

## Gasztrointestinalis genetikai újdonságok

Dr. Lakatos Péter László

Semmelweis Egyetem, I.sz. Belgyógyászati Klinika

### Összefoglalás

Az elmúlt évben megjelent cikkek nagyobbik részében az egyes genetikai hibák és a betegség kapcsolatának vizsgálatán túl, kiterjedt genotípus-fenotípus analízist végeztek a szerzők, a genetikai hibák klinikummal való kapcsolatának mind pontosabb vizsgálatára. Ez igaz volt az árcsökkenés miatt egyre elterjedtebben és egyre nagyobb esetszámon géncip technikával végzett tanulmányokra is. Az IBD genetikai hátterének kutatása még mindig sláger, de a tanulmányok egyre inkább a részleteket vizsgálják, az elmúlt egy-két év eredményei egyre inkább kikristályosodnak. A hemochromatosis molekuláris patogeneze az utóbbi egy-két év eredményei alapján úgy tűnik szintén egyértelműbb lett, ez megmutatkozik a remek összefoglaló közleményekben is. A génterápiás lehetőségek átütő újdonságot nem hoztak, az apoptózist befolyásoló TRAIL alapú génterápiás lehetőségekkel, illetve az RNS interferencia antivirális (HCV) terápiában való felhasználásának lehetőségével jelentős számú közlemény foglalkozott.

A szervenkénti taglalás előtt érdemes kiemelni *Wu és mtsai*<sup>1\*</sup> **farmakogenetikai** vizsgálatát. Az amerikai munkacsoport különböző **kemoterápiás szerekkel** (cisplatin, oxaliplatin, mitomycinC) **szembeni rezisztencia genetikai magyarázatát** kutatta. Számos genetikai kapcsolatot kimutattak, így pl. a PSY1-3 gének mutációja az oxaliplatinnal és cisplatinnal szembeni érzékenységet növelte, míg a mitomycinnel szemben nem.

A **géncip technika** eredményeiről és új terápia lehetőségek kialakításában betöltött szerepéről részletes összefoglaló jelent meg *Clark és mtsaitól*<sup>2</sup>. *Gupta és mtsai*<sup>3\*</sup> **indukálható, reverzibilis RNS interferencia** lehetőségről számoltak be. Megfelelő promotert használva csak az inducer fehérje jelenlétében mérhető aktivitás, annak hiányában nem. Ugyanígy fontos felismerés<sup>4</sup>, hogy az **RNS interferencia** a sejtmagban a kompakt **kromatin állományon is működik**, az itt átírásra a RITS segítségével kerülő RNS-ek is degradációra kerülhetnek.

### Nyelőcső

A **Barrett metaplázia** és **nyelőcső adenocarcinoma genetikai hátterével** kapcsolatos ismereteket foglalták össze *McManus és mtsai*<sup>5\*</sup>. Részletesen taglalják a megismert genetikai és kromoszómális eltéréseket, szöveti markereket.

A diagnózis kérdésével foglalkoztak amerikai szerzők<sup>6</sup>. **Citometriai DNS analízis** segítségével próbálták elkülöníteni a speciális intestinalis metapláziát, a különböző fokú diszpláziát és az adenocarcinomát. DNS abnormalitás intestinalis metapláziát (13%), diszpláziát (LGD 60%, HGD 70%) és adenocarcinomát tudott elkülöníteni (100%), a diszplázia fokát azonban nem.

*Walch és mtsai*<sup>7</sup> a **Barrett metaplázia progressziójában** fontos genetikai tényezőket kutatták. A 24 Barrett adenocarcinomas eset 32%-ában lehetett kimutatni az **ERBB2** és a sejtmigrációban fontos **GRB7** együttes overexpresszióját, de jelentős számban fordult elő overexpresszió (7/32) high grade intraepiteliális neoplaziás esetekben is, míg a low grade

esetek egyikében sem lehetett kimutatni. A szerzők felvetik a fenti gének lehetséges szerepét a Barrett talaján kialakuló adenocarcinoma progressziójában, az invazitás kialakulásában.

Amerikai szerzők<sup>8</sup> fokozott **IL-6** expresszióról számoltak be **Barrett**ben, aminek a szerzők szerint szerepe lehet az **apoptózissal szembeni rezisztencia** kialakulásában.

Kínai szerzők<sup>9</sup> **génchip** technikával (4096 EST) vizsgálták a génexpresszióbeli **különbségeket Barrett-es és cardia intestinalis metaplázias (CIM)** mintákban. 141 gén expressziójában figyeltek meg legalább 2x-es különbséget (74 upregulált és 67 downregulált gént figyeltek meg Barrettben CIM-hez képest). A szerzők következtetése szerint tehát a két entitás genetikailag is jól elkülöníthető.

*Tamoto és mtsai*<sup>10</sup> nyelőcső laphámrákokban (**SCC**) végeztek vizsgálatokat **génchip** technika segítségével. 1300 ismert gén expressziójának a változását vizsgálták és vetették össze a klinikummal. 71 gén expressziója mutatott kapcsolatot a tumor stádiumokkal (sejtciklust reguláló, transzkripciós faktorokat kódoló gének hamar upregulálódtak, míg a sejtdhézióért, extracelluláris matrix kialakításáért/átalakításáért felelős gének csak a késői stádiumokban). További 44 sejtdhéziós molekulákat és membrán receptorokat kódoló gén a nyirokcsomó statussal mutatott kapcsolatot.

Kínai szerzők<sup>11</sup> a DNS repairben fontos **XPD** gén polimorfizmusát vizsgálták 135 laphámrákos betegben és 152 kontrollban. Logisztikus regresszió analízisben az alkoholfogyasztás és az **XPD1 571 Gln/Gln** polimorfizmusa (OR: 6,71, 8,9% vs. 1,3%) egyaránt fokozta az SCC rizikóját.

*Takeuchi és mtsai*<sup>12</sup> tanulmányukban a **p16** kapcsolatát vizsgálták a **VEGF** expresszióval. Kimutatták, hogy a sejtciklus reguláló p16INK4a mutációt hordozó SCC sejtekbe a p16 gén ismételt bejuttatása a sejtproliferációt és a VEGF expressziót is gátolja, azaz SCC-ben a VEGF expresszió szabályozásában a p16 fontos szerepet tölt be. A p16 expresszió VEGF expresszió nélkül pedig korábbi tanulmányokban kedvezőbb prognózissal járt együtt.

Japán szerzők<sup>13</sup> a **mitokondriális DNS** gyakori szomatikus mutációját mutatták ki (34,2%-ban) SCC-ben, esetenként nukleáris szomatikus mutáció nélkül is. A mitokondriális mutációk klinikai jelentősége SCC-ben egyelőre kérdéses.

Amerikai szerzők<sup>14</sup> fokozott fertőzőképességű **COX2-dependensen replikálódó adenovírus (Ad5/Ad3-chimeric Cox-2 CRAbs)** terápiás próbálkozásról számoltak be SCC-ben. In vitro sikeres onkolitikus hatás mellett a kezelt állatokban a tumor növekedésének üteme mintegy felére csökkent.

*Shammas és mtsai*<sup>15</sup> a **telomeráz funkciót gátló PPA**-val sikeresen gátolták Barrett adenocarcinoma sejtvonalak osztódását, és csökkentették a 10-600x-osan emelkedett telomeráz aktivitást. A szerzők felvetik a telomeráz gátlás terápiás felhasználásának lehetőségét a Barrett adenocarcinoma kemoprevenziójában.

A Gastroenterology-ban jelent meg brazil szerzők<sup>16</sup> a **reflux betegség** kapcsolatát vizsgálták a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) statussal és egyes genetikai faktorokkal. Összesen 98 reflux betegek és 285 kontroll személyt vizsgáltak (az esetszám ebben a betegségben alacsonynak számít, IL1B-31 CC genotípus mindössze egy refluxos betegben fordult elő, ami a cikk következtetéseit túlzóvá teszi, a vizsgálat erősen „underpowered”- referáló megjegyzése). A *H. pylori* pozitív betegekben a cagA pozitivitás (OR: 0,35), az IL1B-31 C allél (OR: 0,63) és az IL1-RN\*2 allél (OR: 0,53) jelenléte a reflux betegség rizikóját egyaránt csökkentette, míg a *H. pylori* negatív egyéneknél a reflux betegség fordított kapcsolatban volt az IL1B-31 CC genotípussal.

Japán szerzők<sup>17</sup> az **endoscoposan negatív reflux betegségben**, a nyelőcső nyálkahártyájában bekövetkező változásokat vizsgálták. Megfigyeléseik szerint a nyálkahártyában korán kimutatható az IL-8 mRNS és NF-kB upregulációja, ami lanzoprazolel gátolható volt. A szerzők a fenti mechanizmusokat fontosnak tartják a betegség patogenezisében.

## Gyomor és vékonybél

### Gyomorrák

Brazil szerzők gyomorrákokban (n=20) és intestinalis metapláziában (n=21) vizsgálták meg 3, 7, 8, 9 és 17-es kromoszóma aneuploiditást ill. a TP53 génmutációk gyakoriságát. Eredményeik szerint **aneuploiditás intestinalis metapláziában 71%-ban (15/21) volt megfigyelhető** elsősorban a 7, 8 és 9-es kromoszómán, míg TP53 mutáció 12%-ban volt kimutatható.

*Oue és mtsai*<sup>18\*</sup> **gyomorrákok** genetikai jellegzetességeit vizsgálták **génchip** segítségével. 137.706 EST expresszióját vizsgálták és vetették össze a klinikai jellegzetességekkel. A COL1A1 overexpressziója a rákok 78.3%-ában, a CDH17 73.9%-ban, az APOC1 67.4%-ban, a COL1A2 58.7%-ban, az YF13H12 52.2%-ban, a CEACAM6 50.0%-ban, az APOE 50.0%-ban, az S100A11 41.3%-ban volt kimutatható. A CDH17 és APOE mRNS expressziója a tumor invázióval, az FUS és APOE a nyirokcsomó statussal, míg a COL1A1, -2 és APOE a tumor stádiummal mutatott kapcsolatot.

Német szerzők<sup>19</sup> **gyomor** és nyelőcső adenocarcinomákban vizsgálták a sokat vizsgált **hMLH1** és a sejtproliferációban és differenciációban szerepet játszó **HPP1 hipermetiláció** szerepét. A hMLH1 hipermetiláció gyakoribb volt gyomorrákokban (gyomor 32%, cardia 28% vs. nyelőcső 14%) és ez volt felelős a protein expressziójának a hiányáért. A gyomorrákokban gyakori volt a hMLH1 és HPP1 együttes metilációja.

Ugyancsak a hipermetilációval kapcsolatos svájci szerzők<sup>20</sup> munkája. A gyomorrákos és nyelőcsőrákos betegekben a rák melletti normálnak tűnő nyálkahártyában vizsgálták a b-catenin/wnt utat befolyásoló **APC** gén metiláltsági állapotát. A minták 28 %-a mutatott megváltozott metilációt (10/36). Hasonló eltérés intestinalis metaplázia melletti normál nyálkahártyában is kimutatható volt (14%, 3/21), ami tovább erősíti, hogy a lézió precancerosus állapot.

Korábbi adatok alapján jól ismert gyomorrákokban az **E-cadherin** szerepe (herediter tumorokban a CDH1 gén germline mutációja). *Shimada és mtsai*<sup>21</sup> munkájukban arról számoltak be, hogy a **dysadherin** és E-cadherin expresszió vizsgálata prognosztikus jelentőségű: a dysadherin (90/276=32,6%) a hematogén metastatisokkal, míg az E-cadherin (54,7%) a peritoneális disszeminációval mutatott kapcsolatot.

Olasz szerzők<sup>22</sup> az R-cadherin (**CDH4**) gén gyakori, korai metilációjáról számoltak be gyomorrákokban (95%, 20/21) ill. colorectális rákokban (78%, 38/49). A szerzők a CDH4 metiláció vizsgálatát a gastrointestinalis tumorigenezis korai markerének tartják.

Ugyanígy a **diszplázia-carcinoma** átalakulás korai citogenetikai markerének bizonyult a **p16** fokozott metilációja<sup>23</sup>. A fokozott metiláció a későbbi carcinomává átalakult esetek 20%-ában (5/21) volt kimutatható, szemben a nem progrediáló esetek egyikében sem.

A **MALT** limfoma genetikai jellegzetességeit kutatták *Wu és mtsai*<sup>24</sup>. 70 MALT limfomás, 204 non-cardia gyomorrákos betegben vizsgálták az IL-1 $\beta$ , a TNF- $\alpha$ , a TNF-R1 és -2 különböző polimorfizmusait. A MALT limfomásokban a **TNF- $\alpha$  -857T** allél a kontrollhoz képest ritkábban fordult elő (6,4% vs. 14,3%, OR: 0,33). Ugyanakkor a korábbi tanulmányokban a gyomorrák rizikóját fokozó TNF-a 308 és IL-1 511 polimorfizmusok ebben a vizsgálatban nem voltak kapcsolatban a fokozott gyomorrák rizikóval.

*Kondo és mtsai*<sup>25</sup> a **telomera és a telomera végét védő protein génjének (POT1)** expresszióját vizsgálta gyomorrákokban. Eredményeik alapján a POT1 expresszió korai stádiumokban inkább csökken (11/21, 52,4%), míg előrehaladott stádiumban fokozódik (33,3%, 10/30). Ez gyomorrákok esetén is megerősíti azt az elképzelést, hogy a tumoriniciációban fontos a telomera rövidülés, míg a kritikus hossz fenntartása érdekében később a telomeráznak, vagy más a telomerát védő mechanizmusnak aktiválnia kell a sejtprolifерáció fenntartásához, egyébként a sejtosztódás bizonyos telomera rövidülés után leáll.

Japán szerzők<sup>26</sup> az antiapoptotikus hatású **antisense bcl-2** terápia hatását vizsgálták gyomorcarcinoma állatmodellben. A molekulát szintén intraperitoneálisan adták, mint a korábban közölt anti-VEGFR/anti-EGFR kezelést. Az állatok doxorubicin, cisplatin és paclitaxel iránti érzékenysége a kezelés hatására 3-4x-esre nőtt, a tumor növekedésének üteme mintegy ötödére csökkent. *Jiang és mtsai*<sup>27</sup> **antisense PKC  $\alpha$  és  $\beta$ 1** terápiával sikeresen gátolták a carcinogenezist, lassították a tumor növekedésének ütemét gyomorrák xenograft állatmodellben. **Antisense survivin** terápia szintén sikeresen gátolta a carcinoma sejtek növekedését és életképességét<sup>28</sup>.

Szintén japán szerzők<sup>29</sup> **adenovírus vektoros HGF antagonist (NK4)** génterápiával próbálkoztak sikeresen a peritoneális disszemináció megelőzésére. *Tsunemitsu és mtsai*<sup>30</sup> adenovírustal bejuttatott proapoptotikus hatású Bax gén terápia hatását vizsgálták in vitro. Az **AdBax** génterápia hatására még a p53 rezisztens sejtekben is csökkent a proliferáció in vitro és in vivo. A kezelt állatok 80%-a még életben volt a 60. napon, míg a kontroll állatok mindegyike elpusztult a 45. nap előtt.

Szintén **génchip** technikával vizsgálták a **kemoterápiás** szerekkel szembeni szerzett **rezisztencia** genetikai hátterét sejtvonalakban<sup>31\*</sup>. 250 gén expressziója változott az 5-FU-val, cisplatinnal és doxorubicinnel szemben rezisztens tumorsejtekben. Nyolc multidrog rezisztenciáért felelős gén expresszió változása konzekvensen megfigyelhető volt a különböző sejtvonalakban, az MDK overexpressziója pedig minden sejtvonalban jelen volt.

## Nem tumoros betegségek

*Holtmann és mtsai*<sup>32</sup> a **funkcionális dyspepsia** genetikai hátterét vizsgálták. A betegség lelki tényezőkkel való kapcsolatát tovább erősíti, **depresszió** kialakulásában fontosnak tartott G-protein b3 alegység C825T polimorfizmusa mutatott kapcsolatot a funkcionális dyspepsiával, a CC genotípus fokozott rizikóval járt együtt (OR: 2,2, 45,2% vs. 51%).

Holland szerzők<sup>33</sup> a teljes genomra kiterjedő vizsgálatokkal a **coeliakiával** szoros kapcsolatot mutató kromoszóma részleteket azonosították a **6-os (LOD<sub>HLA</sub>:2,33)** és **9-es (LOD<sub>p21-13</sub>:2,61) kromoszómán**.

Spanyol szerzők<sup>34</sup> az epithelialis sejteken is expresszálódó, a  $\gamma\delta$  és a CD8 sejtek számára ligand funkciót ellátó, az MHC I osztályba tartozó **MICB 0106** polimorfizmusa és a

**coeliakia** között találtak kapcsolatot. Coeliakiában a betegek 57%-ában (76/133), a kontrollban az esetek 18%-ában (22/116) volt kimutatható (OR:5,6).

Holland szerzők<sup>35</sup> **génchip** segítségével vizsgálták a **coeliakiában** (Marsh III) eltérően expresszáldó géneket. 19.200 EST expresszióját vizsgálták, **109 gén expressziója tért el** a kontrolltól. Szintén a betegséggel mutatott tendenciaszerű kapcsolatot a **CTLA4+49G** allélja<sup>36</sup>.

## Colon

### Colon carcinoma

A már korábban is ígéretes **széklet DNS vizsgálat** sikeres diagnosztikus felhasználásáról számoltak be japán szerzők<sup>37\*</sup>. A kontroll minták egyikében sem észleltek (0/22) **COX2 RT-PCR** pozitívítást, ezzel szemben a Dukes A tumorokban 3 /4, Dukes B 13/14, Dukes C/D tumorokban 10/11 esetben. A módszer szenzitivitása 90%, specificitása 100% volt.

