

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

Az FK124632 azonosítóval ellátott NKFIH projektben hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő betegek és kontrollok genetikai és klinikai adatait vizsgáltuk és hasonlítottuk össze. Különös tekintettel tanulmányoztuk a kimotripsziogén C (CTRC) gén mutációit mind a gén promoter (5' upstream), mind pedig kódoló régióiban. Vizsgáltunk továbbá egyéb, a pancreatitis kialakulásával összefüggésbe hozható gének (PRSS1, SPINK1, CPA1) mutációit, melynek során eddig ismeretlen mutációkra leltünk a magyar populációban. A projektidőszak alatt elvégzett munka kifejtése a továbbiakban olvasható a következő tagolásban: (1) publikált eredmények, (2) publikálás előtt álló eredmények.

A 2017. októbertől 2022. júniusig tartó, a COVID-19 világjárvány miatt kiterjesztett projektidőszak alatt összesen 17 db publikált angol nyelvű közlemény és 2 db magyar nyelvű publikált hozzászólás született a vezető kutató közreműködésével, mely publikált angol nyelvű közlemények közül 8 db köthető az FK124632 projekt támogatásához. A projektidőszak alatt a vezető kutató szakmai vezetésével elkészült egyetemi szakdolgozatok közül 6 db köthető a projekt támogatásához.

Publikált eredmények

A krónikus hasnyálmirigy-gyulladás multifaktoriális betegség, melynek fő kiváltó okaként a krónikus alkoholfogyasztást említik. Etiológiai tényezői közül az utóbbi évtizedekben egyre inkább előtérbe kerültek a genetikai oki vagy hajlamosító tényezők. A genetikai etiológiájú hasnyálmirigy-gyulladás mai tudásunk szerint 3 fő útvonalon alakulhat ki: (1.) Tripszin-dependens útvonal, melyhez a tripszin korai, hasnyálmirigyen belüli aktivációja köthető, a (2.) Misfolding-dependens útvonal, mely a különféle, hasnyálmirigy-specifikus fehérjék rossz feltekerődése útján hat, illetve a (3.) duktális útvonal, mely a hasnyálmirigy vezetékrendszerére hat, valamint ebből kifolyólag a hasnyálmirigynedv-termelésre ható genetikai eltéréseket foglalja össze (pl. CFTR mutációk).

Projektünk során a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoporttal történő szoros együttműködésben gyermekekben és fiatal felnőttekben vizsgáltuk a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás genetikai rizikófaktorait. Az egyik általunk újonnan felfedezett humán kationos tripszinogén (PRSS1) mutáció a p.P17T, mely a tripszinogén aktivációs peptid egyik aminosav-cseréjét eredményezi. A mutáció funkcionális analízise egyértelművé tette, hogy a mutáció közvetlen hatása a tripszinogén

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

korai, hasnyálmirigyen belüli aktivációját eredményezi az ún. N-terminus processzálás sebességének felgyorsulása miatt. Az N-terminus processzálás egy fiziológiai jelenség a humán kationos tripszinogénben, melynek során a tripszinogén N terminusából 3 aminosav válik le a kimotripszin C hasítása miatt, de az N terminuson lévő aktivációs peptid nem hasad le. Az N-terminus processzálás felgyorsítja a tripszinogén aktivációt, amely hatást a p.P17T mutáció jelentősen képes fokozni, emiatt a mutáns p.P17T tripszinogén végső soron igen gyorsan képes aktiválódni a vad típushoz képest. A PRSS1 p.P17T mutációval kapcsolatos kutatási eredményeinket tekintélyes szaklapban sikerült közölnünk [1], mindezzel megerősítettük az N-terminus processzálás felgyorsulásának egyértelmű patogén szerepét a krónikus pancreatitis kialakulásában.

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport nem csak egy-egy kiválasztott, ismeretlen etiológiájú pancreatitisben szenvedő betegek kutatási célú genetikai vizsgálatát végzi, hanem kohortanalízist is csinál. Ennek kapcsán a project támogatásával került sor egy olyan vizsgálatra, ahol a PNLIPRP2 gén (egy pancreas lipáz gén) egyik nonsense mutációjának előfordulását vizsgáltuk krónikus pancreatitisben és kontrollokban. Feltételezésünk az volt, hogy a p.W358X nonszensz variáns felhalmozódhat a sejtekben, a nem megfelelő fehérje “folding” miatt endoplazmás reticulum stresszt okozhat a hordozókban, továbbá így pancreatitisre is hajlamosíthat a “misfolding”-dependens útvonalon. Hipotézisünk nem állta meg a helyét, igazoltuk ugyanis azt, hogy a variáns előfordulása semmilyen hatással nincs a pancreatitis előfordulására, sőt a mutáns fehérje lényegében ki sem tud fejeződni, mert még mRNS szinten eliminálódik. [2]

Nemzetközi kooperáció terén is sikerült kutatási tevékenységi körünket szélesíteni. Egy Cincinnati (OH, USA) csoporttal történő kooperáció keretében sikerült a külföldi partner által detektált új karboxipeptidáz A1 (CPA1) mutációról Szegeden igazolnunk a mutáció pathogenitását. Funkcionális méréseink egyértelműen alátámasztották a p.K374E variáns pathogen jellegét, mely a “misfolding”-dependens úton fejt ki hatását és okoz családban halmozódó pancreatitist. A megjelent tanulmánynak nem csak első szerzője az FK124632 NKFIH project vezetője, de egyedüli levelező szerzője is egyben. Az említett Cincinnati munkacsoporttal azóta is jó viszonyt ápolunk és jelenleg is fut közös kutatási projektünk, melyből hamarosan ismételt publikáció várható. [3]

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport tagjaként részt vettem olyan multicentrikus klinikai vizsgálatokban, melyek egy-egy pancreatitis-szel kapcsolatos klinikai kérdést hivatottak tisztázni. Ezek közül az egyik a hypertrigliceridaemia és a pancreatitis kapcsolatával foglalkozik, melyben egy prospektív kohorsz analízis segítségével kiderítettük, hogy a hypertrigliceridaemia koncentrációfüggő jelleggel súlyosbítja az akut pancreatitist és növeli szövődményeinek kialakulását. Ezzel együtt felhívtuk a figyelmet, hogy akut pancreatitis esetén különös tekintettel kell lenni már a betegség kezdetén a pancreatitis kialakulásával összefüggésbe hozható tényezők (köznyelvben: oki tényezők) felkutatása iránt, hiszen amennyiben az etiológiai tényezők közt a hypertrigliceridaemia jelen van, úgy várhatóan a súlyosság is növekszik és ennek megfelelően kell a hypertrigliceridaemia által indukált pancreatitist kezelni már a kezdetektől. [4]

