

73430 azonosító számú "Az 5q31 kromoszóma régió funkcionális variánsai: kapcsolat poligénes betegségek és a karnitin rendszer között" című OTKA pályázat szakmai zárójelentése

Valójában nem tudományos eredmény, hanem folyamatosan bővülő infrastruktúra, ami a pályázat teljes futamideje alatt gyarapodott, nevezetesen, a biobank készletek jelenítik meg azt az eredményt, ami később is hasznosítható, ipari hasznosultságot is megjeleníthet. A biobank rendszer az össz-európai, EU7 támogatott Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure (BBMRI) tagja, köszönhetően a sikeres preparatory-phase részvételnek, bekerültünk a szintén EU7 támogatott BBMRI-LPC projectbe is, ami a biobankjaink további hasznosítását látszik biztosítani.

A tudományos témák közül a karnitin metabolizmus kutatása, karnitin transzporter hibás családok keresése kezdetektől megjelölt prioritás volt. Végül is két OCTN2 hiányos családot találtunk, tudományos megfigyelést sikerült tennünk segítségükkel: a heterozigóta hordozók keringő karnitin észterei hozzávetőlegesen a normál koncentrációk felét mutatják (1). Másodlagos karnitin hiányt jelentő hemodializált betegekben a karnitin szupplementáció dinamikus felhasználását figyeltük meg (16), egyetlen szupplementum kihagyása az észterek profiljának drámai csökkenését eredményezte, szupplementum adása direkt hatással bírt (21,22). Diabetesben és metabolikus szindrómában a karnitin észterek profiljának hasonlóságait figyeltük meg (26).

Az 5q31-es régió ismert tartalmaz gyulladásoz bélbetegség (IBD) hajlamosító régiókat (IBD5 locus). Replikációs tanulmány keretén belül vizsgáltuk két IGR allél hajlamosító jellegét (2,3), ezek hajlamosítóak voltak Crohn betegségre. Rokon allélikus variánsaik nem társultak karnitin észter eltérésekkel (8), tehát nem sikerült funkcionális kapcsolatot találni a karnitin észtereket esetlegesen befolyásoló OCTN2 (SLC22A5) és egyéb régió béli minor IBD5 variánsok között. Több oka lehet ennek, részben a merítés során előfordulhat, hogy kevésbé markáns asszociációs készsű SNP került kiválasztásra, de ugyancsak tudunk kell, hogy a metabolomikai történéseket epigenetikai körülmények, mint metilációs különbségek, úgyszintén befolyásolhatják (9), de gén-gén interakciók lehetséges hatásai sem zárhatóak ki főbb, ismert hajlamosító gének együttállása esetén (10). Ha feltételezzük azt, hogy ha adott egy konkrét hajlamosító allél, annak együttállása egy másik hajlamosító alléllal, várhatóan növeli a hajlamosítottságot. Vizsgálataink azt mutatták, hogy ezen elemi következtetés nem biztos, hogy helytálló, legalábbis nem figyelhető meg kötelezően additív hatás. Nem is beszélve arról az esetről, amikor hajlamosító és védő faktorok állnak együtt ugyanabban az egyénben,- egyáltalán nem lehet szinte megjósolni az additív hatást (17). Előfordulhat, hogy olyan hajlamosító gének, melyek hazai populációban egyáltalán nem mutattak hajlamosítást, hajlamosítóak lettek más génekkel történt kapcsoltságuk esetén (17). Ez a jelenség vélhetően univerzális, és magyarázhatja azt, hogy bizonyos tanulmányok negatív eredményt adnak ugyan, a véletlenszerű beteg-eloszlás miatt, de a következtetés, amit a kutatók levontak, hamis. A JAK2, STAT3, és a CCR6 gén-gén interakciók sajátos kapcsolatait figyeltük meg hazai IBD-s beteganyagban (25), a vizsgálatok előre meg nem jósolható interakciókat is megvilágítottak..