Amerikai szerzők<sup>38</sup> a korábban publikált **széklet DNS tesztek átlagos költség-hatékonyságát** vizsgálta. A cikk megállapítása szerint egyelőre mind az FOBT, mind a colonoscopos szűrés költség-hatékonyabb. A decemberi NEJM-ben<sup>39\*</sup> közölt amerikai tanulmányban átlagos rizikójú populációban a rákos esetek felét (16/31) ill. a rákos és előrehaladott adenomás esetek 40,8%-át tudták kimutatni komplex **széklet DNS panel** vizsgálattal. Ezzel szemben a Hemoccult II teszt a rákos esetek 12,9% (4/31), míg a rák és előrehaladott adenomák 14,1%-ában volt csak pozitív (10/71), azaz a széklet DNS panel jelentősen **hatékonyabb** volt (a költség hatékonyságot itt nem vizsgálták).

*Wong és mtsai*<sup>40</sup> tanulmányában arról számolt be, hogy a **plazma  $\beta$ -catenin mRNS** mennyiségének vizsgálata a **colorectális rák (CRC)** jól használható **markere**. Colorectális adenomás betegekben a copiaszám mintegy 6x-osa, rákos esetekben 40x-ese volt a kontrollban megfigyelt értéknek, sikeres rezekció után ez jelentősen csökkent.

Egy német tanulmányban<sup>41</sup> ugyanakkor az E-cadherin expresszió mellett jelentkező **N-cadherin** (35/80, 44%) expresszió volt elsősorban kapcsolatba hozható a tumor progresszióval, az invazitással.

*Nobuoka és mtsai*<sup>42</sup> az **aberráns kripta fókuszokban** a kezdeti genetikai eltéréseket vizsgálták. Eredményeik alapján már a COX-2 upregulációja előtt fokozott glutathion-S-transzferáz P1-1 (**GSTP1**) expresszió mutatható ki, ami védi a sejteket az apoptózistól, és ezáltal a szerzők véleménye szerint a carcinogenezis legkorábbi stádiumában fontos szerepet tölt be.

Amerikai szerzők<sup>43\*</sup> a colon carcinoma (CRC) premalignus állapotai vizsgálták állatmodellben. Az **aberráns cripta fókuszok progresszióját** vizsgálták DNS chip segítségével. Az immunhisztokémiai módszerekkel egymástól el nem különíthető fókuszok a colon tumorra hajlamos állatokban és az arra rezisztens állatokban genetikailag jelentős különbségeket mutattak (226 ill. 206 gén expressziójában volt kimutatható eltérés). Az eredmények segítenek a carcinoma kialakulásának kezdeti lépéseinek mind pontosabb megismerésében.

A colorectális rák vonatkozásában a 2003-as év egyik újdonsága colt a DNS repairben szerepet játszó **MYH** gén szerepének tisztázása a **familiaris tumorok (FAP)** és colorectális adenomás betegek vonatkozásában. A familiaris rizikóval kapcsolatos genetikai ismeretekről és genotípus fenotípus kapcsolatokról az elmúlt évben magyar összefoglaló is megjelent<sup>44</sup>.

Olasz szerzők<sup>45</sup> **attenuált FAP-os (AFAP)** betegekben vizsgálták meg az APC és a **MYH** mutációk gyakoriságát. 5/14 (36%) mutattak ki MYH mutációt, míg csupán 2 esetben volt kimutatható az APC mutációja. A MYH gén mutációja recesszív öröklésmentet mutató családokban volt kimutatható, és viszonylag nagyszámú polyp megjelenésével (>30) járt együtt.

Angol szerzők<sup>46</sup> 358 **korai indulású colorectalis carcinomas** betegben (medián 47 év) vizsgálták meg a MYH gén mutációjának gyakoriságát. Mindkét allél mutációja 0,6%-ban, egy allél hibája 2,2%-ban fordult elő. Ezzel az elmúlt év tanulmányához hasonlóan a szerzők a korai indulású esetek kb 3%-át hozzák kapcsolatba a MYH mutációval.

A korábbi adatoknál gyakrabban, az esetek 20%-ában (14/70) mutatták ki a **MYH** mindkét alléljának mutációját olasz szerzők<sup>47\*</sup> **FAP-os** betegekben, míg colorectális adenomás betegekben 3 heterozigota hordozó (2,1%) fordult elő.

Wang és mtsai<sup>48\*</sup> a **MYH génmutációk** gyakoriságát vizsgálták, **FAP-os, AFAP-os és korai** indulású colorectális tumoros betegekben. A korai indulású rákos betegekben 3,4%-ban (4/116) fordult elő MYH mutáció, míg a polyposis szindróma miatt genetikai tesztelésre küldött és APC-re negatív 140 betegből 20 esetben (14,3%). A cikk igazi érdekessége, hogy olyan klinikai beteganyagról számol be, akikben polyposis szindróma miatti a mindennapi rutin során genetikai tesztelést végeztek. Magyarországon rutinszerű APC génmutáció vizsgálat polyposis szindróma gyanús betegekben sajnos nem történik -referáló megjegyzése.

*Crabtree és mtsai*<sup>49</sup> 151 **FAP-os** betegben vizsgálták meg a korábban sokat vizsgált MTHFR, NAT1, NAT2, GSTM, GSTT, cyclin D1, E-cadherin és az APC génmutációk kapcsolatát a klinikai fenotípussal. Az eredmények szerint a nem-funkcionális **NAT1\*10 hiánya és a NAT2\*gyors allél** polimorfizmusok rapidabb klinikai képpel álltak kapcsolatban.

Olasz szerzők<sup>50</sup> 287 **ismert APC mutációval rendelkező FAP-os betegben** vizsgálták meg a **fenotípus-genotípus** összefüggést három csoportban (1309-es codonig terjedő, itt elhelyezkedő és azon túli mutációval rendelkező betegek csoportjában). Legalábbis ebben a felosztásban nem figyeltek meg jellegzetes klinikai fenotípusbeli különbséget (az 1309-es kodon mutációja esetén a rák kb. 10 évvel korábban jelentkezett: 41,1 vs. 34,3 vs 43,3 év), ill. a betegek túlélése is azonos volt.

Az elmúlt évek egyik kiemelkedő eredménye volt a **mismatch repair (MMR)** génmutációk és a **hereditár non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)** szindróma kapcsolatának megismerése.

*Hendriks és mtsai*<sup>51</sup> arról számoltak be, hogy az **MSH6 mutáció** igen gyakori HNPCC-s családokban (146/240), és gyakorlati következményei sem enyhébbek, mint a korábban számos tanulmányban részletesen vizsgált MLH1 és MSH2-nek (1.táblázat). 70 éves korban a colorectális rák kumulatív rizikója férfiakban 69, nőkben 30% volt, míg az endometrium carcinoma esélye 71%. Mindezek alapján az MSH6 mutáció hordozókban a colonoscopus szűrés megkezdését 30 éves korban, profilaktikus hysterectomiát 50 éves korban javasolnak a szerzők.

Gene	Age (yr) (95% confidence intervals)		
	30	50	70
All HNPCC-related tumours			
<i>MLH1</i>	4.2 (1.6–6.8)	34 (27–41)	76 (62–85)
<i>MSH2</i>	1.1 (0–2.3)	50 (42–57)	80 (70–86)
<i>MSH6</i>	0.7 (0–2.1)	22 (13–29)	73 (60–82)
Colorectal carcinoma in men			
<i>MLH1</i>	4.1 (0.1–7.9)	31 (19–41)	65 (39–80)
<i>MSH2</i>	2.0 (0–4.4)	39 (28–48)	63 (49–73)
<i>MSH6</i>	1.7 (0–5.0)	17 (4.4–28)	69 (42–83)
Colorectal carcinoma in women			
<i>MLH1</i>	4.3 (0.9–7.7)	26 (17–34)	53 (33–66)
<i>MSH2</i>	0	30 (18–40)	68 (43–82)
<i>MSH6</i>	0	10 (2.4–17)	30 (12–44)
Endometrial carcinoma			
<i>MLH1</i>	0	7.2 (1.4–13)	27 (14–38)
<i>MSH2</i>	0	23 (12–32)	40 (21–54)
<i>MSH6</i>	0	13 (5.3–22)	71 (50–83)

1. táblázat A rákrizikó százalékos esélye 30, 50 és 70 éves korban *MLH1*, *MSH2* és *MSH6* mutáció hordozása esetén

*De Jong és mtsai*<sup>52\*</sup> az **MMR** mutációt hordozó **HNPCC-s** családokban vizsgálták a betegség kialakulását ill. klinikai jellegzetességeit az **MMR mutációt hordozó** (*hMLH1* és *hMSH2* mutáció kb. azonos arányban fordult elő) ill. nem hordozó egyénekben. 86 családból 249 MMR mutációt hordozó ill. 247 nem hordozó egyént vizsgáltak. **Adenoma** 60 éves korig a hordozók **70,3%-ban** (több volt a nagyobb, a proximális, ill. villosus), míg a **nem hordozók 29,2%-ában alakult ki**. Mindkét csoportban immunhisztokémiai módszerekkel az MMR expresszió hiányát lehetett kimutatni a polypokban. A szerzők megállapítása szerint az MMR gének hibája az adenomák képződésének korai stádiumban játszik szerepet.

Amerikai szerzők<sup>53</sup> ismert 92 ismert **MMR** gén mutációt hordozó **HNPCC-s** betegen vizsgálták a **p53 polimorfizmus kapcsolatát a klinikai jellegzetességekkel**. Colorectális rák 47 betegen volt jelen. A colorectális carcinoma igen jelentősen, kb. **13 évvel korábban** jelentkezett a p53 polimorfizmus szempontjából **heterozigota** egyénekben szemben a vad allélre homozigota betegekkel.

Szintén a HNPCC-vel kapcsolatos genetikai-klinikai megfigyelés, hogy a magas mikroszatellita instabilitási arány (MSI: 10–26%) miatt holland szerzők<sup>54</sup> a betegség (**MSI**) **tesztelését javasolják minden esetben, ha a családban három vagy több colorectális carcinomas eset fordul elő 50 évnél idősebb korban**.

Kínai szerzők<sup>55</sup> arról számoltak be, hogy **HNPCC-s** betegeknél azonosítottak egy dél kínai eredetű **MSH2 mutációt (c.1452-1455delAATG)** amely az azonosított MMR germline mutációk 21%-át alkotja (13 *MLH1*, 8/22 *MSH2* és 3 *MSH6*). A cikkben és korábban azonosított 10 család haplotípus analízise 11 mikroszatellita marker segítségével azonos eredményt adott.

A **colorectális és együttes endometrium carcinomás** (gyakorlatilag HNPCC-nek a betegek megfeleltek) betegeknél az esetek **61%-ában** (14/23) mutattak ki **MLH1** (5), **MSH2** (3) vagy **MSH6** (6) mutációt svéd szerzők<sup>56</sup>. Meglepő volt az *MSH6*-ot érintő mutációk nagy aránya.

Amerikai szerzők<sup>57</sup> arról számoltak be, hogy **sporadikus colorectális rákok rizikója** szintén **fokozott a hMLH1 415C mutációja** esetén (OR: 4,6, esetszám: 21/1231 vs. kontroll 5/1353).

Fontos kiemelni német szerzők<sup>58\*</sup> munkáját. A **genetikai tanácsadás és tesztelés elfogadását és lelki hatását vizsgálták HNPCC-s betegeknél**. Megállapításaik szerint a **genetikai vizsgálat a klinikai diagnózist lényegesen nem segítette**, a tudott génmutáció azonban

**gyakran vezetett frusztrációhoz**, egyéni és társadalmi következményeket nem vizsgálták. A kérdés persze nem csak ebben a vonatkozásban merül fel: meddig szabad elmenni a rutinszerű vélt vagy valós kapcsolatokat feltáró genetikai tesztelésben, és milyen következmények árán?

Korábban közölt adatok szerint a szerin-treonin kináz (**STK11**) mutációja felelős a **Peutz-Jeghers** szindrómás (PJS) esetek 50-60%-ában a betegség kialakulásáért. A fenotípussal való összefüggés azonban kevésbé tisztázott. Kim és mtsai<sup>59</sup> 240 STK11 mutációt hordozó PJS-es beteg klinikumát vizsgálták. A hordozókban a rákrizikó 20, 30, 40, 50, 60 és 70 éves korban 1, 3, 19, 32, 63 és 81% volt (a gastrointestinalis rákrizikó: 1, 10, 18, 42 és 66% - 30, 40, 50, 60 és 70 éves korban). A 3. exon mutációi fokozott rákrizikóval jártak együtt.

Szintén a **PJS**-sel kapcsolatot klinikai megfigyelés<sup>60</sup>, hogy állatmodellben az STK11 mellett **COX2**-re nézve heterozigóta ill. homozigóta mutáns egerekben a polypok képződésének mértéke több mint 50%-kal csökkent. Prevencióban adott COX-2 gátló kezelés a polypok számát 86%-kal ! csökkentette. A tumorok polypok vascularizáltsága is jelentősen csökkent. A COX2 gátlók hosszú távú klinikai alkalmazását természetesen a 2004.szeptember 30-án bekövetkezett FDA által jóváhagyott önkéntes gyógyszer visszavonás (a fokozott myocardialis és stroke rizikó miatt) igencsak kérdésessé teszi.

Érdekességként érdemes megemlíteni, hogy egy PJS családban a teljes STK11 gén delécióját mutatták ki francia szerzők<sup>61</sup>.

Amerikai szerzők<sup>62</sup> a korábbi tanulmányokban a SMAD4(DPC4) (~10-25%), BMPR1A (~25-50%) és PTEN génmutációkkal kapcsolatot mutató **familiaris juvenilis polyposis (FJP)** és egyéb juvenilis polypos betegeket vizsgáltak. **SMAD4** mutáció csak a familiaris juvenilis polypokban fordultak elő (10%), míg a heterozigotizáció elvesztése (LOH) az APC, p53 3p és 9p lokuszokon 1, 15, 10 és 4 %-ban fordultak elő a familiaris és nem familiaris esetekben egyaránt. A szerzők következtetése alapján a SMAD4 mutáció nagyon specifikus, de alacsony szenzitivitású JPS-re.

Évről-évre visszatérő téma a **mikroszatellita instabilitás (MSI)** kérdése. Olasz szerzők<sup>63</sup> a korábbiaknál kissé gyakrabban, az esetek 20%-ban figyeltek meg MSI-t (22/109) **sporadikus colorectális rákokban**. Az esetek 2/3-a a tumor szupresszor funkciójú **FHIT** gén expressziójának a csökkenésével járt együtt. Felvetődik tehát, hogy ez utóbbi gének fontos szerepe van az MSI kialakulásában.

Német szerzők<sup>64</sup> gyakori (48,5%, 15/31) **hMSH3 expresszió hiányról** számoltak be hMLH1 expressziót nem mutató colorectális rákokban (**CRC**). Az expresszió csökkenése/hiánya **gyakoribb volt előrehaladott esetekben**, nagyobb valószínűséggel járt együtt **metastatikus** betegséggel. *Deng és mtsai*<sup>65</sup> ugyanakkor arról számoltak be, hogy a hMLH1 metiláció csak **sporadikus colorectális rákokban** jár együtt a **BRAF** gén mutációjával, **HNPCC**-ben nem, így ez a vizsgálat **segíthet a két állapot elkülönítésében**. Szintén ezt az elképzelést erősítették meg ausztrál kutatók<sup>66\*</sup>, kiegészítve azzal, hogy a **szesszilis és kevert adenomákban (75 és 89%) gyakori a BRAF mutáció**, amely együtt fordul elő a fokozott DNS metilációval, és **ezek azok az adenomák, amelyekből végül is a 10-15% mikroszatellita instabil (MSI-H) sporadikus tumor kialakul**. HNPCC-ben BRAF mutáció ebben a vizsgálatban sem fordult elő. A szerzők következtetése szerint a BRAF mutáció fontos szerepet tölt be az MSI-H sporadikus tumorok iniciációjában.

Az **MLH3**<sup>67</sup> S845G és P844L polimorfizmusa ugyanakkor korábbi adatokkal szemben **nem volt kapcsolatban a colorectális rákrizikóval sporadikus esetekben (467) kontrollal összehasonlítva (497)**.

Ausztrál szerzők<sup>68</sup> **DNS chip** segítségével **81 gén szelektív underexpresszióját** mutatták ki **MSI high tumorokban**. A gének azonosítása során a ras családba tartozó **RAB32**



hipermetilációját az MSI-H tumorok 56%-ában (14/25), míg MSI-L tumorokban egyetlen esetben sem. Amerikai szerzők<sup>69</sup> ugyanakkor a tumor szupresszor funkciójú **PTEN** gyakori (19,1% vs. 2,2%) hipermetilációjáról számoltak be a hMLH1 hibát mutató MSI-H tumorokban.

Korábbi tanulmányokban az MSI inkább kedvező prognosztikus tényezőnek tűnt. *Parc és mtsai*<sup>70</sup> ezt megerősítve **jobb prognózisról számoltak be MSI-H sporadikus T3N0M0 tumorokban**. 24/142 (17%) tumor mutatott fokozott mikroszatellita instabilitást, több volt közöttük a nőbeteg (79% vs. 50%). Igazán figyelemreméltó, hogy komplex sebészi és onkológiai kezeléssel a teljes csoport - beleértve az MSS tumorokat is – 5 éves túlélése 80% körüli volt. Korai szerzők<sup>71</sup> is ezt erősítették meg: **MSI jelenléte kedvező prognózist** jelentett 248 CRC-s betegben. A tumorok 9,3%-a mutatott (23/248) MSI pozitivitást, a tumorok gyakrabban voltak proximálisak, differenciálatlanok, ennek ellenére a prognózis ebben a csoportban volt kedvezőbb (MSI+: 90,7% vs. MSI-: 59,2% ötéves túlélés. Egyik érték sem tűnik rossznak, különösen úgy, hogy a tumorok többsége T3, és kb. fele N1-2-referáló megjegyzése).

*Schiemans és mtsai*<sup>72</sup> munkájukban arra hívják fel a figyelmet, hogy a **MSI relatív fogalom**. Részletes mikroszatellita marker analízissel a korábban mikroszatellita stabilnak (MSS) illetve MSI-L-nek klasszifikált 25 HNPCC tumor közül csak 5 maradt MSS, 18 MSI-L, sőt 2 MSI-H diagnózis született az újraklasszifikáció során.