Egy másik megjelent tanulmányban az FK124632 grant támogatásával gyógyszer-indukált pancreatitist vizsgáltunk gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegekben. A gyógyszer-indukált pancreatitistról általában kevés irodalmi feljegyzés létezik, viszont annál több, szakmai körökben keringő anekdota, ezért kiemelten fontos a pancreatitis e formájának tudományos szintű dokumentálása. Ahhoz, hogy a gyógyszer-indukálta pancreatitis diagnózisát kimondhassuk, gyakorlatilag minden más lehetőség ki kell zárunk, így a genetikai tényezőket is, melyet a közölt cikk tanúsága szerint meg is tettünk. Munkánkkal a nemzetközi irodalomban is kevés, ezzel a témával foglalkozó cikkhez és esethez is hozzá tudunk adni, így globálisan növelve a tudásanyagot a gyógyszer-indukált pancreatitistról. [5]

Az akut és krónikus pancreatitis között különbséget tenni alapvetően nem nehéz, hiszen egyértelmű nemzetközi irányelvek alapján történik a diagnózis felállítása. Abban már sokkal nagyobb vita van a szakma művelői között, hogy milyen szintű károsodástól, hány akut epizód után kezeljünk egy-egy beteget krónikus pancreatitis-ként. Ez több szempontból sem mindegy, hiszen a kétféle betegség-entitás nem csak definíciójában, de kezelésében és hosszú távú klinikai követésében is merőben eltér egymástól, amely elsősorban abban nyilvánul meg, hogy míg az akut pancreatitis elvileg maradványtünetek és károsodás nélkül (is) meggyógyulhat, addig a krónikus pancreatitis definíció szerint a pancreas irreverzibilis struktúrális és funkcionális károsodásával jár és így merőben más terápiás megközelítést igényel. A fő kérdés, hogy van-e az a szintű, visszatérő akut pancreatitis által okozott elváltozás, amely már gyakorlatilag a krónikus pancreatitis

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

előszobája, amelyben a krónikus betegség kialakulása lényegében már csak idő kérdése. Kiterjedt klinikai és állakísérletes metodológiát alkalmazva arra a következtetésre jutottunk, hogy 3 akut pancreatitis után egy ún. korai krónikus pancreatitistről beszélhetünk, ahol ugyan még nem látható egyértelmű jele a krónikus pancreatitisnek, de lényegében már krónikus pancreatitisként illene kezelni a 3 akut epizódot átvészelő betegeket. [6]

Az akut pancreatitis egy rendkívüli egészségügyi veszélyeket magában rejtő multifaktoriális betegség, melynek esetszáma évről évre nő. Klinikai kimenetele szempontjából egyáltalán nem mindegy, hogy milyen súlyosságú betegséggel állunk szemben, hiszen a betegség súlyossága köztudottan befolyásolja a betegség mortalitását. Így míg az enyhe és közép súlyos esetekben lényegében elhanyagolható mortalitással számolhatunk, addig a súlyos esetekben a mortalitás igen magas lehet, a betegség kezelésének hatékonyságától függően elérheti akár az 50%-ot is. Emiatt egyáltalán nem mindegy, hogy a betegség súlyosságát már idejekorán felmérjük és lehetőség szerint már kezdetektől a súlyosságnak megfelelően kezeljük az akut pancreatitis-szel hospitalizált betegeket. Erre különféle pontszámítási (score) rendszereket alkottak eddig is (pl. BISAP, APACHE), melyek a maga nemükben jól használhatóak ugyan, azonban nem alkalmasak korai, azaz felvételtől predikcióra, hiszen felvételtől még nem elérhető paramétereket is tartalmaznak, némelyik alkalmazott paraméter ráadásul intenzív osztályon kívül nehezen mérhető. Emiatt egy nemzetközi, multicentrikus, nagy esetszámú klinikai vizsgálatot indítottunk és fejeztünk be, melynek célja a felvételtől paraméterek alapján történő súlyosságbecslés volt akut pancreatitisben. Ehhez egy rendkívül nagy esetszámmal rendelkező, prospektív módon gyűjtött adatokat tartalmazó, nemzetközi, a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által létrehozott adatbázisból indultunk ki, mely mesterséges intelligencia használatával mind a mai napig fejlődik a hozzáadott tapasztalatunk adataiból, és kizárólag felvételtől paramétereket használ a súlyossági predikcióhoz. [7]

Visszatérve a pancreatitis genetikájához, egy további megjelent közleményben a kimotripszinogén C (CTRC) gén 4 patogén (loss-of-function) mutációját (p.A73T, p.V235I, p.K247_R254del, és p.R245W) vizsgáltuk egy meta-analízis keretében, ahova saját kutatási adatainkat, eredményeinket is felhasználtuk. Az analízis során azt állapítottuk meg, hogy a vizsgált variánsok heterozigóta formában 3-7-szeres rizikófokozódást jelentenek a pancreatitis kialakulása tekintetében. Ezek az

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

adatok az eddigi legátfogóbb analízis eredményeként szerepelnek mostmár a nemzetközi szakirodalomban és egyértelműen megerősítik, hogy a CTRC mutációinak komoly szerepe van a krónikus pancreatitis kialakulásában. Mellékleletként egy eddig nem leírt kapcsoltságot állapítottunk meg a p.K247_R254del variáns és az ismert patogén csendes mutáció, a p.G60G között, miszerint a deléciós variáns mindig együtt fordul elő a csendes mutációval, azonban a sokkal gyakoribb p.G60G mutáció többnyire egyéb haplotípusokon található meg. [8]

Közölt eredményeinkhez hozzátartoznak azok a diplomamunkák is, melyek részben vagy egészben az FK124632 pályázat témájából íródtak. E diplomamunkákat csupán felsorolom megjelenés évével és a diplomamunka szerzőjével együtt. Az összes felsorolt diplomamunka témavezetői feladatait az FK124632 projekt vezetője látta el.

