koltai K., Csejtej A., Kiss I., Ember I.:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a pajzsmirigy daganatok között
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.

Tibold A., Koltai K., Csejtej A., Faluhelyi Zs., Kiss I., Ember I.:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a fej-nyaki daganatok között
Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság
II. Nemzetközi Kongresszusa, Pécs, 2005. április 1-2.

Zs. Csontos, A. Csejtej, L. Illényi, L. Kassai, L. Lukács, A. Kvarda, A. Zólyomi, Ö. P. Horváth, I. Ember:
Investigation p53, H-ras, c-myc gene expression in colorectal cancer patients

19th meeting of the EACR
Budapest, 1-4 July 2006

- I. Kiss, Zs. Orsós, Zs. Faluhelyi, Á. Ember, A. Csejtej, B. Kadar, P. Gergely, A. Tibold, I. Ember:
Colorectal cancer risk in relation to polymorphisms of the XRCC1 and p53 genes
19th meeting of the EACR
Budapest, 1-4 July 2006
- I. Szanyi, Á. Németh, A. Csejtej, I. Prantner, E. Pázsit, L. Lujber, M. Bauer, I. Ember:
Onco/suppressor gene expressions as a biomarker of peripheral blood on surgical treatment
of head and neck cancers
19th meeting of the EACR
Budapest, 1-4 July 2006
- A. Tibold, A. Csejtej, Zs. Dombi, G. Nowrasteh, A. Kvarda, I. Szanyi, É. Csontos, L. Bujdosó, I.
Ember:
Association between XRCC1 polymorphism and head and neck cancer, and thyroid
cancer
19th meeting of the EACR
Budapest, 1-4 July 2006
- I. Kiss, Zs. Orsós, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, Zs. Varga, E. Pázsit, I. Ember:
Single nucleotide polymorphism in DNA repair genes affect the risk of colorectal cancer
11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on
Molecular Medicine
Hersonissos, Crete, Greece, 12-14 October, 2006.
- Zs. Orsós, J. Béres, A. Csejtej, Zs. Faluhelyi, I. Ember, I. Kiss:
Allelic polymorphism of XRCC1 DNA repair gene in the Hungarian Roma (Gypsy)
population
11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on
Molecular Medicine
Hersonissos, Crete, Greece, 12-14 October, 2006.
- A. Csejtej, A. Tibold, K. Koltai, Zs. Faluhelyi, Zs. Orsós, I. Kiss, I. Ember:
Allelic polymorphisms as modifiers of colorectal cancer risk
11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on
Molecular Medicine
Hersonissos, Crete, Greece, 12-14 October, 2006.
- A. Csejtej, A. Tibold, I. Kiss, I. Ember:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a fej-nyaki daganatok között
IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and Predictive Epidemiology
3-4 November 2006, Pécs
- Zs. Csontos, A. Csejtej, A. Kvarda, L. Illényi, Ö.P. Horváth, I. Ember:
A p53, Ha-ras és c-myc gén expressziójának vizsgálata colorectalis daganatos betegek
perifériás fehérvérsejtjeiben
IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and Predictive Epidemiology
3-4 November 2006, Pécs

I. Szanyi, Á. Németh, A. Csejtej, I. Prantner, E. Pázsit, L. Lujber, M. Bauer, I. Ember:
Onco/suppressor gén expresszió, mint perifériás vér biomarkere sebészileg kezelt fej-nyaki daganatos esetekben
IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and predictive Epidemiology
3-4 November 2006, Pécs

A. Tibold, A. Csejtej, I. Kiss, I. Ember:
Összefüggés az XRCC1 polimorfizmus és a pajzsmirigy daganatok között
IIIrd Congress of the Society of the Hungarian Molecular and predictive Epidemiology
3-4 November 2006, Pécs

Kiss I., Pajkos G., Orsós Zs., Gombos K., Tibold A., Faluhelyi Zs., Varga Zs., Csejtej A., Ember I.:
Int. Conf. Recent Advances in Clinical Oncology
2007. 19-22 February, Al Ain – United Arab Emirates

Csejtej A., Tibold A., Tettinger A., Ember I.:
Allelic polymorphisms as modifiers of colorectal cancer's clinical outcome
12th World Congress on Advances in Oncology and 10th International Symposium on Molecular Medicine and Cancer Chemoprevention Symposium
Crete, Greece, October 11-13, 2007.

I. Kiss, Zs. Orsós, A. Tibold, Zs. Varga, J. Cseh, A. Csejtej, I. Ember:
Low penetrance genetic susceptibility factors in human carcinogenesis
8th International Conference of Anticancer Research
Greece, Kos 17-22 October, 2008.

A. Csejtej, A. Tibold, K. Koltai, Zs. Varga, I. Szanyi, Gy. Göbel, I. Prantner, D. Steffler, I. Ember, I. Kiss:
Association between XRCC1 polymorphisms and head and neck cancer in Hungarian population
8th International Conference of Anticancer Research
Greece, Kos 17-22 October, 2008.

A. Tibold, A. Csejtej, Zs. Varga, K. Koltai, Á. Ember, Zs. Orós, I. Ember, I. Kiss:
Allelic Polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer
8th International Conference of Anticancer Research
Greece, Kos 17-22 October, 2008.

Csejtej A., Tibold A., Kiss I., Ember I.:
Allélpolimorfizmusok szerepe a fej-nyaktáji és kolorektális daganatok predikciójában
IVth Congress of the Society of the Hungarian Epidemiology
Pécs, 28-29 November, 2008.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani **Dr. Ember István** professzor úrnak, aki lehetővé tette számomra Doktori Iskolájában munkám elvégzését. Köszönöm **Dr. Kiss István** docens úrnak irányító tevékenységét és gyakorlati tanácsait, valamint **Dr. Tibold Antal** tanársegéd úrnak a laboratóriumi munkában nyújtott nélkülözhetetlen segítségét. Köszönettel tartozom **Dr. Tóth Csaba** osztályvezető főorvos úrnak a pathológiai háttér biztosításáért. Hálás vagyok a **Markusovszky Kórház** vezetésének és munkatársaimnak, hogy munkám során mindenben segítettek.