*Bai és mtsai*<sup>73</sup> különböző gének (APC, ATM, GSTP1, HLTF, MGMT, hMLH1, p14, p15, SOCS-1 és TIMP-3) **metiláltsági** állapotát vizsgálták CRC-ben. Promoter hipermetiláció gyakori volt (az esetek 40%-ában) az APC, ATM, HLTF, MGMT és hMLH1 gén esetén, míg p14, p15 ill. TIMP-3 esetén csak ritkán a SOCS-1 és GSTP1 esetén egyáltalán nem fordult elő. Amerikai vizsgálatok<sup>74</sup> szerint az intestinalis epithelium differenciálódásáért felelős a CRC-ben gyakran hiányzó fehérje a **CDX1** csökkent expressziójáért is elsősorban a gén promoter metilációja felelős, a polimorf allélek az expressziót nem befolyásolták.

*Ting és mtsai*<sup>75</sup> eredményei alapján ugyanakkor a DNS metiltransferáz1 (**DNMT1**) nem játszik alapvető szerepet a CRC-ben megfigyelhető hipermetiláció kialakításban. **RNS interferencia segítségével kiiktatott DNMT1** ugyanis nem befolyásolta a metiláltságot, önmagában képtelen volt a hiányzó gének re-expresszióját előidézni.

Az elmúlt években számos szerző vizsgálta a telomera hosszát fenntartó telomeráz szerepét különböző rákok progressziójában. *Bechter és mtsai*<sup>76</sup> tanulmányában arról számolt be, hogy colorectális rákokban létezik egy a **telomeráztól független** (alternative lengthening of telomeres pathway: ALT) **módja is a telomera hosszának a konzerválására**.

Hogy ne maradjon ki klasszikus genetikai vizsgálat. *Aust és mtsai*<sup>77</sup> 146 CRC-s beteg vizsgálata során az esetek 53%-ában mutatta ki a **20q13 szakasz hibáját** (FISH-vel), ami gyorsabb tumor progresszióval és **rosszabb túléléssel** (50% vs 67%) járt együtt.

Érdekes megfigyelés, hogy a bakteriális LPS érzékelésében és a szervezet gyulladásoz reakciójában fontos, eddig inkább a Crohn betegségben vizsgált **NOD2** gén mutációja kapcsolatban állt a **colorectális rákrizikóval** (életkor >50 év, OR: 2,23) egy lengyel tanulmányban<sup>78</sup>.

*Alhopuro és mtsai*<sup>79</sup> tanulmányában nem sikerült ezt a kapcsolatot ismételt kimutatni 926 minta vizsgálata során. Az 50 évnél idősebb betegekben az allél gyakorisága 4,3% volt (25/577) szemben a kontrollban 1,9% (13/348). Igaz ugyan, hogy a finnekben az egyik legalacsonyabb a közölt NOD2 variáns allél gyakoriság-referáló megjegyzése.

A kalcium - D vitamin (receptor) rendszer szerepe CRC-ben korábban is több vizsgálatban felmerül. Magyar szerzők<sup>80</sup> **nem találtak kapcsolatot** a szérumban kalcium szintet befolyásoló kalcium szenzing receptor (**CaSR**) A986S polimorfizmusa és a **CRC rizikója**, illetve további klinikai jellemzők között.

Francia szerzők<sup>81</sup> a méregtelenítésben fontos **glutathion S-transzferáz** enzim (GSTM1, GSTT1, GSTP1) **alléljeinek** szerepét vizsgálták 165 **sporadikus colorectális rákos** betegekben. Korábbi adatokkal ellentétesen a GSTT1 null allél esetén a k-ras mutáció rizikója csökkent (OR: 0,3), míg a korábban ismert cikk szerint az aberráns kriptákban az apoptózis korai gátlásáért felelős GSTP1 null allélja esetén ritkábban fordult elő p53 mutáció. Mindezek alapján felmerül, hogy a GST szerepet játszik a colorectális rák kialakulása során bekövetkező genetikai változások meghatározásában.

Magyar szerzők<sup>82</sup> tanulmányában 99 colorectális carcinomás beteget vizsgáltak. Adataik alapján a **timidilát-szintáz enhancer régió (TSER)** polimorfizmus heterozigóta előfordulása a colorectális rák rizikóját csökkentette (OR: 0,47). Korábbi tanulmányokban a magas timidilát szintáz expresszió rosszabb túléléssel mutatott kapcsolatot.

*De Vita és mtsai*<sup>83</sup> tanulmányában a preoperatív **szérumban VEGF** szint volt a legjobb prediktor a **túlélés** szempontjából a műtéten átesett colorectális carcinomás betegekben.

Amerikai szerzők<sup>84</sup> az **angiogenikus receptor tirozin kináz/VEGF-receptor 2 (Flk1/KDR)** ellenes terápiás próbálkozásról számoltak be állatkísérletben. A kísérletes molekula antiangiogenikus hatású volt, az érellátás 59-35%-kal csökkent.

*Guo és mtsai*<sup>85</sup> vizsgálatában az **NF- $\kappa$ B p65 alegységével szemben alkalmazott RNS interferencia növelte a colorectális tumorsejtek irinotecan érzékenységét** in vitro.

Német adatok<sup>86</sup> alapján az **adeno-asszociált vírus** segítségével bejuttatott **TRAIL** gén colon tumor állatmodellben a tumorok regressziójához vezetett.

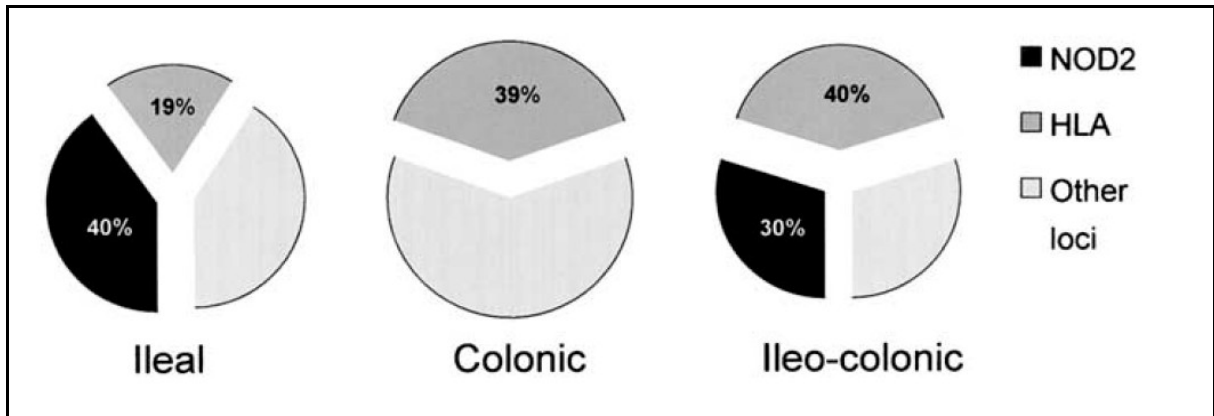
**Antisense telomeráz oligonukleotidok** sikeresen gátolták a telomerázt és indukáltak apoptózist colorectális carcinoma sejtekben in vitro<sup>87</sup>.

## Gyulladásos bélbetegségek

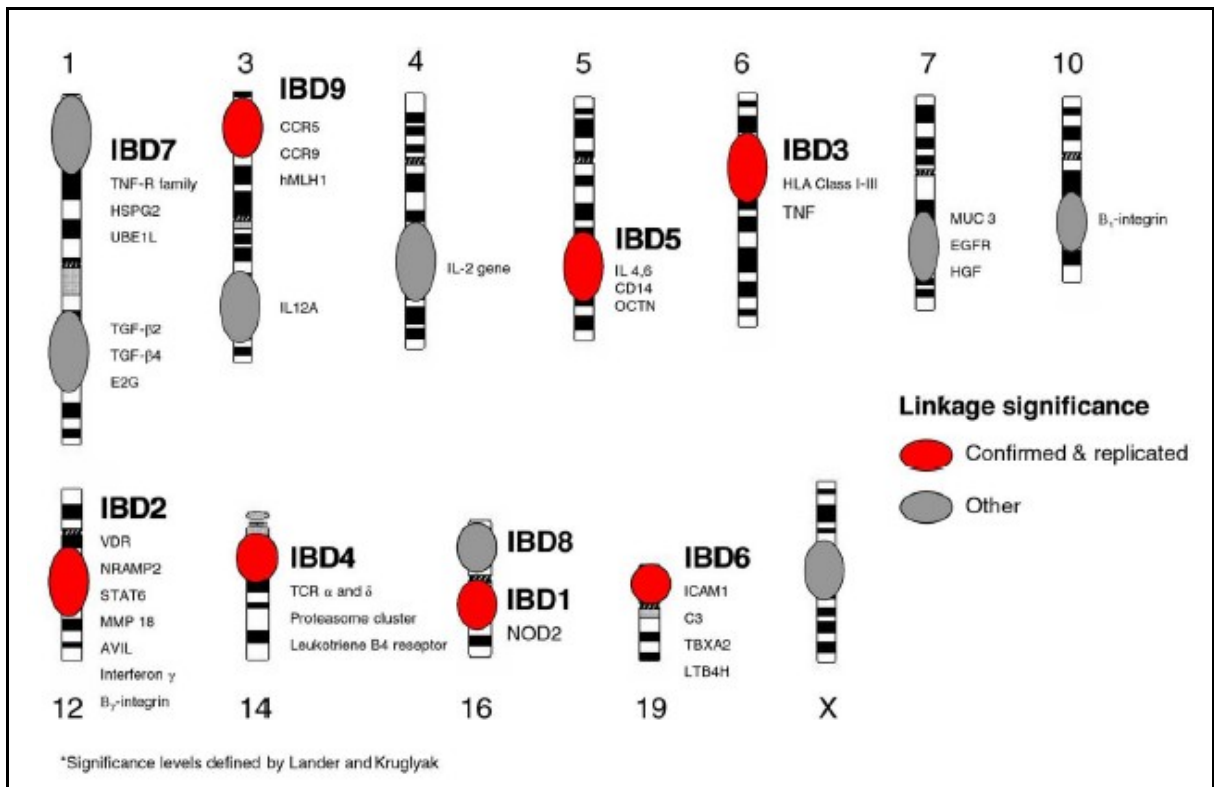
Továbbra is kiemelkedően vizsgált terület a gyulladásos bélbetegségekkel (IBD) kapcsolatos genetikai eltérések vizsgálata. Egy-két évvel ezelőtt több munkacsoport egymástól függetlenül számolt be arról, hogy *Mycobacterium paratuberculosis* DNS mutatható ki **Crohn betegek (CD)** granulomáiban. Idén a *Shanahan* vezette ír munkacsoport<sup>88</sup> arról számolt be, hogy CD betegek granulomáiban igen gyakran kimutatható (12/15) *E.coli* DNS, szemben a nem Crohnos, kontroll granulomákban kimutatott 1/10 esetben. A szerzők megállapítása szerint eredményeik tovább erősítik azt az elképzelést, hogy CD-ben a lumenális bakteriális flórával szemben fennálló érzékelés komplex megváltozásáról van szó, ami a lumenális baktériumok kolonizációjához vezet. A betegség patogenezisében tehát elsősorban nem egy bizonyos baktérium, hanem a bakteriális flórával szemben a szervezet megváltozott reakciója az elsődleges.

*Ahmad és mtsai*<sup>89\*</sup> az IBD-vel kapcsolatos eddigi **genetikai és farmakogenetikai ismereteket** foglalták össze remek összefoglalójukban. Az IBD-vel kapcsolatos kromoszómáriszleteket mutatja az 1. ábra

Az összefoglaló részletesen taglalja az elmúlt egy-két év eredményeit és a NOD2 gén szerepét. A NOD2 az összefoglaló szerint különböző mértékben befolyásolja a Crohn betegség esélyét különböző lokalizációk esetén (2. ábra):



2. ábra A genetikai eltérések összefüggése a Crohn Betegség lokalizációjával



1. ábra az IBD-vel kapcsolatos kromoszómárészletek

Az **IBD5** régióban (5q31) elhelyezkedő organikus kation transzporter (**OCTN**) gén bizonyos funkcionális haplotípusa (SLC22A4missense/SLC22A5 promoterG-C) és a **CD** (n=503) között írtak le kapcsolatot kanadai szerzők<sup>90\*</sup>. Az SLC22A4 1672T / SLC22A5 207C genotípus homozigóta formában 3,43-5,14, míg heterozigóta formában 2,1-2,56x-osra fokozta a CD rizikóját. Az OCTN TC haplotípus és a NOD2 a rizikót additív módon fokozta, az együttes rizikó (OR) 7,28-10,5 volt.

*Jewell* munkacsoportja<sup>91</sup> az **IBD6** régióban elhelyezkedő **ICAM-1 K469** homozigóta hordozása (39,9% vs kontroll: 29,4%) és a CD rizikója között mutatott ki kapcsolatot 228 betegben.

A 10q23-on elhelyezkedő, az epitheliális integritás fenntartásában fontos proteint kódoló **DLG5 113A polimorfizmusa** szintén fokozta a CD (n=525) rizikóját (OR:1,62), különösen a NOD2 allélt hordozó betegekben<sup>92</sup>.

Amerikai szerzők<sup>93</sup> **genom** vizsgálat során több mint **20 régióval** mutattak ki kapcsolatot IBD-ben 260 beteg vizsgálata során.

Az elmúlt évben is nagyszámú tanulmány foglalkozott a **NOD2** gén és CD kapcsolatával. *Lakatos és mtsai*<sup>94\*</sup> a **magyar tapasztalatokról** számoltak be az Orvosi hetilap hasábjain az első 142 beteg eredményei alapján (a végleges eredmények 527 betegben ettől lényegében nem különböznek, bár a stenotizáló betegséggel és a korábbi életkorban való indulással a végleges eredmények alapján kapcsolatot mutattak ki).

NOD2/CARD15 mutációt szignifikánsan gyakoribbnak találták IBD-s betegekben (29,6 %, OR=3,3, 95%CI=1,7-6,5). Az R702W mutáció (12,7%, OR: 5,92) és a 3020insC mutáció (15,9%, OR: 7,63) gyakoribb volt a kontrollhoz képest (4,3%, illetve 2,6%), míg a G908R nem (4,9% vs. 4,3%). A mutációt hordozó betegekben gyakoribb volt az ilealis lokalizáció (40,5% vs. 29,0%), míg a colon lokalizáció ritkább volt (16,7% vs. 44%). A betegség viselkedése, extraintestinalis manifesztáció gyakorisága, és a diagnóziskor észlelt életkor nem mutatott kapcsolatot a NOD2 statussal, ami hasonló a többi kaukázusi populációban kapott eredményhez.

*Newmann és mtsai*<sup>95\*</sup> 507 kanadai **CD** betegben vizsgálták meg a 3 gyakori **NOD2** ill. további 13 **HLA-DRB1** allélt. NOD2 mutáció 32,5%-ban volt jelen (kontroll 20%). A HLA-DRB1\*0103 gyakoribb volt a familiaris esetekben (OR:6,7, 39% vs. 0,6%), és a colon lokalizációval ill. későbbi életkorban való indulással mutatott kapcsolatot. A NOD2/CARD15 (OR: 1,8), HLA-DRB1\*04 (OR:1,7) és HLA-DRB1\*0701 (OR: 1,9) az ilealis betegség rizikóját egyaránt fokozta. A SNP8 (RR: 2,2) és tendenciaszerűen a SNP12 (RR 1,9) és SNP13 (RR 1,7) a betegség rizikóját egyaránt növelte.

*Esters és mtsai*<sup>96</sup> szintén a **NOD2** szerepét vizsgálták 570 holland CD-s, 173 UC-s betegben, 762 nem beteg CD-s elsőfokú hozzátartozóban ill. 165 kontroll személyben. Eredményeik alapján mindhárom allél gyakoribb volt CD-ben (SNP8: 12,9% vs. 5,8%, SNP12: 6,0% vs. 1,8%, SNP13: 8,6% vs. 3,0%), érdekes volt azonban, hogy a nem beteg CD hozzátartozókban csaknem ilyen magas előfordulást észleltek (11,2%, 4,1%, 4,5%). A gén transzmissziója szülőből gyerekekre 5,24x-es rizikót jelentett sporadikus esetekben, míg familiaris esetekben csak 2,67x-es volt a rizikó, mutatva más gének fokozott szerepét. Érdekes, hogy az apa oldaláról történt transzmisszió az anyaihoz képest fokozott hatással bírt (OR: 5,17). Francia adatok<sup>97</sup> szerint ugyanakkor a SNP8 (ORhet: 2,2, OR homo/copmound: 12,0) fokozta leginkább a CD rizikóját 205 betegben.

Spanyol adatok<sup>98</sup> szerint a 165 beteg 27,9 %-ában ill. a kontrollok 15,2 %-ában volt kimutatható valamelyik **NOD2** allél. A SNP8 azonos arányban fordult elő (13,3% vs. 11,5%), míg a SNP12 (7,9% vs. 1,8%, OR: 4,62) ill. SNP13 (8,5% vs. 1,8%, OR: 5,01) variáns allél hordozása a betegség rizikóját emelte. Olasz adatok<sup>99</sup> szerint a 3020insC variáns allél gyakorisága szintén fokozott (n=165, ORhet: 6,9, ORhomo: 41,0).

Érdekességként érdemes megemlíteni, hogy egy **izraeli** vizsgálat<sup>100</sup> számolt be 2004-ben a **legmagasabb mutációs arányról** (**NOD2** carrier: 41,1% vs. kontroll 10,7%), ami magasabb volt az Ashkenázi populációban (47,4%) a szefárddal szemben (27,45%). *Tukel és mtsai*<sup>101</sup> adatai szerint ugyanakkor családi IBD halmozódás esetén közel azonos arányban mutattak ki NOD2 mutációt az 50 Ashkenázi család 219 tagjában (30,1%) és a 10 szefárd család 53 tagjában (34,5%).

A **NOD2** mutációk **funkcionális következményeit** vizsgálták német szerzők<sup>102</sup>. Vizsgálataikban megerősítették az elmúlt év adatait, **csökkent** az antibakteriális védelemben

fontos, **mucosalis  $\alpha$ -defensin expressziót mutattak ki a mutációt hordozó betegekben a mutációt nem hordozó betegekhez képest real-time PCR vizsgálattal.**

*Franchimont és mtsai*<sup>103</sup> kapcsolatot mutattak ki a szintén a bakteriális érzékelésben fontos sejtmembránon expresszálódó **toll-like receptor4 (TLR4)** és a CD ill. UC között. A gén D299L polimorfizmusa gyakoribb volt CD-ben (n=448, 12% vs. 5%, OR: 2,45) és UC-ben (n=163, 10% vs. 5%, OR: 2,05) is a kontrollhoz képest.