1. Varga Zsófia (biológus MSc, SZTE, 2018) [9]
2. Szadai Leticia (általános orvos, SZTE, 2019) [10]
3. Sándor Máté (általános orvos, SZTE, 2020) [11]
4. Dancs Anett (biológus MSc, SZTE, 2020) [12]
5. Marc Tugores Aguilera (általános orvos, SZTE, 2021) [13]
6. Stefanovics Regina (biológus MSc, SZTE, 2022) [14]

Publikált eredményekhez sorolhatók továbbá azok a konferencia absztraktok, melyek a project témájához szorosan kapcsolódnak. [15-20]

Publikálás előtt álló eredmények

A CTRC gén 5' upstream régiójának vizsgálata

A kimotripszinogén C (CTRC) gén 5' upstream régiójában lévő mutációk vizsgálata szerves része az FK124632 project-nek. Összességében elmondható, hogy a project megvalósítás fokozatosan haladt előre, eredményeink jelen pillanatban rendszerezésre, összegzésre és publikálásra várnak. A fent említett fórumokon (diplomamunkák és előadás absztraktok) kívül beszámolómban az alábbiakban szeretném bemutatni az említett témában elért eredményeinket. Több laboratóriumi vizsgálatot nem tervezünk ebben a projectben. Az alábbiakban szeretném bemutatni eddig elért eredményeink szignifikáns részét, szeretnék ízelítőt adni arról, hogy a CTRC 5' upstream régió vizsgálata során mely eredményeinket szeretnénk közölni még a 2022-es évben.

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

A kimotripszinogén C (CTRC) jelentős szerepet játszik tripszinogén aktivációjának szabályozásában úgy, hogy a tripszinogént degradálja. Amennyiben ez a fiziológiás folyamat nem vagy nem kellő intenzitással történik meg, úgy a human kationos tripszinogén autoaktivációja révén képes a hasnyálmirigyen belül aktiválódni mely folyamat végső soron pancreatitis kialakulását vonja maga után. Amennyiben a CTRC aktivitása vagy mennyisége csökken, úgy a tripszinogén pancreason belüli aktivációjának esélye megnő. A CTRC aktivitását csökkenthetik bizonyos mutációk, illetve csökkentheti az is, ha nem megfelelő mennyiségben termelődik. A csökkent expresszió okát a CTRC génben lévő mutációk terén is érdemes keresni, amely ilyen tekintetben felvetheti a gén 5' upstream régiójában lévő mutációk esetleges felelősségét is. Mivel a kérdéses génszakaszt, tehát a CTRC 5' upstream régióját eddig behatóan nem vizsgálták, ezért FK124632 projektünkben célul tűztük ki e régió vizsgálatát.

Vizsgálatunkhoz a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által fenntartott biobankot és a hozzá kapcsolódó klinikai adatokat használtuk. Így vizsgálatunkhoz összesen 293 kórnikus pancreatitisben szenvedő beteget és 400 kontrollt (egészséges véradót) válogattunk be a magyar populációból. A krónikus pancreatitist etiológia tekintetében 2 részre osztottuk: 125 nem-alkoholos és 168 alkoholos krónikus pancreatitisben szenvedő beteget válogattunk be. A nem-alkoholos kifejezés arra utal, hogy az ebbe az etiológiába sorolt betegek alkoholt rendszeresen nem fogyasztottak és más etiológiai tényezőt sem azonosítottunk esetükben. Csupán azért nem neveztük a nem-alkoholos csoportba sorolt betegeket idiopátiás etiológiájúnak, mert az idiopátiás etiológia megállapítására definíciószerűen az esetükben nem mindig volt lehetőség a rendelkezésre álló adatok alapján, hiszen ehhez az összes -kizáráson alapuló- kritérium nem minden esetben teljesült klinikai szempontból.

Vizsgálatunkhoz a betegekből és kontrollokból származó perifériás vérből izolált genomi DNS-t használtuk. Az 5' upstream régió ~1,5 kb szakaszát, az 1-es, 2-es, 3-as és 5-ös exont és közvetlen környezetüket vizsgáltuk Sanger szekvenálással.

Az 5' upstream régió szekvenálása során összesen 14 variánst azonosítottunk, melyek közül 3 már ismert, egyéb publikációkban közölt variáns volt, míg 11 variáns a szakirodalom számára eddig nem volt ismert. Az azonosított variánsokat az 1. táblázat tartalmazza.

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

1.	c.-1331T>A
2.	c.-999G>A
3.	c.-993G>T
4.	c.-913A>G
5.	c.-811G>A
6.	c.-755G>A
7.	c.-590G>T
8.	c.-379G>A
9.	c.-314AAAT[5]
10.	c.-296T>A
11.	c.-265G>A
12.	c.-92C>T
13.	c.-59C>T
14.	c.-55C>G

1.táblázat. A CTSC gén 5' upstream régiójában azonosított variánsok. A már ismert variánsokat vastagon, dőlt betűkkel ábrázoltuk.

Az 5' upstream régió mutációin kívül megvizsgáltunk még 3 másik variánst is: az ismert patogén c.180C>T (p.G60=), az eddigi ismereteink alapján protektív hatásúnak feltételezett c.493+51C>A variánst, és a c.180C>T patogén mutációval kapcsoltan öröklődő c.493+52G>A variánst.

A mutációk allélmegoszlását vizsgáltuk következő lépésként a különféle betegcsoportokban (minden pancreatitis beteg, nem-alkoholos és alkoholos pancreatitis) a kontrollokkal összehasonlítva (2A, 2B és 2C táblázatok). Ez alapján elmondható, hogy egyik 5' upstream régióban azonosított mutáció sem halmozódott jelentősen a beteg- vagy a kontrollcsoportokban. A c.-913A>G mutációról azonban elmondható, hogy gyakrabban fordul elő a betegcsoportokban, a kontrollpopulációhoz képest, de ez halmozódás egyik vizsgált betegcsoportban sem volt szignifikáns. A c.180C>T és a vele kapcsoltan öröklődő c.493+52G>A mutációk a betegcsoportokban nem meglepő módon szignifikánsan halmozódtak, azonban a c.493+51C>A variáns esetében nem találtunk halmozódást egyik csoportban sem.