Paralel az egyéb vizsgálatainkkal került a látótérbe az interleukin 23 receptor (IL23R) polimorfizmusainak rendszere, amiről kiderült, hogy az IBD hajlamosítottság/védés mellett nemcsak IBD-ben, hanem egyéb autoimmun betegségekben is rizikó vagy védő tényezők lehetnek, a témáról összefoglaló közleményt is megjelentettünk (4). Hazai populációs mintákban elsőként ismertük fel, hogy az IL23R

bizonyos variánsai hajlamosítottaságot kölcsönöznek ankylosis spondylitis kialakulásának irányába (5), a közleményre relatíve nagyobb citátumot sikerült kapnunk.

Vizsgáltuk az IL23R variánsokat SLE-ben is (14). Valójában ez egy replikációs tanulmány volt, azonban több populáció esetében negatív eredményről számoltak be, a polimorfizmusok vizsgálata hazai mintákban indokolt volt.

Az IL23R vizsgálata további kérdéseket is felvetett. Ha elfogadjuk azt, hogy az IL23R bizonyos polimorfizmusai hajlamosítanak IBD-re (Crohn és ulceratív colitis), rheumatoid arthritisre, és egyaránt ankylosis spodyloticára is, míg más polimorfizmusai a génnek védenek, van-e valami különbség a képzett haplocsoportok terén? Kiderült, hogy fundamentális különbségek találhatóak az egyes hajlamosító variánsok mögött (28,29), és ez önmagában is ad némi magyarázatot arra, hogy miért hajlamosít az egyik haplocsoport az egyik betegségre, míg a mások, a másokra, közel hasonló, vagy minimálisan eltérő SNP összetevők esetén is.

A hajlamosító gének vizsgálata, a biobankolt betegcsoportok stratifikálása, egyben teret nyitott a személyre szabott orvoslás bizonyos további aspektusainak vizsgálatára is. Joggal feltételezzük, hogy ha egy bizonyos betegcsoport (legyen az IBD, vagy bármi más autoimmun csoportba tartozó betegség) egy adott genetikai hajlamosítottsággal bír, nem kötelező, hogy terápiás válaszkészsége ugyanolyan lesz bármilyen terápiával szemben, mint egy másik hajlamosítottaságot mutató csoport. A rendelkezésre álló biobankjaink segítségével vizsgáltunk több farmakogenetikailag releváns polimorfizmust átlagos hazai, és Roma biobankolt gyűjtemények felhasználásával. Többségében olyan polimorfizmusokat vizsgáltunk, melyek nagyobb populációk gyógyszerelésében jelentősek lehetnek (VKORC1, CYP2C9, MDR1), és miután okkal feltételeztünk az eltérést az átlag hazai populációk és a Roma minták között, valóban, eredményeink igazolták a feltevést, több esetben fundamentális különbségeket sikerült felfedeznünk (6,7,20).

A triglicerid metabolizmusban szerepet játszó polimorfizmusok egy voluminosus kiterjesztését jelentették a pályázatnak. Eredendően, a gondolati kapocs onnan származott, hogy a karnitin regulatórikus szerepet játszik a hosszú szénláncú zsírsavak égetésében, a hosszú szénláncú zsírsavak triglicerid eredetűek. Elsőként az apolipoprotein A5 került vizsgálatunk alá, majd annak haplotípus eloszlását vizsgáltuk különböző betegségekben, így metabolikus szindrómában (12). A további regulatórikus elemek a glukokinase regulatórikus protein (11), majd a GALTN2 és az MLXIPL voltak ischémias stroke betegségben (13). Az apolipoprotein A5-el kapcsolatos adatainkat felhasználták egy nagy nemzetközi meta analízisben (15), ahol társszerzőségeit biztosították, de az OTKA támogatottság nem került feltüntetésre. Minden esetre, örömeinkre szolgált, hogy adataink teljes egészében fitteltek az eloszlásba, így korábbi megfigyeléseink ezúton is megerősítést nyertek (15). A GCKR minor allélokra megfigyeltük, hogy a triglicerid és glukóz szintekre inverz hatással bírnak, és egyben csökkentik az obesitás kialakulásának hajlamát gyermekben (18). Az ANGPTL3, CILP3, és a TRIB1 minor allélok érdekes módon nem mutattak összefüggést triglicerid szintekkel hazai populációban, nem mutattak stroke hajlamosítást sem (19). Az apolipoprotein A5-el kapcsolatban megfigyeltük, hogy annak gyakori funkcionális polimorfizmusai speciális akkumulációt mutatnak triglicerid szint emelkedéssel kapcsolatban (23). Az irodalmi adatokat és a saját nem közölt eredmények egy részét review közleményben foglaltuk össze (24).