Egy másik TLR, a **TLR9** is érdekes lehet IBD-ben. *Rachmilewitz és mtsai*<sup>104</sup> tanulmányában ugyanis a probiotikumok kedvező hatása (anti inflammatorikus) elsősorban a TLR9-en keresztül valósult meg experimentális colitisben. Érdekes volt továbbá, hogy a bakteriális DNS elég volt a hatás kialakulásához, az elő organizmus jelenléte nem volt szükséges.

Belga szerzők<sup>105</sup> kapcsolatot mutattak ki az **1q** (IBD7, D1S197: multipontos nonparametrikus linkage (NPL) score 2.57, p = 0.004; és a D1S305-D1S252: NPL 2.97, p = 0.001), **4q** (D4S406: NPL 1.95, p = 0.03), **6q16** (IBD3, D6S314: NPL 2.44, p = 0.007), **10p12** (D10S197: NPL 2.05, p = 0.02), **11q22** (D11S35-D11S927: NPL 1.95, p = 0.02) **14q11-12** (IBD4, D14S80: NPL 2.41, p = 0.008), **20p12** (D20S192: NPL 2.7, p = 0.003), és **Xq** (DXS990: NPL 1.70, p = 0.04) **kromoszómák és az IBD között.**

## Egyéb

*Kim és mtsai*<sup>106</sup> az **a2 adrenoreceptor** (OR<sub>a2C</sub> del322-325: 2,48, OR<sub>a2A</sub> C1291T: 1,66) kapcsolatát mutatták ki **irritábilis bélbetegség** konstipáló formájával

## Máj

### Hepatocellularis carcinoma

Ismert, hogy a human **hepatocellularis carcinoma (HCC)** patogenezisében alapvetően két genetikai mechanizmus különböztethető meg: kiterjedt **genom instabilitás** illetve a  **$\beta$ -catenin aktiváció**. Amerikai szerzők<sup>107</sup> arról számoltak be, hogy a fentihez hasonló mechanizmusok mutathatók ki a HCC állatmodellekben is, genom instabilitás: c-myc/TGF- $\alpha$  modell illetve a  $\beta$ -catenin aktiváció: c-myc/E2F-1 modellben elsődleges. Ezek az állatmodellek tehát alkalmasak a human HCC patogenezis egymásutáni lépéseinek pontos vizsgálatára.

Régóta ismert a b-catenin/wnt út alapvető szerepe a **hepatocellularis carcinoma (HCC)** patogenezisében. Japán szerzők<sup>108</sup> adenovírustal provokált  **$\beta$ -catenin** ill. **ras** mutáción keresztül 100%-ban HCC-hez vezető **állatmodellről** számoltak be, amely alkalmas a carcinogenezis korai lépéseinek a vizsgálatára.

Itt említjük meg, hogy újabb adatok<sup>109</sup> szerint a **HBV előidézte hepatocarcinogenezis során**, a wnt1 önmagában nem elégséges a **b-catenin/wnt út aktivációjához**, ehhez mindenképpen **szükséges a b-catenin fokozott stabilizációja**, amit a HBV **HBx fehérje teremt meg**.

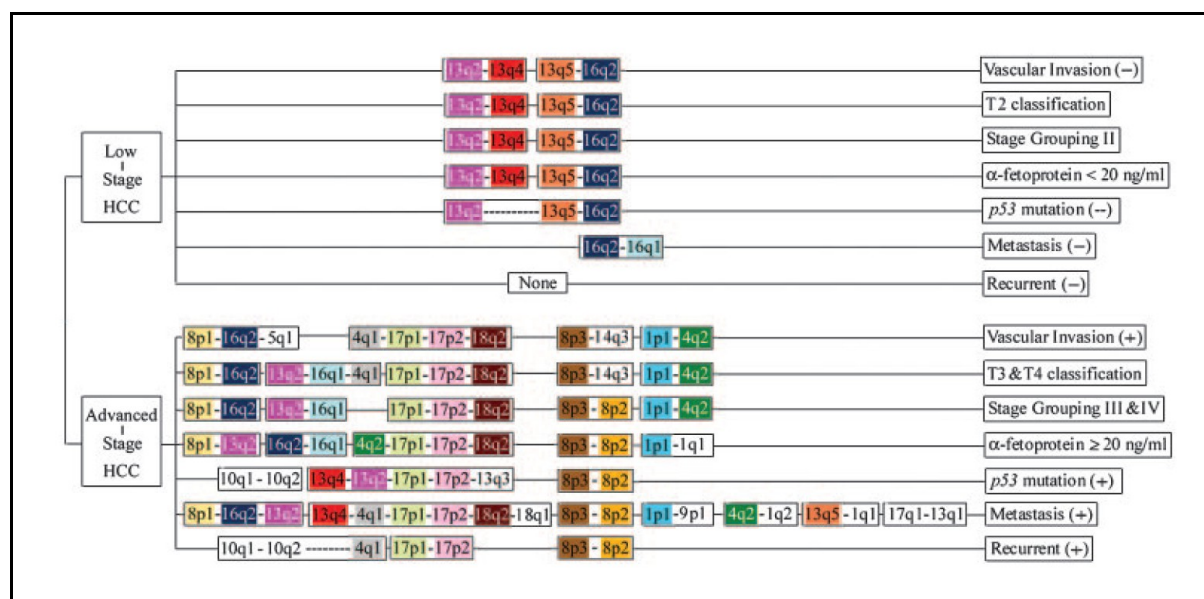
Japán szerzők<sup>110</sup> az **epigenetikus változások** hatását vizsgálták a génextpresszióra hepatoma sejteken. Mesterségesen, a hiszton-deacetyláz gátlásával létrehozott epigenetikus változások során **génchip** technikával a vizsgált 4608 EST közül **57 –köztük több onkogén-expressziója változott**. Az eredmények hozzájárulhatnak az epigenetikus sérülések szerepének pontosabb tisztázásához a **HCC iniciációja** során.

A telomera/telomeráz kettős szerepéről (rövidülés-iniciáció, mely során kromoszómális instabilitás jön létre; telomeráz reaktiváció-progresszió) a májcirrhosis és a hepatocarcinogenezis során *Manns és Rudolph*<sup>111\*,112\*</sup> tollából olvashatunk két hasonló összefoglalót a J Hepatol és a Hepatology hasábjain. Ugyanez a munkacsoport<sup>113</sup> originális közleményben is megerősítette a fenti hipotézist. 24 HCC és 15 regeneratív nodulust vizsgáltak, a telomerák átlagos hossza rövidebb volt HCC-ben (2,5kb vs. 4,8kb) és kapcsolatot mutatott az aneuploiditással.

A nyelvőcső laphámrákhoz hasonlóan **gyakori mitokondriális DNS delécióról** számoltak be HCC-ben (23/27, 85%) és **noduláris hiperpláziában** (22/27, 83%) kínai szerzők<sup>114</sup>. A mitokondriális DNS hibáinak lehetséges additív szerepe felmerül az eredmények alapján már a HCC patogenezis korai stádiumában felmerül.

Japán szerzők<sup>115\*</sup> **génchip** („expression imbalance”) technika segítségével a **kromoszómális hibák** gyakoriságát és egyidejűleg a **génexpresszió változását** vizsgálták HCC-ben. Számos korábban is ismert kromoszómális eltérést tudtak megerősíteni. Gyakori volt a többlet az 1q21-23 (74%), 8q13-21 (48%), 12q23-24 (41%), 17q12-21(48%), 17q25 (25%) és a 20q11 (22%)-n illetve a hiány a 4q13 (48%), 8p12-21 (32%), 13q14 (32%) és 17p13 (29%)-n. A gyengén differenciált rákokban gyakoribb volt a többszörös eltérés. Az 1q, 8p, 8q és 17p hibája korai esemény volt, míg a 12q, 17q25 és 20q eltérések inkább az előrehaladott esetekben jelentkeztek. A 17q12-21 és 4q hibák a dedifferenciációval mutattak kapcsolatot.

*Jou és mtsai*<sup>116\*</sup> szintén a **kromoszómális hibákat** vizsgálták. A génclustereket összehasonlították a klinikummal és **két különböző asszociált clustert különböztettek meg** (lásd 2. ábra), mely a klinikummal szoros kapcsolatot mutatott.



3.ábra A cluster analízis segítségével azonosított különböző genetikai utak HCC-ben

*Neo és mtsai*<sup>117\*</sup> génchip analízist végeztek HCC-ben. 9000 EST expresszióját vizsgálták 37 tumoros és környező nem tumoros mintában. A korábban közölt kb. 150 expressziós adatbázissal összevetve számos egyező adatot találtak. Az eredményeik alapján kiválasztott **218 génből álló panel** (ez már gyakorlatilag közel makrochip) egy következő 58 mintából álló sorozatban **93%-os diagnosztikus pontosságra** volt képes.

*Itoh és mtsai*<sup>118</sup> **fokális adhéziós kináz (FAK)** szerepét vizsgálták a HCC progressziójában. FAK expressziót az esetek 28,1%-ában észleltek (18/64), elsősorban a tumorprogresszióval, érinvázióval mutatott kapcsolatot.

A hong-kongi szerzők<sup>119</sup> által vizsgált az angiogenezist befolyásoló matrixfehérje, a **thrombospondin-1** expressziója szintén a tumorprogresszióval, érinvázióval mutatott kapcsolatot. Az esetek 51,7%-ában mutattak ki expressziót, a magas expressziót mutató csoportban a kétéves túlélés 39% volt szemben az alacsony expresszió mellett észlelt 73%-kal.

Új adat, hogy az eredetileg prostata carcinomában leírt **tumor szupresszor gén a KLF6 gyakori mutációját/LOH-t** (20/41:49%) írták le amerikai szerzők<sup>120</sup> humán HCC-ben.

*Kurokawa és mtsai*<sup>121\*</sup> 100 HCC-s betegben végeztek **génchip** vizsgálatot (3072 gén) a **korai rekurrencia** és a genetikai tényezők kapcsolatának vizsgálatára. 92 gén expressziójában mutattak ki különbséget, a kiválasztott 20 gén a validációs csoportban 29/40 esetben pontosan jelezte előre a korai rekurrencia esélyét. A cikkhez írt szerkesztőségi közlemény<sup>122</sup> a próbálkozást nagyon pozitívan értékeli, de mint mondja „as in most of the cancers, a molecular classification for HCC is needed, but we are not yet there”.

Érdekességként érdemes megemlíteni, hogy japán adatok<sup>123</sup> szerint 280 beteg vizsgálata során az **UDP-glukuronozil-transzferáz (UGT)-1A7 LL és HL** polimorfizmusa a HCC rizikóját 2,73-1,8-sorosára emelte HCV fertőzött betegekben.

Visszatérő téma a *Helicobacter* species szerepe a HCC patogenezisében. Olasz munkacsoport<sup>124</sup> arról számolt be, hogy a HCC-s esetek 85%-ában (17/20) tudtak *Helicobacter pullorum* DNS-t kimutatni HCC-s szövetszövetmintákban.

A tumor iniciációban HCC-ben is fontos a telomera rövidülés, majd telomeráz reaktiváció. Japán szerzők<sup>125</sup> **normál hepatocita sejt vonalakban a hTERT gén expressziójának fokozódását, a telomera rövidülés ütemének csökkenését észlelték oestradiol kezelés hatására.** A szerzők megállapítása szerint oestradiol kezelés hatékony lehet a krónikus májbetegségek progressziójának a lassításában (ugyanakkor a telomeráz reaktiváció szerepéről a tumor progresszióban nem szabad elfelejtenni).

Évek óta próbálkozások történnek **IL-12** alapú **génterápiás** protokollokkal HCC-ben. A legismertebb ezzel foglalkozó európai munkacsoport a spanyol Prieto által vezetett csoport. Japán szerzők<sup>126</sup> intramuscularisan bejuttatott izomsejtekre fókuszált IL-12 terápiával próbálkoztak állatkísérletben. Érdekesség, hogy nem vírus vektort használtak, hanem fizikai módszer segítségével hozták létre a géntranszfert (elektroszonoporáció). A kezelt csoportban az állatok 60 %-a 120 napon túl is életben volt, míg a kontroll csoportban mindegyik állat elpusztult a 40-45. nap között.

*Prieto* munkacsoportja<sup>127</sup> számolt be arról is, hogy **adenovírus mediálta angiosztatikus molekula** bevitele sikeresen gátolta a tumornövekedést, és vaszkularizációt humán HCC modellben, míg colorectális tumorsejtekben nem.

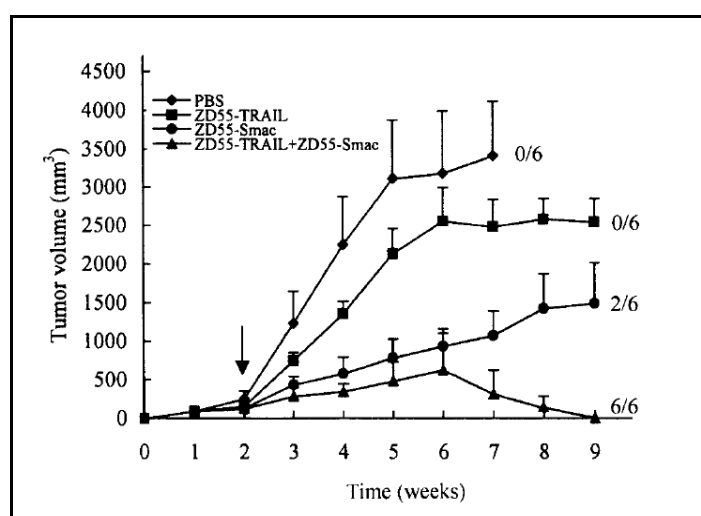
Kínai szerzők<sup>128</sup> intratumorálisan bejuttatott **kombinált plazmid alapú IL-12/endostatin génterápia** során a tumorok növekedési ütemének jelentős (kb 20x-os) lassulását észlelték a vizsgált 3 hetes periódus alatt.

*Salvi és mtsai*<sup>129</sup> a múlt évben ismertetett **RNS interferencia** alapú a HCC-ben gyakran overexpressziót mutató **u-PA** (urokináz—típusú plazminogén aktivátor) ellen célzott módszerrel próbálkoztak. In vitro a sejtek migrációját és proliferációját sikeresen gátolták.

Kínai szerzők<sup>130</sup> intratumorálisan bejuttatott **antisense telomeráz (hTERT)** molekulával mintegy 4x-esére növelték az apoptózis mértékét (21,12% vs. 7,92%) és sikeresen lassították a tumor növekedés mértékét HCC állatmodellben.

Amerikai szerzőkarról számoltak be<sup>131</sup>, hogy az onkolitikus **adenovírus terápia hepatotoxicitását sikeresen csökkentették** azáltal, hogy a replikációban fontos E1A vírusgén expresszióját a hTERT promoter aktivitását érzékelő szabályozó részlethez kötötték.

A legígéretesebb próbálkozás kínai szerzőkhöz fűződik. A HCC köszönhetően a X-linked apoptositis inhibitor protein (XIAP) expresszióinak rezisztens a különböző apoptotikus szignálokkal szemben. Kínai szerzők<sup>132</sup> **kombinált** intratumorálisan bejuttatott génterápia során **onkolitikus hatású adenovírus vektorral (ZD55)** juttattak be **TRAIL** (TNF-related apoptositis-induced ligand) gént illetve caspase aktivátor funkciót ellátó **Smac gént**. In vitro az apoptózis jelentős fokozódása volt észlelhető, míg tumor xenograft modellben a kombinációval kezelt állatokban a **tumor teljes regressziója volt megfigyelhető**, az összes kísérletes állat éltben volt a 9 hetes vizsgálati periódus végén.



4.ábra kombinált ZD55-TRAIL / ZD55-Smac génterápia hatása egér xenograft HCC (Bel7404) modellben

A napi gyakorlathoz közelebb áll, hogy német szerzők<sup>133</sup> az **EGFR ellenes tirozin kinázzal (Iressa)** antitesttel sikeresen gátolták HCC sejtek osztódását, és indukáltak apoptózist in vitro. A klinikai hatékonyságot egyelőre nem vizsgálták.

Érdeemes megemlíteni, hogy a **Cpd5 szintetikus K vitamin** analóg a c-myc gátlása útján **képes a sejtosztódást gátolni humán hepatoma sejtekben**<sup>134</sup>.

### Nem tumoros betegségek

Számos munkacsoport vizsgálta a **hemochromatosis (HH)** genetikáját az elmúlt évben is. A betegség patogenezisének genetikai vonatkozásai, és a gének szerepe és a klinikummal való kapcsolata tisztázódni látszik, amint azt *Pietrangelo*<sup>135,136\*</sup> és *Robson*<sup>137\*</sup> kitűnő összefoglalóiban is olvasható.

Az elmúlt években számos szerző vizsgálta a HH genetikai hátterét. Kiderült, hogy a klasszikus **HFE mutációk penetranciája kisebb (~1%), mint azt korábban gondolták**. Genetikai szűrés ezek alapján ma nem javasolható. Jó példája ennek *De Gobbi és mtsai*<sup>138</sup> munkája. 13988 egyénben vizsgálták a HH lehetőségét, a 868 45% feletti transferrin szaturációval rendelkező egyénből 486-ban végeztek HFE mutáció analízist. A C282Y, H63D



és S65Callélek gyakorisága 6,8%, 22,4% illetve 1% volt. A HH diagnózisában az első lépés tehát továbbra is a klinikumé.

A HFE-hez hasonló tüneteket okozó TFR2, illetve a ferroportin szerepe korábban is ismert volt, az újabb 1-2 év adatai alapján azonban igen fontosnak tűnik a hepcidin, és ugyan kisebb gyakorlati jelentőségű, de azonosították a juvenilis HH kialakulásában kulcsszerepet játszó másik gént, – a valószínűleg szintén a hepcidin expresszióját befolyásoló – hemojuvelint (HJV)<sup>139\*</sup>.