Ezek után megvizsgáltuk az azonosított mutációk genotípus megoszlását (3A, 3B és 3C táblázatok). Mind a domináns, mind pedig a recesszív öröklésmód szerint megvizsgáltuk a genotípus megoszlásokat. A domináns öröklésmód vizsgálatakor azt feltételeztük, hogy a vizsgált mutációnak a pancreatitis kialakulására akkor is van hatása, ha a mutáció heterozigóta formában fordul elő. A recesszív öröklésmód vizsgálatakor azt feltételeztük, hogy a mutációnak kizárólag akkor van hatása, ha az homozigóta formában fordul elő. A legtöbb mutáció esetében nem találtunk szignifikáns halmozódást egyik vizsgált betegcsoportban és a kontrollcsoportban sem. Természetesen szignifikáns halmozódást tapasztaltunk mindegyik betegcsoportban az ismert patogén c.180C>T variáns esetében és a vele kapcsoltan öröklődő c.493+52G>A variáns esetében is. A protektívnek gondolt c.493+51C>A variáns esetében nem találtunk szignifikáns halmozódást sem a betegcsoportokban, sem pedig a kontrollcsoportban.

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

2A táblázat	CTRC	Nukleotid csere	Krónikus pancreatitis	kontroll	OR	p	95% CI
1.	5' UTR	c.-1331T>A	0/586 (0%)	1/804 (0.12%)	0.46	0.63	0.02-11.2
2.	5' UTR	c.-999G>A	0/586 (0%)	1/804 (0.12%)	0.46	0.63	0.02-11.2
3.	5' UTR	c.-993G>T	2/586 (0.38%)	6/804 (0.75%)	0.46	0.34	0.09-2.27
4.	5' UTR	c.-913A>G	304/586 (51.9%)	383/804 (47.6%)	1.19	0.12	0.96-1.47
5.	5' UTR	c.-811G>A	185/586 (31.6%)	272/804 (33.8%)	0.9	0.38	0.72-1.13
6.	5' UTR	c.-755G>A	0/586 (0%)	1/804 (0.12%)	0.46	0.63	0.02-11.2
7.	5' UTR	c.-590G>T	1/586 (0.17%)	1/799 (0.1%)	1.37	0.83	0.09-21.9
8.	5' UTR	c.-379G>A	1/582 (0.17%)	0/800 (0%)	4.13	0.39	0.2-101.6
9.	5' UTR	c.-314AAAT[5]	10/584 (1.7%)	12/800 (1.5%)	1.14	0.76	0.49-2.7
10.	5' UTR	c.-296T>A	1 /584 (0.17%)	0/800 (0%)	4.12	0.39	0.2-101.2
11.	5' UTR	c.-265G>A	0/584 (0%)	1/800 (0.13%)	0.46	0.63	0.02-11.2
12.	5' UTR	c.-92C>T	4/584 (0.7%)	7/800 (0.9%)	0.78	0.7	0.2-2.7
13.	5' UTR	c.-59C>T	3/584 (0.51%)	1/800 (0.13%)	4.1	0.2	0.4-39.8
14.	5' UTR	c.-55C>G	1/584 (0.17%)	0/800 (0.0%)	4.12	0.39	0.2-101.2
15.	exon 3	c.180C>T	109/586 (18.6%)	78/780 (10%)	2.1	<0.0001	1.5-2.8
16.	intron 5	c.493+51C>A	105/584 (17.8%)	160/780 (20.5%)	0.85	0.24	0.65-1.1
17.	intron 5	c.493+52G>A	110/584 (18.8%)	80/780 (10.3%)	2	<0.0001	1.5-2.8

2B táblázat	CTRC	Nukleotid csere	Nem-alkoholos krónikus pancreatitis	kontroll	OR	p	95% CI
1.	5' UTR	c.-1331T>A	0/250 (0%)	1/804 (0.12%)	1.07	0.97	0.04-26.3
2.	5' UTR	c.-999G>A	0/250 (0%)	1/804 (0.12%)	1.07	0.97	0.04-26.3
3.	5' UTR	c.-993G>T	0/250 (0%)	6/804 (0.75%)	0.25	0.34	0.01-4.37
4.	5' UTR	c.-913A>G	135/250 (54%)	383/804 (47.6%)	1.29	0.08	0.97-1.7
5.	5' UTR	c.-811G>A	83/250 (33.2%)	272/804 (33.8%)	0.97	0.85	0.72-1.3
6.	5' UTR	c.-755G>A	0/250 (0%)	1/804 (0.12%)	1.07	0.97	0.04-26.3
7.	5' UTR	c.-590G>T	0/250 (0%)	1/799 (0.1%)	1.06	0.97	0.04-26.2
8.	5' UTR	c.-379G>A	0/246 (0%)	0/800 (0%)	3.25	0.56	0.06-164.1
9.	5' UTR	c.-314AAAT[5]	7/248 (2.82%)	12/800 (1.5%)	1.9	0.18	0.74-4.9
10.	5' UTR	c.-296T>A	0/248 (0%)	0/800 (0%)	3.22	0.56	0.06-162.8
11.	5' UTR	c.-265G>A	0/248 (0.8%)	1/800 (0.13%)	1.07	0.97	0.04-26.4
12.	5' UTR	c.-92C>T	2/248 (0.81%)	7/800 (0.9%)	0.9	0.9	0.19-4.5
13.	5' UTR	c.-59C>T	1/248 (0.4%)	1/800 (0.13%)	3.2	0.4	0.2-51.9
14.	5' UTR	c.-55C>G	0/248 (0%)	0/800 (0.0%)	3.22	0.56	0.06-162.8
15.	exon 3	c.180C>T	48/250 (19.2%)	78/780 (10%)	2.1	0.0001	1.4-3.2
16.	intron 5	c.493+51C>A	49/248 (19.8%)	160/780 (20.5%)	0.95	0.8	0.67-1.4
17.	intron 5	c.493+52G>A	50/248 (20.2%)	80/780 (10.3%)	2.1	0.0001	1.5-3.3