Az 5q31 régió messze túlmutató array alapú tanulmányt közöltünk, melyben a hazai Roma populáció genetikai sajátosságait vetettük össze indiai populációéval. Ez a tanulmány az egyik első, amelyik modern, robosztus technikát alkalmaz populáció nyomon követésre Romák esetében (30).

Egy hazánkban addig nem ismert, nem szindrómás halláskárosítottsággal társuló mtDNS T7510C mutációt írtunk le (27).

## IRODALOMJEYZÉK

1. Komlósi K, Magyar L, Talián GC, Nemes E, Káposzta R, Mogyorósy G, Méhes K, Melegh B. Plasma carnitine ester profile in homozygous and heterozygous OCTN2 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S15-9.
2. Lakner L, Csöngéi V, Magyar L, Varga M, Miheller P, Sarlós P, Orosz P, Bári Z, Takács I, Járomi L, Sáfrány E, Sipeky C, Bene J, Tulassay Z, Döbrönte Z, Melegh B. Possible role of selected IGR and SLC22A4/SLC22A5 loci in development of inflammatory bowel diseases *Orv Hetil.* 2009;150(29):1375-80.
3. Lakner L, Csöngéi V, Sarlós P, Járomi L, Sáfrány E, Varga M, Orosz P, Magyar L, Bene J, Miheller P, Tulassay Z, Melegh B. IGR2096a\_1 T and IGR2198a\_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(5):503-7.
4. Safrány E, Melegh B. Functional variants of the interleukin-23 receptor gene in non-gastrointestinal autoimmune diseases. *Curr Med Chem.* 2009;16(28):3766-74.
5. Sáfrány E, Pazár B, Csöngéi V, Járomi L, Polgár N, Sipeky C, Horváth IF, Zeher M, Poór G, Melegh B. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjögren syndrome in Hungarian population samples. *Scand J Immunol.* 2009;70(1):68-74.
6. Sipeky C, Csöngéi V, Járomi L, Safrány E, Polgár N, Lakner L, Szabo M, Takács I, Melegh B. Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) haplotypes in healthy Hungarian and Roma population samples. *Pharmacogenomics.* 2009;10(6):1025-32.
7. Sipeky C, Lakner L, Szabo M, Takács I, Tamási V, Polgár N, Falus A, Melegh B. Interethnic differences of CYP2C9 alleles in healthy Hungarian and Roma population samples: Relationship to worldwide allelic frequencies. *Blood Cells Mol Dis.* 2009;43(3):239-42.
8. Talián G, Lakner L, Bene J, Komlósi K, Horváth K, Gasztonyi B, Miheller P, Figler M, Mózsik G, Tulassay Z, Melegh B. Plasma carnitine ester profiles in Crohn's disease and ulcerative colitis patients with different IGR2230a\_1 genotypes. *Int J Immunogenet.* 2009;36(6):329-35.
9. Balasa A, Gathungu G, Kiszfali P, Smith EO, Cho JH, Melegh B, Kellermayer R. Assessment of DNA methylation at the interferon regulatory factor 5 (IRF5) promoter region in inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(5):553-6.
10. Csöngéi V, Járomi L, Sáfrány E, Sipeky C, Magyar L, Faragó B, Bene J, Polgár N, Lakner L, Sarlós P, Varga M, Melegh B. Interaction of the major inflammatory bowel disease susceptibility alleles in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16(2):176-83
11. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N, Szolnoki Z, Maász A, Horvatovich K, Faragó B, Sipeky C, Sáfrány E, Magyar L, Kiszfali P, Mohás M, Janicsek I, Lakner L, Melegh B. Functional variants of glucokinase regulatory protein and apolipoprotein A5 genes in ischemic stroke. *J Mol Neurosci.* 2010;41(1):121-8.
12. Kiszfali P, Mohás M, Maász A, Polgár N, Hadarits F, Markó L, Brasnyó P, Horvatovich K, Oroszlán T, Bagosi Z, Bujtor Z, Gasztonyi B, Rinfel J, Wittmann I, Melegh B. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(7):505-11.