A patogenezisre vonatkozóan két elképzelés létezik. Az 1997-ben felállított HFE modell („**crypt-programming-model**”) szerint a transferrin-1 és a HFE versengenek a transferrin receptorhoz való kötődésért az enterocytákon. Vashiányban a HFE expressziója csökken és így az intestinális vasfelszívódás normálisan kb. 2-2,5x-esére növekedhet meg, HFE mutáció esetén a HFE képtelen a receptorhoz kötődni, így az enterocyták az észlelt látszólagos vashiány miatt fokozzák az intestinális vas abszorpciót.

Újabb elképzelés szerint („**hepcidin model**”) az intestinális vasfelszívódást gátló **hepcidin (HAMP gén)** gén játssza a központi szerepet. HFE hemochromatosisban a HAMP gén expressziója a máj fokozott vasterhelése ellenére csökken. A májból a felesleges vas eltávolításában szerepet játszó vastranszporter, az IREG1 expressziója nem csökkent, ennek regulációjában a HFE valószínűleg nem játszik szerepet. A hepcidin a macrophagok vasháztartásának szabályozásában is fontos szerepet tölt be, így a modell mind a fokozott intestinális adszorpciót, mind a macrophagokból megfigyelt fokozott vasexportot megmagyarázza. Mivel a hepcidin expressziót kísérletes adatok szerint mind HFE mind a HJV befolyásolja, a hepcidin szabályozás megváltozása a patomechanizmus közös lépésének tartható, mind a juvenilis, mind a hereditár („klasszikus”) hemochromatosis kialakulását magyarázhatja.

Betegség	Hereditár (HFE) HH	Juvenilis HH		TFR2 HH	Ferroportin HH
Gén/kromoszóma	HFE 6p21.3	HAMP 19q13.1	HJV (korábban HFE2) 1q21	TFR2 7q22	SLC40A1 2q32
Kódolt fehérje	HFE	hepcidin	hemojuvelin	Transzferrin receptor2	Ferroportin (ill. iron-regulatory protein, metal-transporter protein)
Funkcionális következmény	kapcsolat a Transzferrin receptor1-vel, hepcidin expresszió befolyásolása	intestinális vasfelszívódás gátlása, enterocyták, macrophagok ill. placentális sejtek vas transzportját gátolja	ismeretlen, hepcidin expresszió befolyásolása?	hepatocyták vasfelvétele?, hepcidin expresszió befolyásolása?	enterocyták, macrophagok, placenta sejtekből a vas kiválasztás gátlása
Vasfelhalmozódás helye	Parenchyma				Reticuloendothelium
Öröklésmenet	Autoszomális recesszív				Autoszomális domináns
A szervkárosodás valószínűsége	változó	nagy	nagy	változó	kicsi
Terápiás phlebotomiára adott válasz	jó				közepes
Tünetek jelentkezése	4-5. évtized	2-3. évtized	2-3. évtized	4-5. évtized	4-5. évtized

2. táblázat a hemochromatosis molekuláris genetikai klasszifikációja

Amerikai szerzők<sup>140</sup> további a **HH** patogenezisével kapcsolatba hozható lokuszokat azonosítottak állatkísérletben. 276 állatban 145 mikroszatellita markert megvizsgálva szoros kapcsolatot találtak a **HH** ill. a **7 (LOD:14,47)**, **8 (LOD:12,96)**, **11 (LOD:6,04)** és **12-es (LOD:6,72) kromoszóma** egyes régiói között.

Németh és mtsai<sup>141</sup> munkája alapján valószínűnek látszik, hogy a **TFR2 hemochromatosisban is a hepcidin expresszió befolyásolása játszik kulcsszerepet.**

Magyar szerzők<sup>142</sup> a **HFE** mutációk és a **krónikus C hepatitis (CHC)** szerepét vizsgálták **porfiria cutanea tarda-s (PCT)** betegekben. A C282Y mutáció frekvenciája gyakoribb volt a betegekben (11%, 8/50 vs. 3,8%), ugyanígy gyakori volt a HCV fertőzés (44%). Megállapításaik szerint a PCT patogenezisében a két tényező független rizikófaktornak tekinthető.

Évek óta visszatérő kérdés a **HFE mutáció** és a **krónikus C hepatitis (CHC) progressziójának** kapcsolata. Korábbi adatokkal összhangban a **HFE mutáció fokozott inflammációval és előrehaladottabb fibrosissal volt kapcsolatban**<sup>143</sup>.

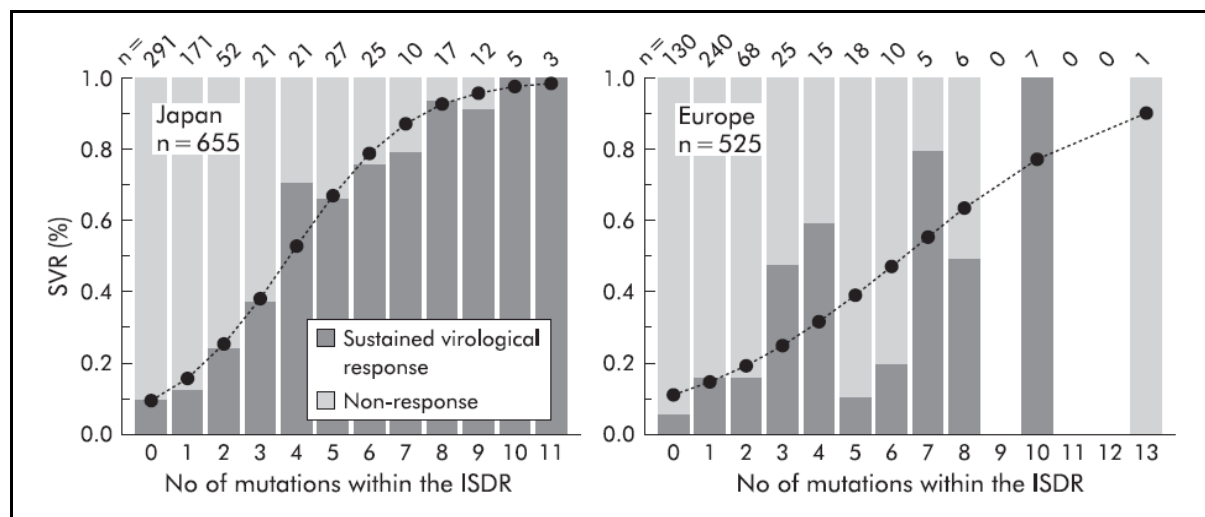
A **HCV strukturális biológiáját** foglalta össze *Penin és mtsai*<sup>144\*</sup>. Számos szerző foglalkozott a **krónikus hepatitis C (CHC) fertőzés kimenetelét befolyásoló host tényezőkkel**. Egy angol<sup>145</sup> munkacsoport a **INF-g** ill. az **IL-10** promoter polimorfizmus szerepét vizsgálta. Nem találtak kapcsolatot az inflammáció, ill. fibrosis súlyossága és a fenti gének polimorfizmusa között.

Spanyol szerzők<sup>146</sup> 242 CHC-s betegben vizsgálta meg a macrophag funkcióban és chemochin expresszióban fontos **SLC11A1** és a fibrosis kapcsolatát. A gén **2/2 genotípusa a fibrosissal szemben protektívnek** bizonyult (OR: 1/8,85) azonos betegség fennállás ellenére. Igaz ugyan, hogy a többi genotípussal kb. 4x magasabb vírusszám járt együtt (és ebben a felosztásban a genotípus megoszlást sem említik a szerzők), ami a különbséget részben szintén magyarázhatja- referáló megjegyzése.

A hepatocarcinogenezissel kapcsolatos megfigyelés, hogy *Machida és mtsai*<sup>147</sup> eredményei szerint az akut és krónikus **hepatitis C vírus** fertőzés **5-10x-esére fokozza a mutációk gyakoriságát az Ig nehéz lánc, a BCL-6, a p53, és a b-catenin génekben, direkt onkogén hatást fejt ki.**

Ír szerzők<sup>148</sup> a **spontán HCV clearance** (n=86) host genetikai tényezőit vizsgálták. Eredményeik alapján gyakoribb volt a **HLA I osztályú A\*03, B\*27 és Cw\*01** a spontán clearance-t mutató betegekben (39.5%, 14%, és 9.3% vs. 19.1%, 2.1%, és 1.4%), míg a **HLA II A\*03, DRB1\*0101 vagy \*0401-et** hordozták a spontán clearancet mutató egyének több, mint 75%-ban. Ezzel szemben a krónikus fertőzés (n=146) esetén ez a haplotípus csak 37%-ban volt megfigyelhető.

Az **interferon (INF) ill. INF és ribavirin** kezelések eredményességét értékelték újra német szerzők<sup>149</sup> **1b HCV genotípus** esetén. Eredményei alapján a vizsgált 1230 esetben, mind japán, mind európai betegekben **kedvezőbb volt a terápia hosszútávú eredménye 1b genotípus esetén is, amennyiben az NS5A gén interferon szenzitivitást meghatározó régiójában (ISDR) mutáció(k) fordult elő.**



4. ábra SVR (tartós vírusválasz) kapcsolata az NS5A ISDR régióban észlelt mutációk számával INF / INF és ribavirin kezelés során

Az **IL12B 3'UTR 1188C** allélja szintén **befolyásolta** a magas viraemiával járó, HCV 1b fertőzött betegekben a **tartós vírusválasz** kialakulásának gyakoriságát (SVR<sub>AA</sub>: 25,3% vs. SVR<sub>AC</sub>:46% vs. SVR<sub>CC</sub>: 54,5%)<sup>150</sup>.

Az elmúlt évben beszámoltunk az **RNS interferencia** lehetséges felhasználásáról a **HCV fertőzés terápiájában**. 2004-ben több összefoglaló közlemény<sup>151\*,152\*</sup> foglalkozott a kérdés gyakorlati felhasználásának lehetőségével. Német szerzők<sup>153</sup> arról számoltak be, hogy **endoribonukleázzal előkészített a HCV számos régióját egyszerre blokkoló interferáló RNS-ekkel (esiRNS)** a vírusreplikáció 90-99%-ban blokkolható volt. Hasonló mértékben volt sikeres (leginkább a 4. domain-t célzó) fix shRNS interferencia, és egy japán közlés<sup>154</sup> szerint az **NS3-1** és **NS5B** ellen célzott siRNS is.

Kísérletes modellben<sup>155</sup> a vírus replikációja során fontos szerepet betöltő **internal ribosome entry site (IRES)-t gátló RNS** segítségével az IRES mediálta replikonok képződését dóziszfüggően 50-90%-kal csökkentette.

Amerikai szerzők<sup>156</sup> a **HBV** fertőzés krónikussá válásáért felelős replikatív **cccDNS** szintjének csökkenését (0,8log/48 hét) mutatták ki krónikus HBV fertőzöttekben adefovir dipoxivil terápia során.

Érdeemes megemlíteni kínai szerzők<sup>157</sup> munkáját. Krónikus HBV fertőzés host genetikai hátterét, illetve az anya-gyermek transzmisszió kapcsolatát vizsgálták genetikai tényezőkkel. 2025 **HBV** hepatitiszes betegben az ösztrogén receptor-a (**ESR1**) **29TTgenotípusa** a **fertőzés fokozott esélyével** járt együtt (OR:1,41), ugyanígy a 29T allél fokozott átörökítése volt kimutatható transzmissziós disequilibrium teszt segítségével a HBV vírust születéskor átadó gyermek-anya viszonylatában.

Vektor alapú **RNS interferencia** felhasználásával a **HBV** fertőzés is sikeresen kontrollálható volt<sup>158</sup>.

*Donaldson*<sup>159</sup> kitűnő összefoglalóban foglalkozott az **autoimmun májbetegségek, hepatitis (AIH)** genetikai hátterével.

Amerikai szerzők<sup>160</sup> a **primer biliaris cirrhosis (PBC)** genetikai hátterét vizsgálták. Egypetéjű ikerben kiemelkedően magas konkordanciát észleltek (1400 betegben, 16 ikerpár) a 8 egypetéjű ikerpárból 5 esetben (0,63), míg a 8 dizigóta ikerpár egyikében sem.

Szintén nem új elképzelés, hogy a PBC végül is fertőzések eredetű. Amerikai szerzők<sup>161</sup> az elmúlt évben az MMTV-vel és a human brest-cancer derived retrovirus sequences-vel nagyfokú homológiát mutató **human betaretrovirális genomot izoláltak PBC-s betegekben.**

*Lakatos és mtsai*<sup>162</sup> szintén a **PBC** genetikai hátterét vizsgálták. A betegekben ritkábbnak találták a **COLIA1** sp1 „s” allélt, míg az osteoporosis kialakulásával ugyanebben a tanulmányban az IGF-I VNTR polimorfizmusa mutatott kapcsolatot. Svájci adatok<sup>163</sup> alapján a **BSEP és MDR3** gének szekvencia variációi szintén **nem játszanak szerepet PBC-ben illetve PSC-ben.**

A **Wilson betegség** genetikai hátterét vizsgálták holland szerzők<sup>164</sup>, saját adataikon túl az irodalomban közölt eseteket is értékelték, mind a génmutációk gyakorisága, mind genotípus-fenotípus asszociációk vonatkozásában. Hollandiában a **H1069Q** mutáció a betegek 42,8%-ában (30/70) volt megfigyelhető, a mutáció gyakrabban volt jelen **neurológiai** manifesztáció esetén ill. **későbbi életkorban** (homozigóta: 20,9 vs. nem hordozó: 12,6) jelentkeztek a tünetek a mutáció jelenléte esetén. Az irodalomban közölt 577 beteg kiértékelése során a H1069Q mutáció esetén a neurológiai manifesztáció esélye (OR) 2,31-3,5x-ös volt. Magyar adatokat 2002-ben *Firneisz és mtsai* és 2003 végén *Folhoffer és mtsai* közöltek a betegek 65-70%-ában található meg a H1069Q mutáció, ezért gyanú esetén ma Magyarországon a nagyszámú mutáció (>200) ellenére genetikai tesztelés javasolt.

Norvég kutatók<sup>165</sup> adatai alapján a matrix metalloproteázok (**MMP**) egyes polimorfizmusai kapcsolatba hozhatók az **UC-PSC**-vel ill. a **cholangiocarcinoma** fokozott esélyével. 165 PSC-s betegek vizsgáltak egyidejű IBD 77%-ban volt jelen. Az MMP3 5A allél korábbi adatokkal szemben nem a PSC-vel mutatott kapcsolatot, az UC-PSC-s betegekben (60% vs. PSC UC nélkül: 45%) volt gyakoribb, míg a cholangiocarcinomás betegekben kivétel nélkül az MMP-1 1G allél volt jelen, szemben a nem tumoros betegekben megfigyelt 72%-os előfordulással.

*Jewell* munkacsoportja<sup>166</sup> ugyanakkor arról számolt be, hogy az **ICAM K469E EE** genotípusa **ritkábban** fordul elő **PSC-s** betegekben (12/104: 12% vs. kontroll 51/213, OR: 0,41).

Nemzetközi munkacsoport<sup>167\*</sup> klinikailag diagnosztizált 180 **PFIC**-es és **BRIC**-es családban vizsgálták az **ATP8B1** mutációinak gyakoriságát. Összesen **57 különböző mutációról** számoltak be, amelyek nagyobbik része csupán 1-1 betegben-családban volt megtalálható. A **BRIC fenotípussal inkább a missense** mutációk mutattak kapcsolatot (58% vs. 38%), míg a **PFIC**-ben gyakoribb volt a **non-sense, frameshift és a nagy deletio**-val járó mutációk aránya (41% vs. 16%).

Holland szerzők<sup>168</sup> a progresszív familiaris intrahepatikus cholestasishoz (**PFIC**) hasonlóan hereditér, de benignus intrahepatikus cholestasissal járó kórkép (**BRIC**) genetikai hátterét kutatták. Az **ABCB11** (a BSEP proteint kódolja) gén mutációját a vizsgált 20 családból 8-ban (összesen 11 betegben) tudták kimutatni. Ez alapján a szerzők a PFIC-hez hasonlóan a BRIC felosztását javasolják a genetikai háttér alapján: BRIC1, az ATP8B1 és BRIC2 az ABCB11 mutációval járó forma esetén.

A klinikai vizsgálatok között továbbra is jelentős számú közlemény foglalkozik a nem alkoholos steatohepatitis (**NASH**) patogenezisével, klinikai jellegzetességeivel és kezelési lehetőségeivel. *Namikawa és mtsai*<sup>169</sup> 63 NASH-es és 150 kontroll személyben vizsgálták meg a triglicerid apoB-be való integrációjáért felelős **mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) gén G493T és a mangán szuperoxid dizmutáz (MnSOD) T1183C**

polimorfizmusát. A csökkent transzkripcióval járó MTP gén 493G allélja (91,3% vs. 76,3%, OR: 3,24) és GG (82,5% vs. 60,7%, OR: 3,06) genotípusa gyakoribb volt NASH-ben, szövettanilag súlyosabb steatosissal járt együtt, míg MnSOD TT genotípusa szintén gyakoribb volt a betegekben (84,1% vs. 68%).

Az elképzelések szerint a PPARa központi szerepet tölt be a NASH patogenezisében. Ip és mtsai<sup>170</sup> adatai szerint a Wy14,643 **PPARa agonistával** gátolni lehetett a VCAM, TIMP1-2, MMP-k és COLIA1A1 expressziót, **vissza lehetett fordítani a fibrosist NASH állatmodellben**. Ugyanígy sikeresen gátolta a stellata sejtek aktivációját és a fibrosist **proteináz-aktivált receptor1 (PAR1) antagonistá** kísérletes cirrhosis modellben<sup>171</sup>.