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

2C táblázat	CTRC	Nukleotid csere	Alkoholos krónikus pancreatitis	kontroll	OR	p	95% CI
1.	5' UTR	c.-1331T>A	0/336 (0%)	1/804 (0.12%)	0.8	0.89	0.03-19.6
2.	5' UTR	c.-999G>A	0/336 (0%)	1/804 (0.12%)	0.8	0.89	0.03-19.6
3.	5' UTR	c.-993G>T	2/336 (0.6%)	6/804 (0.75%)	0.8	0.78	0.16-3.97
4.	5' UTR	c.-913A>G	169/336 (50.3%)	383/804 (47.6%)	1.11	0.4	0.86-1.44
5.	5' UTR	c.-811G>A	102/336 (30.4%)	272/804 (33.8%)	0.85	0.26	0.65-1.12
6.	5' UTR	c.-755G>A	0/336 (0%)	1/804 (0.12%)	0.8	0.89	0.03-19.6
7.	5' UTR	c.-590G>T	1/336 (0.3%)	1/799 (0.1%)	2.39	0.54	0.15-38.2
8.	5' UTR	c.-379G>A	1/336 (0.3%)	0/800 (0%)	7.16	0.23	0.3-176.2
9.	5' UTR	c.-314AAAT[5]	3/336 (0.89%)	12/800 (1.5%)	0.59	0.42	0.17-2.1
10.	5' UTR	c.-296T>A	1/336 (0.3%)	0/800 (0%)	7.16	0.23	0.3-176.2
11.	5' UTR	c.-265G>A	0/336 (0.6%)	1/800 (0.13%)	0.79	0.89	0.03-19.5
12.	5' UTR	c.-92C>T	2/336 (0.6%)	7/800 (0.9%)	0.7	0.6	0.14-3.3
13.	5' UTR	c.-59C>T	2/336 (0.6%)	1/800 (0.13%)	4.8	0.2	0.4-52.9
14.	5' UTR	c.-55C>G	1/336 (0.3%)	0/800 (0.0%)	7.16	0.23	0.3-176.2
15.	exon 3	c.180C>T	61/336 (18.2%)	78/780 (10%)	2	0.0002	1.4-2.9
16.	intron 5	c.493+51C>A	56/336 (16.7%)	160/780 (20.5%)	0.78	0.14	0.55-1.1
17.	intron 5	c.493+52G>A	60/336 (17.9%)	80/780 (10.3%)	1.9	0.0005	1.3-2.7

A genotípus megoszlásokat tartalmazó táblázatokban ebben a beszámolóban csak a legérdekesebb 4 mutáció genotípus megoszlásait tüntetem fel. A genotípus megoszlásokat vizsgálva érdekes módon az 5' upstream régióban található c.-913A>G mutáció szignifikáns halmozódást mutatott mindhárom betegcsoportban a recesszív öröklésmodell feltételezve, sőt az alkoholos betegcsoportban ez a halmozódás a domináns öröklésmodellt használva is szignifikáns volt.

CTRC	Nukleotid csere	genotípus	Összes krónikus pancreatitis	kontroll	OR	p	95% CI
5' UTR	c.-913A>G	AA AG GG	70/293 (23.9%) 142/293 (48.5%) 81/293 (27.6%)	94/402 (23.4%) 233/402 (58%) 75/402 (18.7%)	0.97 1.67	0.87 0.0053	0.68-1.4 1.16-2.38
5' UTR	c.-811G>A	GG GA AA	142/293 (48.5%) 117/293 (40%) 34/293 (11.6%)	165/402 (41%) 202/402 (50.3%) 35/402 (8.7%)	0.74 1.4	0.052 0.2	0.55-1.0 0.84-2.3
5' UTR	c.-314AAAT[5]	44 45 55	282/292 (96.6%) 10/292 (3.4%) 0/292 (0%)	388/400 (97%) 12 / 400 (3%) 0 / 400 (0%)	1.15 1.37	0.75 0.88	0.49-2.69 0.03-69.2
Exon3	c.180C>T	CC CT TT	195/293 (66.6%) 84/293 (28.7%) 11/293 (3.8%)	313/390 (80.3%) 76/390 (19.5%) 1/390 (0.2%)	1.95 15.2	0.0002 0.009	1.4-2.8 1.95-118.2

3A táblázat. Genotípus megoszlások az összes krónikus pancreatitis-es betegben és kontrollban.

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

CTRC	Nukleotid csere	genotípus	Nem-alkoholos krónikus pancreatitis	kontroll	OR	p	95% CI
5' UTR	c.-913A>G	AA	25/125 (20%)	94/402 (23.4%)	1.22	0.43	0.74-2.0
		AG	65/125 (52%)	233/402 (58%)	1.7	0.03	1.1 – 2.7
		GG	35/125 (28%)	75/402 (18.7%)			
5' UTR	c.-811G>A	GG	59/125 (47.0%)	165/402 (41%)	0.78	0.22	0.52-1.17
		GA	49/125 (40.2%)	202/402 (50.3%)	1.65	0.11	0.89-3.1
		AA	17/125 (12.8%)	35/402 (8.7%)			
5' UTR	c.-314AAAT[5]	44	117/124 (94.4%)	388/400 (97%)	1.94	0.18	0.75-5.03
		45	7/124 (5.7%)	12 / 400 (3%)	3.22	0.56	0.06-163
		55	0/124 (0%)	0 / 400 (0%)			
Exon3	c.180C>T	CC	84/125 (67.2%)	313/390 (80.3%)	1.98	0.003	1.27-3.1
		CT	34/125 (27.2%)	76/390 (19.5%)	23.1	0.004	2.8-189.5
		TT	7/125 (5.6%)	1/390 (0.2%)			

3B táblázat. Genotípus megoszlások a nem-alkoholos krónikus pancreatitis-es betegekben és kontrollokban.

