

## OTKA Záró beszámoló

### Az elért eredmények rövid ismertetése:

OTKA pályázatunk záró évében a korábbi években gyűjtött kontroll, egészséges roma és Alzheimer-kóros populációk genetikai vizsgálatát folytattuk:

- Az Alzheimer demencia (AD) pathomechanizmusában szerepet játszó gének közül a gyulladáshoz kapcsolódó mediátorok és a kapcsolódó szignalizációs fehérjék génjei közül a ciklooxygenáz-2 (G-756C) a foszfolipáz-A2 (BanI) és az interferon-gamma (T+874A) SNP-it vizsgálva a ciklooxygenáz-2 G/G genotípus gyakori előfordulását írtuk le a magyarországi kaukázusi Alzheimer-kóros betegekénél, mint a kontroll csoportban.

A másik két gén, az interferon-gamma és a foszfolipáz-A2 vizsgált polimorfizmusai tekintetében nem találtunk különbséget az AD és kontroll csoportok között. Eredményeink megerősítik a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok szerepét az Alzheimer-kór kórfolyamatában (*Fehér és mtsai. 2010a*).

- Mivel az Alzheimer-kór pathomechanizmusában az intracelluláris kalcium homeosztázis zavarai több kiváltó tényező révén is érintettek (glutamát excitotoxicitás, amyloid protofibrillumok hatása, immunológiai mechanizmusok), ezért a kalcium homeosztázis modulátor 1. protein rs2986017 polimorfizmusát is vizsgáltuk Alzheimer és kontroll populációkon. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a T-allél csökkent CALHM1 funkciót eredményez és következményesen alacsony citoplazmatikus kalcium szintekhez vezet. Eredményeink szerint a T allél öröklése nem bizonyult rizikótényezőnek a késői típusú AD kialakulása szempontjából. A CT és TT genotípusok öröklése azonban összefüggést mutatott a demencia irányában. (*Fehér és mtsai. 2010b*).

- A neuronális kalcium homeosztázis szabályozásában az intracelluláris sigma-1 receptoroknak is szerepet tulajdonítanak, elsősorban az endoplazmatikus kalcium mobilizálás regulációja révén. A sigma receptorok neurodevelopmentális szerepe is ismert. Ezen kívül a stresszhez kapcsolódó szignalizációs folyamatokban, memória funkciókban is igazolták jelentőségüket. Klinikai genetikai vizsgálatunk következő szakaszában a sigma-1 receptor GC-241-TT-240 variánsát vizsgáltuk Alzheimer-kóros betegekénél. A Sigma-1 polimorfizmust az ApoE-4 alléllal történő interakciója szempontjából is elemeztük. Eredményeink szerint (*Juhász és mtsai. 2010*) a sigma-1 genotípusok nem különböztek a kontroll és Alzheimer csoportokban gyakoriságukat tekintve. Igen erős interakciót találtunk a sigma-1 receptor GC-TT genotípusa és az ApoE4 allél hordozás között az AD betegekénél (OR=25,526). Eredményeink szerint a sigma-1 receptor gén polimorfizmusában nem, az ApoE4 alléllal közösen azonban emelkedett Alzheimer-kór rizikót hordoz a magyar kaukázusi populációban.

- Az Alzheimer-kór tau hipotézise szerint a hiperfoszforilált tau protein páros helikális filamentumok formájában rakódik le intracellulárisan, meggátolva a neuronális transzport folyamatokat és így okozva retrográd axonális degenerációt. Vizsgálatunk következő részében a mikrotubulus asszociát tau protein H1 alléljának gyakoriságát vizsgáltuk kaukázusi Alzheimer betegcsoporton. Eredményeink szerint a H1 allél öröklése az apolipoprotein E4 alléljával közös, szinergisztikus genetikai rizikót jelent az AD csoportban 30,8 % a kontroll csoport megfelelő értékeihez képest (14,5 %). Eredményeink (*Álmos és mtsai. 2010*) szerint a MAPT H1 allél magyarországi kaukázusi populáció gyakorisága hasonló más európai és közel keleti populációkéhoz. A H1 allél öröklése önmagában nem valószínűsít rizikótényezőt

Alzheimer-kór irányába magyar populációban. Az ApoE4-es allél szinergisztikus hatással kombinált rizikóként jelent a H1 alléllal, és a citoskeletonális elemek regulációs zavarát magyarázhatja az Alzheimer-kór vonatkozásában.

- A depressziót sokan az Alzheimer-kór prodromális tünetének, illetve rizikótényezőjének tekintik. Másrészt az Alzheimer-kórban előforduló monoamin neurotransmissziós zavar is depressziós tünetekhez vezethet, így a kapcsolat akár kétirányú is lehet, az ok-okozati összefüggés még nem eldöntött az AK pathomechanizmusa szempontjából. Ennek megfelelően, kutatásunkban a depresszió rizikógénjeinek előfordulását is vizsgáltuk hazai AD populáción. A szerotonin receptor 2A génjének (HTR2A) polimorfizmusát (T102C) és a szerotonin transzporter gén polimorfizmusát (5-HTTLPR) tanulmányoztuk. Eredményeink szerint (*Fehér és mtsai. 2010*) az 5HTR2A gén esetében, a C/T+T/T genotípusok összevonásával szignifikáns különbséget tapasztaltunk az AK és kontroll csoportok között. Az 5-HTTLPR gén vizsgált polimorfizmus esetében nem találtunk eltérést az AK betegeknél.

- A lipid anyagcsere zavarai több szempontból is pathoplasztikus tényezőként szerepelnek Alzheimer-kórban. A koleszterin transzportban szereplő ApoE gén polimorfizmusa az AD legbizonyítottabb genetikai rizikófaktora. Kutatásaink következő részében egy a koleszterin anyagcserével kapcsolatos enzim a 24-dehidro-koleszterol-reduktáz (DHCR-24) génjének (Seladin1) polimorfizmusát (rs600491, C/T) és interakcióját vizsgáltuk az ApoE gén polimorfizmusával. Eredményeink szerint (*Fehér és mtsai. 2010*). A Seladin1 gén vizsgált polimorfizmusa önmagában nem bizonyult AD rizikótényezőnek. A T/T genotípus előfordulása szexuálisan dimorf jellegű volt, férfiak esetében nagyobb Alzheimer rizikóval (OR=43,7) járt. Az ApoE4 allél öröklése és a Seladin1 polimorfizmusok között nem találtunk kimutatható interakciót.

**A pályázattal kapcsolatos 2010 évi tudományos aktivitásunk:**

3 angol nyelvű cikk összesített impact faktor 8.053

7 angol és magyar nyelvű kongresszusi absztrakt