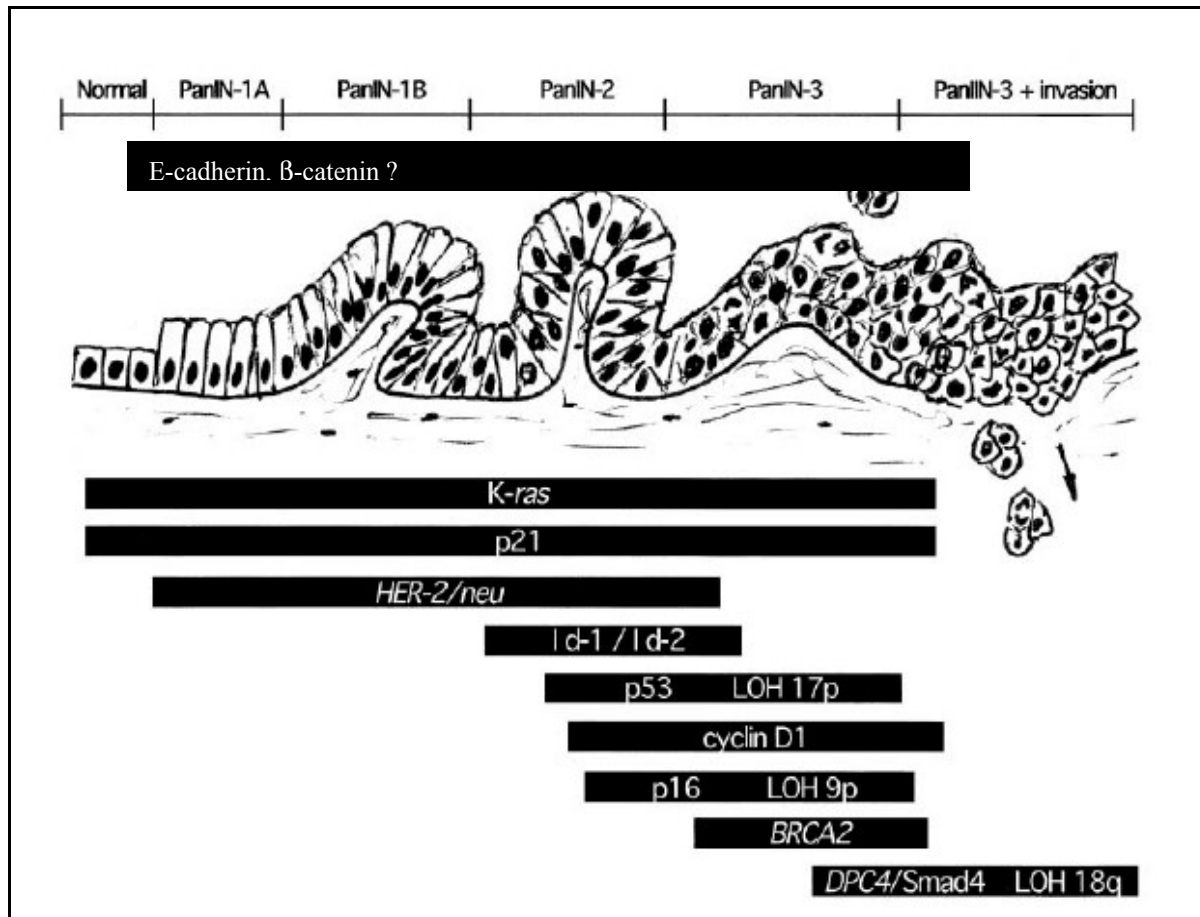
Spanyol szerzők<sup>172</sup> 264 beteg vizsgálata során **nem találtak kapcsolatot az alkoholizmus, a májbetegség súlyossága, illetve az ADH2, ADH3, CYP450P2E1 (PstI és DraI) illetve az ALDH2 polimorfizmusai között**.

Az **örökletes májbetegségek génterápiája során hosszútávú kiegyensúlyozott génexpresszióra van szükség**, a retrovírus vektorral bejuttatott génrészletekkel szemben azonban immunválasz alakul ki. Francia szerzők<sup>173</sup> **adenovírus mediálta CTLA4Ig és LF15-0195 segítségével a szervezet toleranciáját sikeresen növelték meg** állatkísérletben.

## Pancreas

Amerikai szerzők<sup>174</sup> **pancreas adenocarcinomákban** és prekursor léziókban (pancreas intraepithelialis neoplasia –**PanIN**) vizsgálták a sejtosztódási faktorok szignáljában kulcsszerepet játszó **AIB1** (amplified in breast cancer1) szerepét. Mind pancreas adenocarcinomákban (n=78), mind PanIN léziókban (n=93) az esetek több mint kétharmadában magas expresszió volt kimutatható. A szerzők megállapítása szerint az AIB1 fontos szerepet játszhat a carcinogenezis iniciációjában.

A korábbi tanulmányokban megfigyelt expresszió csökkenéssel szemben, *Al-Aynati*<sup>175</sup> és mtsai szintén PanIN-okban és pancreas adenocarcinomában az **E-cadherin** overexpresszióját (citoplazmatikus expresszió normális ductus: 0%, PanIN 50-60%, ACC: 40-45%) és a **β-catenin** (normális ductus: 0%, PanIN 14%, ACC: 31%) aberráns expressziót figyelte meg. A citoplazmatikus overexpresszió mellett, a membrán expresszió csökkenése volt megfigyelhető, mind PanIN-ban, mind a tumoros esetekben, ezzel párhuzamosan a b-catenin nukleáris lokalizációja is megváltozott. Mindezek alapján felmerül a wnt/b-catenin út lehetséges szerepe a pancreas carcinoma patogenezisében.



5. ábra A pancreas adenocarcinoma molekuláris patogenezise a mai ismereteink szerint

Amerikai kutatók<sup>176</sup> a **kromoszóma** eltérések gyakoriságát vizsgálták a teljes genomot felölelő 386 mikroszatellita marker segítségével. A korábban is ismert 9p, 17p és 18q gyakori elvesztése mellett (>60%, itt helyezkednek el a tumor szupresszor CDKN2a, TP53 és MADH4) gyakori volt a hiba a 3p, 6q, 8p, 17q, 18p, 21q és a 22q-n (40–60%). 11 további loss of heterozygosity hot spot-ot mutattak ki: 3p, 4q, 5q, 6q, 8p, 12q, 14q, 21q, 22q, és az X kromoszomán.

Szintén amerikai kutatók<sup>177</sup> génchip segítségével vizsgálták az **intraductalis papilláris mucinosus carcinomák (IPMN)** genetikai jellegzetességeit. A vizsgált 13.000 gén közül 673 gén expressziójában észleltek legalább 5x-ös változást. Az invazív és nem-invazív carcinomák között is számos gén expressziója különbözött, melyek közül a korábban pancreas adenocarcinomákban is overexpressziót mutató claudin4, CXCR4 és S100A4 expresszió megváltozását immunhisztokémiai módszerekkel is igazolni tudták.

A hMLH1 és hMSH2 expressziót vizsgálták IPMN-ben francia szerzők<sup>178</sup>. Megállapításaik szerint az **IPMN patogenezisében a MMR gének inaktivációja nem játszik lényeges szerepet**, igaz ugyan, hogy a rákok nagyobbik részében „diszplastikus” mintázatú expressziót észleltek.

Jones és mtsai<sup>179</sup> a matrix metalloproteázok (MMP) és inhibitorok (TIMP) szerepét vizsgálta pancreas adenocarcinomákban. Az MMP7, -8, -9, -11 és a TIMP-3 expressziója emelkedett a vizsgált 75 mintában. Az **MMP-7** expressziója rosszabb prognózissal, míg az **MMP-11** a nyirokcsomó statussal mutatott kapcsolatot.

Japán szerzők<sup>180</sup> a **pancreas nedvben** vizsgálták a **p53 és K-ras mutációk** gyakoriságát. Tumoros betegek nagy százalékában tudtak kimutatni mutációkat (p53: 11/21, 52,4% illetve K-ras 17/21, 81%).

*Yoshida és mtsai*<sup>181\*</sup> a **pancreas adenocarcinoma** kezelésében kipróbált **génterápiás** eljárásokat ismertette részletes összeoglalójában. *Noro és mtsai*<sup>182</sup> **adeno-asszociált vírus mediálta endostatin** terápiával próbálkoztak pancreas carcinoma xenograft állatmodellben. A kísérletes kezeléssel a tumor növekedés és metastasisok képződése gátolható volt.

Amerikai szerzők<sup>183</sup> **NF-kB ellenes IκBαM** terápiával sikeresen gátolták a tumornövekedést és metastatizálást elsősorban az érnövekedés gátlásának köszönhetően. A túlélésről sajnos ez a cikk sem nyilatkozik. Német szerzők<sup>184</sup> a **p53 ellen adott modifikált oligodeoxinukleotid terápiával** sikeresen gátolta a tumornövekedést (kb. 50%-kal) pancreas adenocarcinoma xenograft állatmodellben.

Japán szerzők<sup>185</sup> **onkolitikus adenovírus** terápia korábbinál sikeresebb alkalmazásáról számoltak be állatkísérletben. Szintén sikeresen gátolta a tumor xenograftok növekedésének ütemét és fokozta az apoptózist kombinált **TRAIL** és a fehérje szintézis gátló **genistein** együttes alkalmazása<sup>186</sup>.

## Nem tumoros betegségek

Indiai szerzők<sup>187</sup> a korábban már több alkalommal vizsgált **kationos tripszinogén gén (PRSS1)**, a **szekretoros tripszin inhibitor (SPINK1)**: szerin proteáz inhibitor Kazal 1) szerepét vizsgálták 120 idiopathias, 41 alkoholos és 37 hereditar pancreatitis betegnél. A korábban hereditar pancreatitis betegeknél 20-50%-ában kimutatott PRSS1 mutáció egyetlen betegnél sem volt kimutatható, ezzel szemben a **SPINK1 N34S** mutáció a **hereditar** betegek 73%-ában, az **alkoholos** eredetű **pancreatitis** betegeknél 26,8%-ában, míg az **idiopathias**nak tartott esetek 32,5%-ában fordultak elő. A klinikai fenotípussal (pl. életkor, diabetes gyakorisága, súlyosság) azonban nem volt kimutatható kapcsolat.

Amerikai szerzők<sup>188</sup> arról számoltak be, hogy oligonukleotid insertióval sikeresen **visszaállították az egészséges fenotípust** a **Δ508 CFTR** mutációt hordozó sejtvonalban.

## Felhasznált irodalom

\*fontos közlemény

- <sup>1</sup>\* HI Wu, JA Brown, MJ Dorie, és mtsai. Genome-Wide Identification of Genes Conferring Resistance to the Anticancer Agents Cisplatin, Oxaliplatin, and Mitomycin C. *Cancer Res* 2004;64:3940-3948.
- <sup>2</sup> PA Clarke, R te Poele, P Workman. Gene expression microarray technologies in the development of new therapeutic agents. *Eur J Cancer* 2004;40:2560-2591.
- <sup>3</sup>\* S Gupta, RA Schoer, JE Egan, és mtsai. Inducible, reversible, and stable RNA interference in mammalian cells. *PNAS* 2004;101:1927-1932.
- <sup>4</sup> RK Dawe. RNA interference on chromosomes. *Nat Genet* 2004;36:1141-42.
- <sup>5</sup>\* DT McManus, A Olaru, SJ Meltzer. Biomarkers of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett's Esophagus. *Cancer Res* 2004;64:1561-1569.
- <sup>6</sup> Fang M, Lew E, Klein M, és mtsai. DNA abnormalities as marker of risk for progression of Barrett's esophagus to Barrett adenocarcinoma: image cytometric DNA analysis in formalin-fixed tissues. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1887-1894
- <sup>7</sup> A WALCH, K SPECHT, H BRASELMANN, H STEIN, JR SIEWERT, U HOPT, H HOFER, M WERNER. COAMPLIFICATION AND COEXPRESSION OF GRB7 AND ERBB2 IS FOUND IN HIGH GRADE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND IN INVASIVE BARRETT'S CARCINOMA. *Int J Cancer* 2004;112:747-753.
- <sup>8</sup> K Dvorakova, CM Payne, L Ramsey, H Holubec, R Sampliner, J Dominguez, B Dvorak, H Bernstein, C Bernstein, A Prasad, R Fass, H Cui, H Garewal. Increased Expression and Secretion of Interleukin-6 in Patients with Barrett's Esophagus. *Clin Cancer Res* 2004;10:2020-2028.
- <sup>9</sup> Chang Y, Gong J, Liu B, Zhang J, Dai F. Gene expression profiling in Barrett's esophagus and cardia intestinal metaplasia: A comparative analysis using cDNA microarray. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3194-3196.
- <sup>10</sup> E Tamoto, M Tada, K Murakawa, és mtsai. Gene-Expression Profile Changes Correlated with Tumor Progression and Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10: 3629-3638.
- <sup>11</sup> HP Yu, XL Wang, X Sun, és mtsai. Polymorphisms in the DNA repair gene *XPD* and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;154:10-15.
- <sup>12</sup> H TAKEUCHI, S OZAWA, CH SHIH, és mtsai. LOSS OF *p16INK4a* EXPRESSION IS ASSOCIATED WITH VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EXPRESSION IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS. *Int J Cancer* 2004;109:483-490.
- <sup>13</sup> H KUMIMOTO, Y YAMANE, Y NISHIMOTO, és mtsai. FREQUENT SOMATIC MUTATIONS OF MITOCHONDRIAL DNA IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA. *Int J Cancer* 2004;108:228-231.
- <sup>14</sup> J Davydova, LP Le, T Gavrikova, és mtsai. Infectivity-Enhanced Cyclooxygenase-2-Based Conditionally Replicative Adenoviruses for Esophageal Adenocarcinoma Treatment. *Cancer Res* 2004;64: 4319-4324.
- <sup>15</sup> MA SHAMMAS, H KOLEY, DG BEER, és mtsai. Growth Arrest, Apoptosis, and Telomere Shortening of Barrett's-Associated Adenocarcinoma Cells by a Telomerase Inhibitor. *Gastroenterology* 2004;126: 1337-1346.
- <sup>16</sup> DMM QUEIROZ, JB GUERRA, GA ROCHA, és mtsai. *IL1B* and *IL1RN* Polymorphic Genes and *Helicobacter pylori cagA* Strains Decrease the Risk of Reflux Esophagitis. *Gastroenterology* 2004;127:73-79.
- <sup>17</sup> Isomoto H, Saenko VA, Kanazawa Y, és mtsai. Enhanced expression of interleukin-8 and activation of NF-κB in endoscopy negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:589-597.
- <sup>18</sup>\* Naohide Oue, Yoichi Hamai, Yoshitsugu Mitani, Shunji Matsumura, Yasuhiro Oshimo, Phyu Phyu Aung, Kazuya Kuraoka, Hirofumi Nakayama, and Wataru Yasui. Gene Expression Profile of Gastric Carcinoma: Identification of Genes and Tags Potentially Involved in Invasion, Metastasis, and Carcinogenesis by Serial Analysis of Gene Expression. *Cancer Res* 64: 2397-2405.
- <sup>19</sup> H GEDDERT, S KIEL, E ISKENDER, AR FLORL, T KRIEG, S VOSSEN, HE GABBERT, M SARBIA, CORRELATION OF hMLH1 AND HPP1 HYPERMETHYLATION IN GASTRIC, BUT NOT IN ESOPHAGEAL AND CARDIAC ADENOCARCINOMA. *Int J Cancer* 2004;110, 208-211
- <sup>20</sup> G Clement, FT Bosman, C Fontollet, és mtsai. Monoallelic Methylation of the *APC* Promoter Is Altered in Normal Gastric Mucosa Associated with Neoplastic Lesions. *Cancer Res* 2004;64: 6867-6873.
- <sup>21</sup> Y Shimada, S Yamasaki, Y Hashimoto, T Ito, JKT Soma, Y Ino, Y Nakanishi, M Sakamoto, S Hirohashi, M Imamura. Clinical Significance of Dysadherin Expression in Gastric Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2818-23.
- <sup>22</sup> E Miotto, S Sabbioni, A Veronese és mtsai. Frequent Aberrant Methylation of the *CDH4* Gene Promoter in Human Colorectal and Gastric Cancer. *Cancer Res* 2004;64: 8156-8159.
- <sup>23</sup> Y Sun, D Deng, WC You és mtsai. Methylation of *p16* CpG Islands Associated with Malignant Transformation of Gastric Dysplasia in a Population-Based Study. *Clin Cancer Res* 2004;10:5087-5093.
- <sup>24</sup> MS WU, LT CHEN, CT SHUN és mtsai. PROMOTER POLYMORPHISMS OF TUMOR NECROSIS FACTOR-α ARE ASSOCIATED WITH RISK OF GASTRIC MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA. *Int J Cancer* 2004;110:695-700.
- <sup>25</sup> T Kondo, N Oue, K Yoshida, és mtsai. Expression of *POT1* is Associated with Tumor Stage and Telomere Length in Gastric Carcinoma. *Cancer Res* 2004; 64: 523-529.