CTRC	Nukleotid csere	Genotípus	Alkoholos krónikus pancreatitis	kontroll	OR	p	95% CI
5' UTR	c.-913A>G	AA	45/168 (26.8%)	94/402 (23.4%)	1.7	0.03	1.1-2.7
		AG	77/168 (45.8%)	233/402 (58%)	1.6	0.02	1.1-2.5
		GG	46/168 (27.4%)	75/402 (18.7%)			
5' UTR	c.-811G>A	GG	83/168 (49.7%)	165/402 (41%)	0.7	0.07	0.5-1.0
		GA	68/168 (40.8%)	202/402 (50.3%)	1.2	0.6	0.64-2.2
		AA	17/168 (9.5%)	35/402 (8.7%)			
5' UTR	c.-314AAAT[5]	44	165/168 (98.2%)	388/400 (97%)	0.59	0.42	0.16-2.11
		45	3/168 (1.8%)	12 / 400 (3%)	2.4	0.67	0.05-120.3
		55	0/168 (0%)	0 / 400 (0%)			
Exon3	c.180C>T	CC	111/168 (66.1%)	313/390 (80.3%)	2.1	0.0004	1.39-3.1
		CT	53/168 (31.6%)	76/390 (19.5%)	9.5	0.045	1.05-85.5
		TT	4/168 (2.3%)	1/390 (0.2%)			

3C táblázat. Genotípus megoszlások az alkoholos krónikus pancreatitis-es betegekben és kontrollokban.

Annak érdekében, hogy közelebbről megvizsgáljuk a c.-913A>G mutáció szignifikáns halmozódását a betegcsoportokban, haplotípus analízist végeztünk. Ehhez először meghatároztuk azon betegek és kontrollok haplotípusait, akik minden vizsgálat mutáció helyének megfelelően homozigóták vagy a vad típusú vagy a mutáns allélre. Majd a homozigóták alapján meghatározott

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

haploítpusok ismeretében meghatároztuk a bizonyos mutációkra nézve heterozigóták haplotípusait. A meghatározott 4 fő, azaz leggyakoribb haplotípust a 4. táblázat tartalmazza, melyeket arab számokkal jelöltünk (1, 2, 3, és 4). A 4 fő haplotípus megoszlását pedig az 5. táblázat

	Haplotípusok			
MUTÁCIÓK	1	2	3	4
c.-1331T>A	T	T	T	T
c.-999G>A	G	G	G	G
c.-993G>T	G	G	G	G
c.-913A>G	A	G	G	G
c.-811G>A	G	A	A	G
c.-755G>A	G	G	G	G
c.-590G>T	G	G	G	G
c.-314AAAT[5]	4	4	4	4
c.-265G>A	G	G	G	G
c.-92C>T	C	C	C	C
c.-59C>T	C	C	C	C
c.180C>T	C	C	C	T
c.493+51C>A	C	C	A	C
c.493+52G>A	G	G	G	A

4. táblázat. Leggyakoribb haplotípusok a CTSC gén 5' upstream régiójában található mutációk valamint az egyéb vizsgált CTSC mutációk alapján.

tartalmazza nem-alkoholos krónikus pancreatitis-es betegekben és kontrollokban. A haplotípus megoszlás alapján megállapítható, hogy az ismert patogén c.180C>T mutációt tartalmazó 4-es haplotípus nem meglepő módon halmozódik a betegekben. Megállapítható továbbá, hogy a 4-es haplotípus tartalmazza a betegcsoportokban halmozódást mutató c.-913A>G mutációt is.

Ugyanakkor c.-913A>G mutáció nem csak ebben a haplotípusban fordul elő, hanem a 2-es és 3-as haplotípusokban is, amelyek azonban nem tartalmazzák az ismert patogén c.180C>T mutációt. A 2-es és 3-as haplotípusok ugyanakkor nem halmozódnak sem a beteg-, sem pedig a kontrollpopulációban, így kijelenthető, hogy a c.-913A>G mutáció halmozódása a betegcsoportokban azért látható, mert bizonyos fokban kapcsoltan öröklődik az ismert patogén c.180C>T mutációval, a kapcsoltság mértéke ugyanakkor közel sem 100%-os. A c.-913A>G mutáció a látott haplotípus megoszlások alapján nem patogén mutáció. Érdekesség, hogy az 1-es haplotípus, mely a referencia szekvenciának lényegében megfelel, szignifikánsan halmozódik a kontrollpopulációban, így jelenléte tulajdonképpen protektív haátsként fogható fel a pancreatitis kialakulása kapcsán. A c.493+51C>A, protektívnek gondolt mutációt tartalmazó 3-as haplotípus a mutációhoz hasonlóan nem halmozódik a kontrollcsoportban, hatása méréseink alapján semleges a pancreatitis kialakulására.

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

Haplotípus	Nem-alkoholos krónikus pancreatitis	Kontroll	OR	p	95% CI
1	102/246 (41.5%)	226/422 (53.6%)	0,61	0,0026	0.45- 0.84
2	32/246 (13.0%)	60/422 (14.2%)	0,9	0,66	0.57- 1.43
3	47/246 (19.1%)	70/422 (16.6%)	1,19	0,41	0.79- 1.79
4	46/246 (18.7%)	40/422 (9.5%)	2,2	0,0007	1.39- 3.47

5. táblázat. A leggyakoribb CTRC génben található haplotípusok előfordulása nem-alkoholos krónikus pancreatitis betegekben és kontrollokban.

Eddigi munkánk alapján új kutatási eredményként tekintünk a következő eredményeinkre:

1. A CTRC gén 5' upstream régiójában 12, eddig ismeretlen mutációt azonosítottunk
2. A c.493+51C>A mutációról igazoltuk, hogy az eddigi ismereteinkkel ellentétben a magyar populációban elvégzett méréseink alapján ennek a mutáció nem hajlamosít pancreatitisre
3. A c.-913A>G mutáció szignifikáns halmozódása a betegpopulációkban az ismert patogén c.180C>T mutációval történő kapcsoltsága miatt észlelhető.
4. Haplotípus analízis alapján a c.-913A>G mutáció nem hajlamosít pancreatitisre.
5. A magyar populációban történt méréseinkkel megerősítettük, hogy a c.180C>T mutáció hajlamosít pancreatitisre.
6. Megállapítható, hogy a tanulmányunkban azonosított, a CTRC gén 5' upstream régiójában fellelhető mutációk nem hajlamosítanak krónikus pancreatitisre.

A project tervezettől történő eltérések indoklása

A beruházások, azaz nagyobb értékű eszközök beszerzésében az eredeti tervhez képest történtek módosítások a project megvalósítása érdekében. A kutatási idő ráfordításunk maximális kihasználása céljából szükségessé vált egy második hagyományos PCR készülék megvásárlása is, mely elengedhetetlen a vizsgálni kívánt génszakaszok elemzéséhez. Baktériumok tenyésztéséhez, plazmid konstrukciók létrehozásához szükségünk volt konstans hőmérsékletet tartó inkubátorokra, melyek közül legalább az egyiknek rázóinkubátornak kellett lennie. Ezeket az inkubátorokat beszereztük.