- <sup>26</sup> Ryungsa Kim, Manabu Emi, Kazuaki Tanabe, T Toge. Preclinical Evaluation of Antisense *bcl-2* as a Chemosensitizer for Patients with Gastric Carcinoma. *Cancer* 2004;101:2177-2186.
- <sup>27</sup> XH Jiang, SP Tu, JT Cui, és mtsai. Antisense Targeting Protein Kinase C  $\alpha$  and  $\beta$ 1 Inhibits Gastric Carcinogenesis. *Cancer Res* 2004;64:5787-5794.
- <sup>28</sup> Yang JH, Zhang YC, Qian HQ. Survivin antisense oligodeoxynucleotide inhibits growth of gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2004;10:1121-1124.
- <sup>29</sup> K Ueda, M Iwahashi, I Matsuura, M Nakamori, M Nakamura, T Ojima, T Naka, K Ishida, K Matsumoto, T Nakamura, H Yamaue. Adenoviral-mediated Gene transduction of the hepatocyte growth factor (HGF) antagonist, NK4, suppresses peritoneal metastases of gastric cancer in nude mice. *Eur J Cancer* 2004;40:2135-2142.
- <sup>30</sup> Y Tsunemitsu, S Kagawa, N Tokunaga, és mtsai. Molecular therapy for peritoneal dissemination of xenotransplanted human MKN-45 gastric cancer cells with adenovirus mediated Bax gene transfer. *Gut* 2004;53: 554-560.
- <sup>31\*</sup> HC Kang, IJ Kim, JH Park, és mtsai. Identification of Genes with Differential Expression in Acquired Drug-Resistant Gastric Cancer Cells Using High-Density Oligonucleotide Microarrays. *Clin Cancer Res* 2004;10:272-284.
- <sup>32</sup> G HOLTSMANN, W SIFFERT, S HAAG, és mtsai. G-Protein  $\beta$ 3 Subunit 825 CC Genotype Is Associated With Unexplained (Functional) Dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 126: 971-979.
- <sup>33</sup> MJ van Belzen, MM Vrolijk, JWR Meijer és mtsai. A genomwide screen in a four-generation Dutch family with celiac disease: evidence for linkage to chromosomes 6 and 9. *Am J Gastroenterol* 2004;99:466-471.
- <sup>34</sup> S Gonzalez, L Rodrigo, A Lopez-Vasquez, és mtsai. Association of MCH class I related gene B (MICB) to celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:676-680.
- <sup>35</sup> B Diosdado, M C Wapenaar, L Franke, és mtsai. A microarray screen for novel candidate genes in coeliac disease pathogenesis. *Gut* 2004;53:944-951.
- <sup>36</sup> Van Belzen MJ, Mulder CJJ, Zherankova A és mtsai. *CTLA4+49*  $\Delta$ G and CT60 polymorphisms in Dutch coeliac disease patients. *Eur J Hum Genet* 2004;12:782-785.
- <sup>37\*</sup> S KANAOKA, KI YOSHIDA, N MIURA, és mtsai. Potential Usefulness of Detecting Cyclooxygenase 2 Messenger RNA in Feces for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2004;127:422-427.
- <sup>38</sup> K SONG, AM FENDRICK, U LADABAUM. Fecal DNA Testing Compared With Conventional Colorectal Cancer Screening Methods: A Decision Analysis. *Gastroenterology* 2004;126: 1270-1279.
- <sup>39\*</sup> TF Imperiale, DF Ransohoff, SH Itzkowitz, és mtsai. Fecal DNA versus Fecal Occult Blood for Colorectal-Cancer Screening in an Average-Risk Population. *NEJM* 2004;351:2704-2714.
- <sup>40</sup> SCC Wong, SFE Lo, MT Cheung, KOE Ng, CW Tse, BSP Lai, KC Lee, I YMD Lo. Quantification of Plasma  $\beta$ -Catenin mRNA in Colorectal Cancer and Adenoma Patients. *Clin Cancer Res* 2004;10: 1613-1617.
- <sup>41</sup> E ROSIVATZ, I BECKER, M BAMBA, C SCHOTT, J DIEBOLD, D MAYR, H HOFER, KF BECKER. NEOEXPRESSION OF N-CADHERIN IN E-CADHERIN POSITIVE COLON CANCERS. *Int J Cancer* 2004;111: 711-719.
- <sup>42</sup> A NOBUOKA, T TAKAYAMA, K MIYANISHI, és mtsai. Glutathione-S-Transferase P1-1 Protects Aberrant Crypt Foci From Apoptosis Induced by Deoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2004;127:428-443.
- <sup>43\*</sup> PR Nambiar, M Nakanishi, R Gupta, E Cheung, A Firouzi, XJ Ma, C Flynn, M Dong, K Guda, J Levine, R Raja, L Achenie, DW Rosenberg. Genetic signatures of High- and Low-Risk Aberrant Crypt Foci in a Mouse Model of Sporadic Colon Cancer. *Cancer Res* 2004;64: 6394-6401.
- <sup>44</sup> Lakatos PL, Halász J, Keresztes K, Fuszek P, Jäckel M, Poros A, Morvay K, Lakatos L. A familiaris adenomatous polyposis (FAP)-ról egy eset kapcsán. *Orvosi Hetilap* 2004;145:813-817.
- <sup>45</sup> T VENESIO, S MOLATORE, F CATTANEO, és mtsai. High Frequency of *MYH* Gene Mutations in a Subset of Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology* 2004;126:1681-1685.
- <sup>46</sup> C FLEISCHMANN, J PETO, J CHEADLE, B SHAH, J SAMPSON, RS HOULSTON. COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE CONTRIBUTION OF GERMLINE *MYH* VARIATION TO EARLY-ONSET COLORECTAL CANCER. *Int J Cancer* 2004;109:554-558.
- <sup>47\*</sup> V GISMONDI, M META, L BONELLI, P RADICE, P SALA, L BERTARIO, A VIEL, M FORNASARIG, A ARRIGONI, M GENTILE, M PONZ DE LEON, L ANSEMI, C MARENI, P BRUZZI, L VARESCO. PREVALENCE OF THE Y165C, G382D AND 1395delGGA GERMLINE MUTATIONS OF THE *MYH* GENE IN ITALIAN PATIENTS WITH ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI AND COLORECTAL ADENOMAS. *Int J Cancer* 2004;109: 680-684.
- <sup>48\*</sup> L WANG, LM BAUDHUIN, LA BOARDMAN, és mtsai. *MYH* Mutations in Patients With Attenuated and Classic Polyposis and With Young-Onset Colorectal Cancer Without Polyps. *Gastroenterology* 2004;127:9-16.
- <sup>49</sup> MD Crabtree, C Fletcher, M Churchman, és mtsai. Analysis of candidate modifier loci for the severity of colonic familial adenomatous polyposis, with evidence for the importance of the N-acetyl transferases. *Gut* 2004;53:271-276.
- <sup>50</sup> L Bertario, A Russo, P Sala, és mtsai. *APC* Genotype Is Not a Prognostic Factor in Familial Adenomatous Polyposis Patients With Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1662-1669.

- <sup>51</sup> YMC HENDRIKS, A WAGNER, H MORREAU, és mtsai. Cancer Risk in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Due to *MSH6* Mutations: Impact on Counseling and Surveillance. *Gastroenterology* 2004; 127: 17-26.
- <sup>52\*</sup> AE DE JONG, H MORREAU, M VAN PUIJENBROEK, és mtsai. The Role of Mismatch Repair Gene Defects in the Development of Adenomas in Patients With HNPCC. *Gastroenterology* 2004;125:42-48.
- <sup>53</sup> JS Jones, X Chi, X Gu, és mtsai. *p53* Polymorphism and Age of Onset of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in a Caucasian Population. *Clin Cancer Res* 2004;10: 5845-5849.
- <sup>54</sup> AE de Jong, M van Puijebroek, Y Hendriks, és mtsai. Microsatellite Instability, Immunohistochemistry, and Additional PMS2 Staining in Suspected Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:972-980.
- <sup>55</sup> TL Chan, YW Chan, JWC Ho, és mtsai. *MSH2* c.1452-1455delAATG Is a Founder Mutation and an Important Cause of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in the Southern Chinese Population. *Am J Hum Genet* 2004; 74:1035-1042.
- <sup>56</sup> K CEDERQUIST, M EMANUELSSON, I GORANSSON, E HOLINSKI-FEDER, Y MULLER-KOCH, I GOLOVLEVA, H GRONBERG. MUTATION ANALYSIS OF THE *MLH1*, *MSH2* AND *MSH6* GENES IN PATIENTS WITH DOUBLE PRIMARY CANCERS OF THE COLORECTUM AND THE ENDOMETRIUM: A POPULATION-BASED STUDY IN NORTHERN SWEDEN. *Int J Cancer* 2004; 109: 370-376.
- <sup>57</sup> SM Lipkin, LS Rozek, G Rennert, és mtsai. The MLH1 D132H variant is associated with susceptibility to sporadic colorectal cancer. *Nat Genet* 2004;36:694-699.
- <sup>58\*</sup> M Keller, R Jost, M Kadmon, és mtsai. Acceptance of and Attitude Toward Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: A Comparison of Participants and Nonparticipants in Genetic Counseling. *Dis Colon Rectum* 2004;47:153-162.
- <sup>59</sup> W LIM, S OLSCHWANG, JJ KELLER, és mtsai. Relative Frequency and Morphology of Cancers in *STK11* Mutation Carriers. *Gastroenterology* 2004;126:1788-1794.
- <sup>60</sup> L UDD, P KATAJISTO, DJ ROSSI, és mtsai. Suppression of Peutz-Jeghers Polyposis by Inhibition of Cyclooxygenase-2. *Gastroenterology* 2004;127:1030-1037.
- <sup>61</sup> Le Meur N, Martin C, Saugier-veber P, és mtsai. Complete germline deletion of the *STK11* gene in a family with Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Hum Genet* 2004;12:415-418.
- <sup>62</sup> Fogt F, Brown CA, Badizadegan K, és mtsai. Low prevalence of loss of heterozygosity and SMAD4 mutations in sporadic and familial juvenile polyposis syndrome-associated juvenile polyps. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2025-31.
- <sup>63</sup> L Sarli, L Bottarelli, C Azzoni, N Campanini, G Di Cola, G Bader, D Iusco, C Salvemini, G Caruso, E Donadei, S Pizzi, T D'Adda, C Renato, L Roncoroni, C Bordi. Abnormal Fhit protein expression and high frequency of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2004;40: 1581-1588.
- <sup>64</sup> J Plaschke, S Kruger, B Jeske, F Theissig, FR Kreuz, S Pistorius, HD Saeger, I Iaccarino, G Marra, HK Schackert. Loss of MSH3 Protein Expression Is Frequent in MLH1-Deficient Colorectal Cancer and Is Associated with Disease Progression. *Cancer Res* 2004;64:864-870.
- <sup>65</sup> G Deng, IBell, S Crawley, J Gum, JP Terdiman, BA Allen, B Truta, MH Sleisenger, YS Kim. *BRAF* Mutation Is frequently Present in Sporadic Colorectal Cancer with Methylated hMLH1, But Not in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:191-195.
- <sup>66\*</sup> T Kambara, LA Simms, VLJ Whitehall, és mtsai. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004;53:1137-1144.
- <sup>67</sup> MM de Jonga, RMW Hofstrab, KA Kooi, és mtsai. No association between two *MLH3* variants (S845G and P844L) and colorectal cancer risk. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;152:70-71.
- <sup>68</sup> Y Mori, J Yin, F Sato, A Sterian, LA Simms, FM Selaru, K Schulmann, Y Xu, A Olaru, S Wang, E Deacu, JM Abraham, J Young, BA Leggett, SJ Meltzer. Identification of Genes Uniquely Involved in Frequent Microsatellite Instability Colon Carcinogenesis by Expression Profiling Combined with Epigenetic Scanning. *Cancer Res* 2004;64: 2434-2438.
- <sup>69</sup> A Goel, CN Arnold, D Niedzwiecki, JM Carethers, JM Dowell, L Wasserman, C Compton, RJ Mayer, MM Bertagnolli, CR Boland. Frequent Inactivation of PTEN by Promoter Hypermethylation in Microsatellite Instability-High Sporadic Colorectal Cancers. *Cancer Res* 2004;64: 3014-3021.
- <sup>70</sup> Y Parc, S Gueroult, N Mourra, és mtsai. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004;53:371-375.
- <sup>71</sup> SB Lim, SY Jeong, MR Lee. Prognostic significance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:533-537.
- <sup>72</sup> U Schiemann, Y Müller-Koch, M Gross, és mtsai. Extended Microsatellite Analysis in Microsatellite Stable, MSH2 and MLH1 Mutation-Negative HNPCC Patients: Genetic Reclassification and Correlation with Clinical Features. *Digestion* 2004;69:166-176.
- <sup>73</sup> AHC BAI, JHM TONG, KF TO, MWY CHAN, EPS MAN, KW LO, JFY LEE, JJY SUNG, WK LEUNG. PROMOTER HYPERMETHYLATION OF TUMOR-RELATED GENES IN THE PROGRESSION OF COLORECTAL NEOPLASIA. *Int J Cancer* 2004;112: 846-853.

- <sup>74</sup> NACS Wong, MP Britton, GS Choi, és mtsai. Loss of CDX1 expression in colorectal carcinoma: Promoter methylation, mutation, and loss of heterozygosity analyses of 37 cell lines. *PNAS* 2004; 101:574-579.
- <sup>75</sup> AH Ting, KW Jair, H Suzuki, és mtsai. CpG island hypermethylation is maintained in human colorectal cells after RNA-i mediated depletion of DNMT1. *Nat Genet* 2004;37:1-3.
- <sup>76</sup> OE Bechter, Y Zou, W Walker, WE Wright, JW Shay. Telomeric Recombination in Mismatch Repair Deficient Human Colon Cancer Cells after Telomerase Inhibition. *Cancer Res* 2004;64: 3444-3451.
- <sup>77</sup> Aust DE, Muders M, Kohler A, és mtsai. Prognostic relevance of 20q13 gains in sporadic colorectal cancers: a FISH analysis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:766-772.
- <sup>78</sup> G Kurzawski, J Suchy, J Kładny, Ewa Grabowska, M Mierzejewski, A Jakubowska, T Debniak, C Cybulski, E Kowalska, Z Szych, W Domagała, RJ Scott, J Lubinski. The *NOD2* 3020insC Mutation and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2004;64: 1604-1606.
- <sup>79</sup> P Alhopuro, T Ahvenainen, JP Mecklin, és mtsai. *NOD2* 3020insC Alone Is Not Sufficient for Colorectal Cancer Predisposition. *Cancer Res* 2004;64:7245-7247.
- <sup>80</sup> Fuszek P, Lakatos P, Tabak A, és mtsai. Relationship between serum calcium and CA 19-9 levels in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1890-1892.
- <sup>81</sup> JM FERRAZ, F ZINZINDOHOUE, T LECOMTE, és mtsai. IMPACT OF *GSTT1*, *GSTMI*, *GSTP1* AND *NAT2* GENOTYPES ON *KRAS2* AND *TP53* GENE MUTATIONS IN COLORECTAL CANCER. *Int J Cancer* 2004;110:183-187.
- <sup>82</sup> V ADLEFF, E HITRE, I KOVES, Z OROSZ, A HAJNAL, J KRALOVANSZKY. HETEROZYGOTE DEFICIENCY IN THYMIDYLATE SYNTHASE ENHANCER REGION POLYMORPHISM GENOTYPE DISTRIBUTION IN HUNGARIAN COLORECTAL CANCER PATIENTS. *Int J Cancer* 2004;108:852-856.
- <sup>83</sup> F De Vita, M Orditura, E Lieto, S Infusino, F Morgillo, E Martinelli, P Castellano, C Romano, F Ciardiello, G Catalano, C Pignatelli, G Galizia. Elevated Perioperative Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Colon Carcinoma. *Cancer* 2004;100: 270-278.
- <sup>84</sup> P Marzola, A Degrassi, L Calderan, P Farace, C Crescimanno, E Nicolato, A Giusti, E Pesenti, A Terron, A Sbarbati, T Abrams, L Murray, F Osculati. In Vivo Assessment of Antiangiogenic Activity of SU6668 in an Experimental Colon Carcinoma Model. *Clin Cancer Res* 2004;10: 739-750.
- <sup>85</sup> Guo J, Verma UN, Gaynor RB, és mtsai. Enhanced chemosensitivity to irinotecan by RNA interference-mediated down-regulation of the nuclear factor-kappaB p65 subunit. *Clin Cancer Res* 2004;10:3333-41.
- <sup>86</sup> A Mohr, G Henderson, L Dudus, és mtsai. AAV-encoded expression of TRAIL in experimental human colorectal cancer leads to tumor regression. *Gene Therapy* 2004;11:534-543.
- <sup>87</sup> Jiang YA, Luo HS, Fan LF, Jiang CQ, Chen WJ. Effect of antisense oligodeoxynucleotide of telomerase RNA on telomerase activity and cell apoptosis in human colon cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:443-445.
- <sup>88</sup> P Ryan, RG Kelly, G Lee, és mtsai. Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease – detection by Laser capture microdissection and PCR. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1539-1543.
- <sup>89\*</sup> T AHMAD, CP TAMBOLI, D JEWELL, JF COLOMBEL. Clinical Relevance of Advances in Genetics and Pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004;126: 1533-1549.
- <sup>90\*</sup> VD Peltekova, RF Wintle, LA Rubin és mtsai. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004;36:471-475.
- <sup>91</sup> Low JH, Williams FA, Yang X, és mtsai. Inflammatory Bowel Disease Is Linked to 19p13 and Associated with ICAM-1. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004;10:173-181.
- <sup>92</sup> Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, és mtsai. Genetic variation in *DLG5* is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36:476-480.
- <sup>93</sup> Barmada MM, Brant SR, Nicolae DL, és mtsai. A Genome Scan in 260 Inflammatory Bowel Disease-Affected Relative Pairs. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004;10:15-22.
- <sup>94\*</sup> Lakatos L, Lakatos PL, Willheim-Polli C, Reinisch W, Ferenci P, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Szalay F. *NOD2/CARD15* mutációk magyarországi Crohn betegekben. Genotípus-fenotípus vizsgálat. *Orvosi Hetilap* 2004;145:1403-11.
- <sup>95\*</sup> Newmann B, Silverberg MS, Gu X, és mtsai. *CARD15* and *HLA DRB1* alleles influence susceptibility and localization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:307-315.
- <sup>96</sup> Esters N, Pierik M, van Steen K és mtsai. Transmission of *CARD15* (*NOD2*) variants within families of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:299-305.
- <sup>97</sup> Heresbach D, Gicquel-Douabin V, Birebent B és mtsai. *NOD2/CARD15* gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:55-62.
- <sup>98</sup> Nunez C, Barreiro M, Dominguez-Munoz JE, és mtsai. *CARD15* mutation in patients with Crohn's disease in a homogenous Spanish population. *Am J Gastroenterol* 2004;99:450-456.
- <sup>99</sup> Vavassori P, Borgiani P, Biancone L, és mtsai. *CARD15* Mutation Analysis in an Italian Population: Leu1007fsinsC but Neither Arg702Trp nor Gly908Arg Mutations Are Associated with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004;10:116-121.

- <sup>100</sup> Karban A, Watermann M, Panhuysen CI, és mtsai. NOD2/CARD15 genotype and phenotype differences between Ashkenazi and Sephardic Jews with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1134-40.
- <sup>101</sup> T Tukel, A Shalata, D Present, és mtsai. Crohn Disease: Frequency and Nature of CARD15 Mutations in Ashkenazi and Sephardi/Oriental Jewish Families. *Am J Hum Genet* 2004;74: 623-636.
- <sup>102</sup> J Wehkamp, J Harder, M Weichenthal, és mtsai. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal a-defensin expression. *Gut* 2004;53:1658-1664.
- <sup>103</sup> D Franchimont, S Vermeire, H El Housni, és mtsai. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-992.
- <sup>104</sup> D RACHMILEWITZ, K KATAKURA, F KARMELI, és mtsai. Toll-Like Receptor 9 Signaling Mediates the Anti-inflammatory Effects of Probiotics in Murine Experimental Colitis. *Gastroenterology* 2004;126:520-528.
- <sup>105</sup> S Vermeire, P Rutgeerts, K Van Steen, és mtsai. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut* 2004;53:980-986.
- <sup>106</sup> HJ Kim, M Camilleri, PJ Carlson, és mtsai. Association of distinct  $\alpha 2$  adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004;53:829-837.
- <sup>107</sup> DF CALVISI, VM FACTOR, S LADU, és mtsai. Disruption of b-Catenin Pathway or Genomic Instability Define Two Distinct Categories of Liver Cancer in Transgenic Mice. *Gastroenterology* 2004;126:1374-1386.
- <sup>108</sup> N Harada, H Oshima, M Katoh. Hepatocarcinogenesis in Mice with b-Catenin and Ha-Ras Gene Mutations. *Cancer Res* 2004;64: 48-54.
- <sup>109</sup> MY Cha, CM Kim, YM Park, és mtsai. Hepatitis B Virus X Protein Is Essential for the Activation of Wnt/b-Catenin Signaling in Hepatoma Cells. *Hepatology* 2004;39:1683-93.
- <sup>110</sup> T Chiba, O Yokosuka, M Arai, és mtsai. Identification of genes up-regulated by histone deacetylase inhibition with cDNA microarray and exploration of epigenetic alterations on hepatoma cells. *J Hepatol* 2004;41:436-445.
- <sup>111</sup> A Lechel, MP Manns, KL Rudolph. Telomeres and telomerase: new targets for the treatment of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:491-497.
- <sup>112\*</sup> A Satyanarayana, MP Manns, KL Rudolph. Telomeres and Telomerase:a Dual Role in Hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2004;40:276-283.
- <sup>113</sup> RR Plentz, M Caselitz, JS Bleck, és mtsai. Hepatocellular Telomere Shortening Correlates With Chromosomal Instability and the Development of Human Hepatoma. *Hepatology* 2004;40:80-86.
- <sup>114</sup> Shao JY, Gao HY, Li YH, és mtsai. Quantitative detection of common deletion of mitochondrial DNA in hepatocellular carcinoma and hepatocellular nodular hyperplasia. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1560-1564.
- <sup>115\*</sup> Yutaka Midorikawa,1,3 Shuichi Tsutsumi,1 Kunihiro Nishimura, és mtsai. Distinct Chromosomal Bias of Gene Expression Signatures in the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res* 2004;64:7263-7270.
- <sup>116\*</sup> YS Jou, CS Lee, YH Chang és mtsai. Clustering of Minimal Deleted Regions Reveals Distinct Genetic Pathways of Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res* 2004;64: 3030-3036.
- <sup>117\*</sup> SY Neo, CK Leow, VB Vega, és mtsai. Identification of Discriminators of Hepatoma by Gene Expression Profiling Using a Minimal Dataset Approach. *Hepatology* 2004;39:944-953.
- <sup>118</sup> S Itoh, T Maeda, M Shimada és mtsai. Role of Expression of Focal Adhesion Kinase in Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:2812-2817.
- <sup>119</sup> RT Poon, KK Chung,, ST Cheung, és mtsai. Clinical Significance of Thrombospondin 1 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10: 4150-4157.
- <sup>120</sup> S Kremer-Tal, HL Reeves, G Narla, és mtsai. Frequent Inactivation of the Tumor Suppressor Kruppel-like Factor 6 (KLF6) in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1047-1052.
- <sup>121\*</sup> Y Kurokawa, R Matoba, I Takemasa, és mtsai. Molecular-based prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:284-291.
- <sup>122</sup> JM Llovet, E Wurmback. Gene expression profiles in hepatocellular carcinoma: not yet there. *J Hepatol* 2004;41:336-339.
- <sup>123</sup> Y Wang, N Kato, Y Hoshida, és mtsai. UDP-Glucuronosyltransferase 1A7 Genetic Polymorphisms Are Associated with Hepatocellular Carcinoma in Japanese Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Clin Cancer Res* 2004;10: 2441-2446.
- <sup>124</sup> Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, Cutufia MA, Fagoonee S, Silengo L, Rizzetto M, Ponzetto A. Helicobacter species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 598-601.
- <sup>125</sup> R Sato, C Maesawa, K Fujisawa, és mtsai. Prevention of critical telomere shortening by oestradiol in human normal hepatic cultured cells and carbon tetrachloride induced rat liver fibrosis. *Gut* 2004;53:1001-1009.
- <sup>126</sup> YI Yamashita, M Shimada, R Minagawa, és mtsai. Muscle-targeted interleukin-12 gene therapy of orthotopic hepatocellular carcinoma in mice using in vivo electrosonoporation. *Mol Cancer Ther* 2004;2004;3:1177-1182.

- <sup>127</sup> V Schmitz, L Wang, M Barajas, és mtsai. Treatment of colorectal and hepatocellular carcinomas by adenoviral mediated gene transfer of endostatin and angiostatin-like molecule in mice. *Gut* 2004;53:561-567.
- <sup>128</sup> Li PY, Lin JS, Feng ZH, és mtsai. Combined gene therapy of endostatin and interleukin 12 with polyvinylpyrrolidone induces a potent antitumor effect on hepatoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2195-2200.
- <sup>129</sup> A Salvi, B Arici, G De Petro, S Barlati. Small interfering RNA urokinase silencing inhibits invasion and migration of human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2004;3:671-678.
- <sup>130</sup> Liu SX, Sun WS, Cao Ylés mtsai. Antisense oligonucleotide targeting at the initiator of hTERT arrests growth of hepatoma cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10:366-370.
- <sup>131</sup> Irving J, Wang Z, Powell S, és mtsai. Conditionally replicative adenovirus driven by the human telomerase promoter provides broad-spectrum antitumor activity without liver toxicity. *Cancer Gene Therapy* 2004;11:174-185.
- <sup>132</sup> Z Pei, L Chu, W Zou, és mtsai. An Oncolytic Adenoviral Vector of Smac Increases Antitumor Activity of TRAIL Against HCC in Human Cells and in Mice. *Hepatology* 2004;39:1371-1381.
- <sup>133</sup> M Hopfner, AP Sutter, A Huether, és mtsai. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib ('Iressa') for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41 xx.
- <sup>134</sup> L Ge, Z Wang, M Wang, és mtsai. Involvement of c-Myc in growth inhibition of Hep 3B human hepatoma cells by a vitamin K analog. *J Hepatol* 2004;41:823-829.
- <sup>135\*</sup> A Pietrangelo. Hereditary hemochromatosis- A new look a tan old disease. *NEJM* 2004;350:2383-2397.
- <sup>136\*</sup> A Pietrangelo. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004;39:21-29.
- <sup>137\*</sup> KJH Robson, AT Merryweather-Clarke, E Cadet, és mtsai. Recent advances in understanding haemochromatosis: a transition state. *J Med Genet* 2004;41:721-730.
- <sup>138</sup> M DE GOBBI, S D'ANTICO, F CASTAGNO, és mtsia. Screening selected blood donors with biochemical iron overload for hemochromatosis: a regional experience. *Haematologica*2004;89:1161-1167.
- <sup>139\*</sup> G Papanikolau, ME Samuels, EH Ludwig, és mtsai. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1p-linked juvenile hemochromatosis . *Nat Genet* 2004;36:77-82.
- <sup>140</sup> M BENSALID, S FRUCHON, C MAZERES, és mtsai. Multigenic Control of Hepatic Iron Loading in a Murine Model of Hemochromatosis. *Gastroenterology* 2004;126:1400-1408.
- <sup>141</sup> E Nemeth, A Roetto, G Garozzo, és mtsai. HEPICIDIN IS DECREASED IN TFR2-HEMOCHROMATOSIS. *Blood* 2004, prepublished online October 14, 2004; DOI 10.1182/blood-2004-08-3042
- <sup>142</sup> Nagy Z, Koszo F, Par A, Emri G, Horkay I, Horanyi M, Karadi O, Rumi Jr., G, Morvay M, Varga V, Dobozy A, Mozsik G. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Int* 2004; 24: 16–20.
- <sup>143</sup> Geier A, Reugels M, Weiskirchen R, és mtsai. Common heterozygous hemochromatosis gene mutations are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2004; 24: 285–294.
- <sup>144\*</sup> F Penin, J Dubuisson, FA Rey, és mtsai. Structural Biology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2004;39:5-19.
- <sup>145</sup> Abbott WGH, Rigopoulou E, Haigh P, Cooksley H, Mullerova I, Novelli M, Winstanley A, Williams R, Naoumov NV. Single nucleotide polymorphisms in the interferon-g and interleukin-10 genes do not influence chronic hepatitis C severity or t-cell reactivity to hepatitis C virus. *Liver Int* 2004; 24: 90–97.
- <sup>146</sup> M Romero-Gomez, M A Montes-Cano, M A Otero-Fernandez, és mtsai. SLC11A1 promoter gene polymorphisms and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2004;53:446-450.
- <sup>147</sup> K Machida, KTN Cheng, VMH. Sung, és mtsai. Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: Enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *PNAS* 2004;101:4262-4267.
- <sup>148</sup> SM McKiernan, R Hagan, M Curry, és mtsai. Distinct MHC Class I and II Alleles Are Associated With Hepatitis C Viral Clearance, Originating From a Single Source. *Hepatology* 2004;40:108-114.
- <sup>149</sup> M Pascu, P Martus, M Hohne, és mtsai. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences. *Gut* 2004;53:1345-51.
- <sup>150</sup> T Mueller, A Mas-Marques, C Sarrazin, és mtsai. Influence of interleukin 12B (IL12B) polymorphisms on spontaneous and treatment-induced recovery from hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004;41:652-658.
- <sup>151\*</sup> G Randall, CM Rice. Interfering with hepatitis C virus RNA replication. *Virus Research* 2004;102:19-25.
- <sup>152\*</sup> Shlomai A, Shaul Y. RNA interference - small RNAs effectively fight viral hepatitis. *Liver Int* 2004;24:526-31.
- <sup>153</sup> J Kronke, R Kittler, F Buchholz, és mtsai. Alternative Approaches for Efficient Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by Small Interfering RNAs. *J Virol* 2004;78:3436-3446.
- <sup>154</sup> Y Takigawa, M Nagano-Fujii, L Deng, és mtsai. Suppression of hepatitis C virus replicon by RNA interference directed against the NS3 and NS5B regions of the viral genome. *Microbiol Immunol* 2004;48:591-598.
- <sup>155</sup> Liang XS, Lian JQ, Zhou YX, Wan MB. Inhibitor RNA blocks the protein translation mediated by hepatitis C virus internal ribosome entry site in vivo. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 664-667.
- <sup>156</sup> WERLE-LAPOSTOLLE, S BOWDEN, S LOCARNINI, és mtsai. Persistence of cccDNA During the Natural History of Chronic Hepatitis B and Decline During Adefovir Dipivoxil Therapy. *Gastroenterology* 2004;126: 1750-

1758.

<sup>157</sup> G Deng, G Zhou, Y Zhai, és mtsai. Association of Estrogen Receptor a Polymorphisms With Susceptibility to Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 2004;318-326.

<sup>158</sup> Zhang XN, Xiong W, Wang JD, és mtsai. siRNA-mediated inhibition of HBV replication and expression. *World J Gastroenterol* 2004;10:2967-2971.

<sup>159</sup> Donaldson PT. Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues. *J Hepatol* 2004;41:327-332.

<sup>160</sup> C SELMI, MJ MAYO, N BACH, és mtsai. Primary Biliary Cirrhosis in Monozygotic and Dizygotic Twins: Genetics, Epigenetics, and Environment. *Gastroenterology* 2004;127: 485-492.

<sup>161</sup> L Xu, M Sakalian, Z Shen, és mtsai. Cloning the Human Betaretrovirus Proviral Genome From Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:151-156.

<sup>162</sup> Lakatos PL, Bajnok E, Tornai I, Folhoffer A, Horvath A, Lakatos P, Habior A, Szalay F. Insulin-like growth factor I (IGF-I) gene microsatellite repeat and collagen type Ia1 Sp1 polymorphism (COLIA1) and bone disease in primary biliary cirrhosis (PBC). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:753-9.

<sup>163</sup> C Pauli-Magnus, R Kerb, K Fattinger, és mtsai. BSEP and MDR3 Haplotype Structure in Healthy Caucasians, Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2004;39:779-791.

<sup>164</sup> JM Stapelbroek, CW Bollen, JKP van Amstel, és mtsai. The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *J Hepatol* 2004;41:758-763.

<sup>165</sup> K Wiencke, AS Louka, A Spurkland, és mtsai. Association of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter polymorphisms with clinical subsets of Norwegian primary sclerosing cholangitis patients. *J Hepatol* 2004;41:209-214.

<sup>166</sup> X Yang, SN Cullen, JH Li, és mtsai. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1. *J Hepatol* 2004;41:375-379.

<sup>167\*</sup> LWJ Klomp, JC Vargas, SWC van Mil, és mtsai. Characterization of Mutations in *ATP8B1* associated With Hereditary Cholestasis. *Hepatology* 2004;40:27-38.

<sup>168</sup> SWC VAN MIL, W VAN DER WOERD, G VAN DER BRUGGE, és mtsai. Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis Type 2 Is Caused by Mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-384.

<sup>169</sup> C Namikawa, Z Shu-Ping, JR Vyselaar, és mtsai. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2004;41: 781-786.

<sup>170</sup> E Ip, G Farrell, P Hall, és mtsai. Administration of the Potent PPAR $\alpha$  Agonist, Wy-14,643, Reverses Nutritional Fibrosis and Steatohepatitis in Mice. *Hepatology* 2004;39:1286-1296.

<sup>171</sup> S Fiorucci, E Antonelli, E Distrutti, és mtsai. PAR1 Antagonism Protects Against Experimental Liver Fibrosis. Role of Proteinase Receptors in Stellate Cell Activation. *Hepatology* 2004;39:365-375.

<sup>172</sup> F Vidal, A Lorenzo, T Auguet, és mtsai Genetic polymorphisms of ADH2, ADH3, CYP4502E1 Dra-I and Pst-I, and ALDH2 in Spanish men: lack of association with alcoholism and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2004;41:744-750.

<sup>173</sup> J Puppi, C Guillonneau, V Pichard, és mtsai. Long term transgene expression by hepatocytes transduced with retroviral vectors requires induction of immune tolerance to the transgene. *J Hepatol* 2004;41:222-228.

<sup>174</sup> Ralf Thorsten Henke, I Bassem R. Haddad, SE Kim, és mtsai. Overexpression of the Nuclear Receptor Coactivator *AIB1* (*SRC-3*) during Progression of Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:6134-6142.

<sup>175</sup> MM Al-Aynati, N Radulovich, RH Riddell, MS Tsao. Epithelial-Cadherin and b-Catenin Expression Changes in Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Clin Cancer Res* 2004;10: 1235-1240.

<sup>176</sup> CA Iacobuzio-Donahue, MS van der Heijden, MR Baumgartner, és mtsai. Large-Scale Allelotype of Pancreaticobiliary Carcinoma Provides Quantitative Estimates of Genome-Wide Allelic Loss. *Cancer Res* 2004;64: 871-875.

<sup>177</sup> N Sato, N Fukushima, A Maitra, és mtsai. Gene Expression Profiling Identifies Genes Associated with Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Am J Pathol* 2004;164:903-914.

<sup>178</sup> A Handra-Luca, A Couvelard, C Degott, JF Flejou. Correlation between patterns of DNA mismatch repair hmlh1 and hmsh2 protein expression and progression of dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Virchows Arch* 2004;444:235-238.

<sup>179</sup> LE Jones, MJ Humphreys, F Campbell, és mtsai. Comprehensive Analysis of Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Pancreatic Cancer: Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-7 Predicts Poor Survival. *Clin Cancer Res* 2004;10: 2832-2845.

<sup>180</sup> Wang Y, Yamaguchi Y, Watanabe H, és mtsai. Detection of p53 Gene Mutations in the Supernatant of Pancreatic Juice and Plasma from Patients with Pancreatic Carcinomas. *Pancreas* 2004;28:13-19.

<sup>181\*</sup> T Yoshida, S Ohnami, K Aoki, és mtsai. Development of gene therapy to target pancreatic Cancer. *Cancer Sci* 2004; 95: 283-289

<sup>182</sup> T Noro, K Miyake, N Suzuki-Miyake, és mtsai. Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Expression of Endostatin Inhibits Tumor Growth and Metastasis in an Orthotopic Pancreatic Cancer Model in Hamsters. 2004;64:7486-7490.

- <sup>183</sup> HQ XIONG, JL ABBRUZZESE, E LIN, és mtsai. NF-kB ACTIVITY BLOCKADE IMPAIRS THE ANGIOGENIC POTENTIAL OF HUMAN PANCREATIC CANCER CELLS. *Int J Cancer* 2004;108:181-188.
- <sup>184</sup> Tepel J, Kruse MJ, March C, és mtsai. Terminally Modified Oligodeoxynucleotides Directed Against p53 in an Orthotopic Xenograft Model: A Novel Adjuvant Treatment Strategy for Pancreatic Ductal Carcinoma. *Pancreas* 2004;28:1-12.
- <sup>185</sup> Sunamura N, Hamada H, Motoi F, és mtsai. Oncolytic Virotherapy as a Novel Strategy for Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2004;28:326-329.
- <sup>186</sup> Nozawa F, Itami A, Saruc M, és mtsai. The Combination of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL/Apo2L) and Genistein Is Effective in Inhibiting Pancreatic Cancer Growth. *Pancreas* 2004;29:45-52.
- <sup>187</sup> GR Chandak, MM Idris, DN Reddy, és mtsai. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut* 2004;53:723-728.
- <sup>188</sup> PC Zamecnik, MK Raychowdhury, DR Tabatadze, HF Cantiello. Reversal of cystic fibrosis phenotype in a cultured d508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator cell line by oligonucleotide insertion. *PNAS* 2004;101:8150-8155.