Projekt záróbeszámoló NKFIH FK124632

vezető kutató: Dr. Németh Balázs

Készletbeszerzés címén is történtek eltérések az eredetileg tervezett költségekhez képest. Olyan vegyszerek beszerzésére és szolgáltatás kifizetésére volt szükség, melyek elengedhetetlenek a munkatervben foglaltak tervszerű megvalósításához: DNS tisztítás, PCR-hez szükséges vegyszerek, szekvenálás, plazmid konstrukciók létrehozása, funkcionális vizsgálatok előkészítése.

Egy induló molekuláris biológiai labor felszereléséhez az FK124632 project által biztosított anyagi forrás jelentős segítséget nyújtott. A megrendelt eszközök és szolgáltatások nagyban hozzájárultak az eredeti tervben részletezett project megvalósításához és egyéb, az FK124632 projekt támogatásával elkészült és publikált projectek megvalósításához is.

A project megvalósításában 2 dolog jelentett jelentősebb nehézséget. Az egyik a human erőforrás rendelkezésre állása. A vállalt project módszertani megvalósítása technikailag nem nehéz ugyan, de monoton és jelentős emberi erőforrást és időt emésztett fel, amely jelentősen nehezítette a megvalósítást, de nem lehetetlenítette el. A második nehezítést természetesen a COVID-19 világjárvány okozta, hiszen az addig megszokott munkabeosztásunk felborult. Ez nem csak a kutatómunka kivitelezésénél, de a beszállítóknak is gondot okozott a rendelt eszközök, vegyszerek beszerzésénél. A COVID-19 járvány által állított nehézségek természetesen minden kutatónál problémát okozott, de ettől függetlenül a felmerült nehézségnél mindenképpen meg kell említenem.

Összességében az FK124632 project által támogatott kutatások eredményesek voltak, hiszen összesen 8 publikáció született a project támogatásával. Továbbá, a CTRC 5' upstream régióról készített tanulmányunk tudományos közlésének előkészítő fázisában tartunk, az elvégzendő kísérleteket sikeresen befejeztük, melyek egy részéről e beszámoló egyéb részén részletesebb tájékoztatást adok.

Referenciák:

1. **Németh BC, Szücs Á, Hegyi P, Sahin-Tóth M; Novel *PRSS1* Mutation p.P17T Validates Pathogenic Relevance of CTRC-Mediated Processing of the Trypsinogen Activation Peptide in Chronic Pancreatitis.** *Am J Gastroenterol.* 2017 Dec;112(12):1896-1898. doi: 10.1038/ajg.2017.393.
2. **Németh BC, Pesei ZG, Hegyi E, Szücs Á, Szentesi A, Hegyi P, Lowe ME, Sahin-Tóth M; The common truncation variant in pancreatic lipase related protein 2 (PNLIPRP2) is expressed poorly and does not alter risk for chronic pancreatitis.** *PLoS One.* 2018 Nov 8;13(11):e0206869.
3. **Balázs Csaba Németh, Anna Orekhova, Wenying Zhang, Shannon A Nortman, Tyler Thompson, Péter Hegyi, Maisam Abu-El-Haija. Novel p.K374E variant of CPA1 causes misfolding-induced hereditary pancreatitis with autosomal dominant inheritance.** *Gut.* 2020 Apr;69(4):790-792. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318751. Epub 2019 Apr 20.

4. Dóra Mosztbacher, Lilla Hanák, Nelli Farkas, Andrea Szentesi, Alexandra Mikó, Judit Bajor, Patrícia Sarlós, József Czimmer, Áron Vincze, Péter Jenő Hegyi, Bálint Erőss, Tamás Takács, László Czakó, **Balázs Csaba Németh**, Ferenc Izbéki, Adrienn Halász, László Gajdán, József Hamvas, Mária Papp, Ildikó Földi, Krisztina Eszter Fehér, Márta Varga, Klára Csefkó, Imola Török, Hunor Pál Farkas, Artautas Mickevicius, Elena Ramirez Maldonado, Ville Sallinen, János Novák, Ali Tüzün Ince, Shamil Galeev, Barnabás Bod, János Sümegi, Petr Pencik, Zsolt Dubravcsik, Dóra Illés, Szilárd Gódi, Balázs Kui, Katalin Márta, Dániel Pécsi, Péter Varjú, Zsolt Szakács, Erika Darvasi, Andrea Párniczky, Péter Hegyi, Hungarian Pancreatic Study Group **Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases.** *Pancreatology.* 2020 Jun;20(4):608-616. doi: 10.1016/j.pan.2020.03.018. Epub 2020 Apr 10.
5. Péter Jenő Hegyi, Zsolt Szakács, Nándor Faluhelyi, Balázs Csaba Németh, Judit Bajor, Péter Hegyi, Hungarian Pancreatic Study Group **Recurrent acute pancreatitis induced by 5-ASA and azathioprine in ulcerative colitis.** *Pancreatology.* 2020 Dec;20(8):1656-1660. doi: 10.1016/j.pan.2020.10.026. Epub 2020 Oct 10.
6. Péter J Hegyi, Alexandra Soós, Emese Tóth, Attila Ébert, Viktória Venglovecz, Katalin Márta, Péter Mátrai, Alexandra Mikó, Judit Bajor, Patrícia Sarlós, Áron Vincze, Adrienn Halász, Ferenc Izbéki, Zoltán Szepes, László Czakó, György Kovács, Mária Papp, Zsolt Dubravcsik, Márta Varga, József Hamvas, **Balázs C Németh**, Melania Macarie, Ali Tüzün Ince, Dmitry S Bordin, Elena A Dubtsova, Mariya A Kiryukova, Igor E Khatkov, Tanya Bideeva, Artautas Mickevicius, Elena Ramírez-Maldonado, Ville Sallinen, Bálint Erőss, Dániel Pécsi, Andrea Szentesi, Andrea Párniczky, László Tiszlavicz, Péter Hegyi **Evidence for diagnosis of early chronic pancreatitis after three episodes of acute pancreatitis: a cross-sectional multicentre international study with experimental animal model.** *Sci Rep.* 2021 Jan 14;11(1):1367. doi: 10.1038/s41598-020-80532-6.
7. Balázs Kui, József Pintér, Roland Molontay, Marcell Nagy, Nelli Farkas, Noémi Gede, Áron Vincze, Judit Bajor, Szilárd Gódi, József Czimmer, Imre Szabó, Anita Illés, Patrícia Sarlós, Roland Hágendorn, Gabriella Pár, Mária Papp, Zsuzsanna Vitális, György Kovács, Eszter Fehér, Ildikó Földi, Ferenc Izbéki, László Gajdán, Roland Fejes, **Balázs Csaba Németh**, Imola Török, Hunor Farkas, Artautas Mickevicius, Ville Sallinen, Shamil Galeev, Elena Ramírez-Maldonado, Andrea Párniczky, Bálint Erőss, Péter Jenő Hegyi, Katalin Márta, Szilárd Vánca, Robert Sutton, Peter Szatmary, Diane Latawiec, Chris Halloran, Enrique de-Madaria, Elizabeth Pando, Piero Alberti, Maria José Gómez-Jurado, Alina Tantau, Andrea Szentesi, Péter Hegyi, Hungarian Pancreatic Study Group **EASY-APP: An artificial intelligence model and application for early and easy prediction of severity in acute pancreatitis.** *Clin Transl Med.* 2022 Jun; 12(6): e842.
8. Amanda Takács, Gergő Berke, Noémi Gede, **Balázs Csaba Németh**, Heiko Witt, Stanisław Głuszek, Agnieszka Magdalena Rygiel, Péter Hegyi, Miklós Sahin-Tóth, Eszter Hegyi. Risk of chronic pancreatitis in carriers of loss-of-function CTTRC variants: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022 May 20;17(5):e0268859. doi: 10.1371/journal.pone.0268859. eCollection 2022.
9. Varga Z. A kimotripszinogén C (CTTRC) gén c.180C>T (p.G60=) polimorfizmusának jelentősége krónikus pancreatitisben - SZTE Diplomamunka Repozitórium [Internet]. 2018
<http://diploma.bibl.u-szeged.hu/id/eprint/73134/>

10. Szadai L. A KIMOTRIPSZINOGEN C (CTRC) c.82G>A (p.A28T) MUTÁCIÓ ENDOPLAZMÁS RETIKULUM STRESSZRE GYAKOROLT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA. – SZTE Diplomamunka, 2019.
11. Sándor M. KIMOTRIPSZINOGEN C (CTRC) PROMÓTER MUTÁCIÓK JELENTŐSÉGE ALKOHOLOS KRÓNIKUS HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁSBAN. – SZTE Diplomamunka 2020.
12. Dancs A. A kimotripszinogén C (CTRC) gén c.493+51C>A polimorfizmusának vizsgálata krónikus pancreatitisben. - SZTE Diplomamunka Repozitórium [Internet]. 2020 <http://diploma.bibl.u-szeged.hu/id/eprint/124001/>
13. Aguilera MT. CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OPTIONS OF GROOVE PANCREATITIS. – SZTE Diplomamunka. 2021
14. Stefanovics R. A kimotripszinogén C (CTRC) gén p. G60G polimorfizmus és promóter mutációk kapcsoltágának vizsgálata nem-alkoholos krónikus pancreatitisben. – SZTE Diplomamunka. 2022.
15. Madarász R; Nagy A; Sándor M; Takács T; Farkas G; Izbéki F; Czako L; Szmola R; Gervain J; Gódi S; Szentesi A; Szücs Á; Sahin-Tóth M; Hegyi P; Németh B. **Mutations in the 5' upstream region of Chymotrypsinogen C gene are not associated with chronic pancreatitis.** CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE (2415-9107): 5 Suppl 1 pp 129-130 Paper 117. (2019)
16. Balázs Németh, Réka Madarász, Adrienn Nagy, MátéSándor, TamásTakács, GyulaFarkasJr., Ferenc Izbéki, László Czako, Richárd Szmola, Judit Gervain, Szilárd Gódi, Andrea Szentesi, Ákos Szücs, Miklós Sahin-Tóth, Péter Hegyi, Hungarian Pancreatic Study Group. **Mutations in the 5' upstream region of Chymotrypsinogen C gene are not associated with chronic pancreatitis.** PANCREATOLOGY (1424-3903 1424-3911): 19 Suppl 1 p. S22. Paper P1-12. (2019)
17. Nemeth, B; Madarász, R; Nagy, A; Sándor, M; Takács, T; Farkas, Jr G; Izbéki, F; Czako, L; Szmola, R et al. **Mutations in the 5' upstream region of Chymotrypsinogen C gene are not associated with chronic pancreatitis** UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL 7: 8_suppl p. 506 Paper: P0804 (2019)
18. Németh, B ; Madarász, R ; Nagy, A ; Sándor, M ; Takács, T ; Farkas, G Jr ; Izbéki, F ; Czako, L ; Szmola, R ; Gervain, J et al. Mutations in the 5' upstream region of Chymotrypsinogen C gene are not associated with chronic pancreatitis (2019) Pancreasfest 2019. 07.24., Pittsburgh, PA, USA, Megjelenés: Amerikai Egyesült Államok,
19. Nemeth B. C.; Madarasz R.; Nagy A.; Sandor M.; Takacs T.; Farkas G. Jr.; Izbeki F.; Czako L.; Szmola R.; Gervain J.; Godi S.; Szentesi A.; Szucs A.; Sahin-Toth M.; Hegyi P. **Mutations in the 5 ' Upstream Region of Chymotrypsinogen C Gene Are Not Associated With Chronic Pancreatitis** PANCREAS (0885-3177 1536-4828): 48 10 pp 1497-1497 (2019)
20. Németh B, Madarász R, Nagy A, Sándor M, Stefanovics R, Karamya Z, Takács T, Farkas G, Izbéki F, Czako L, Szmola R, Gervain J, Gódi S, Szentesi A, Szücs Á, Sahin-Tóth M, Hegyi P. **Mutations in the 5' upstream region of chymotrypsinogen C gene are not associated with chronic pancreatitis** CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE (2415-9107): 8 Suppl. 1 pp 93-94 (2022)