13. Polgár N, Járomi L, Csöngéi V, Maász A, Sipeky C, Sáfrány E, Szabó M, Melegh B. Triglyceride level modifying functional variants of GALTN2 and MLXIPL in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1033-9.
14. Safrany E, Hobor R, Jakab L, Tarr T, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C, Valasek A, Zeher M, Fust G, Czirjak L, Melegh B. Interleukin-23 receptor gene variants in Hungarian systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res.* 2010;59(2):159-64.
15. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Melegh B et al, Wood AM. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;8;375(9726):1634-9.
16. Bene J, Csiky B, Komlosi K, Sulyok E, Melegh B. Dynamic adaptive changes of the serum carnitine esters during and after L-carnitine supplementation in patients with maintenance haemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(4):280-6.
17. Csöngéi V, Járomi L, Sáfrány E, Sipeky C, Magyar L, Polgár N, Bene J, Sarlós P, Lakner L, Baricza E, Szabó M, Rappai G, Melegh B. Interaction between CTLA4 gene and IBD5 locus in Hungarian Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(9):1119-25.
18. Horvatovich K, Bokor S, Polgar N, Kisfali P, Hadarits F, Jaromi L, Csongei V, Repasy J, Molnar D, Melegh B. Functional glucokinase regulator gene variants have inverse effects on triglyceride and glucose levels, and decrease the risk of obesity in children. *Diabetes Metab.* 2011;37(5):432-9.
19. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N, Rappai G, Szolnoki Z, Maász A, Horvatovich K, Sáfrány E, Sipeky C, Magyar L, Melegh B. Triglyceride Level-Influencing Functional Variants of the ANGPTL3, CILP2, and TRIB1 Loci in Ischemic Stroke. *Neuromolecular Med.* 2011;13(3):179-86.
20. Sipeky C, Csongei V, Jaromi L, Safrany E, Maasz A, Takacs I, Beres J, Fodor L, Szabo M, Melegh B. Genetic variability and haplotype profile of MDR1 (ABCB1) gene in Roma and Hungarian population samples with a review of the literature. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(2):206-15.
21. Bene J, Csiky B, Wittmann I, Sulyok E, Melegh B. Dramatic decrease of carnitine esters after interruption of exogenous carnitine supply in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012;34(5):555-8.
22. Csiky B, Bene J, Wittmann I, Sulyok E, Melegh B. Effect of hemodialysis session on the dynamics of carnitine ester profile changes in L: -carnitine pretreated end-stage renal disease patients. *Int Urol Nephrol.* 2012 Jun 10. [Epub ahead of print]
23. Hadarits F, Kisfali P, Mohás M, Maász A, Duga B, Janicsek I, Wittmann I, Melegh B. Common functional variants of APOA5 and GCKR accumulate gradually in association with triglyceride increase in metabolic syndrome patients. *Mol Biol Rep.* 2012;39(2):1949-55.
24. Melegh BI, Duga B, Sümegi K, Kisfali P, Maász A, Komlósi K, Hadzsiev K, Komoly S, Kosztolányi G, Melegh B. Mutations of the apolipoprotein A5 gene with inherited hypertriglyceridaemia: review of the current literature. *Curr Med Chem.* 2012;19:6163-6170.
25. Polgar N, Csongei V, Szabo M, Zambo V, Melegh BI, Sumegi K, Nagy G, Tulassay Z, Melegh B. Investigation of JAK2, STAT3 and CCR6 polymorphisms and their gene-gene interactions in inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet.* 2012;39(3):247-52.

26. Bene J, Márton M, Mohás M, Bagosi Z, Bujtor Z, Oroszlán T, Gasztonyi B, Wittmann I, Melegh B. Similarities in serum acylcarnitine patterns in type 1 and type 2 diabetes mellitus and in metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(1):80-5.
27. Komlósi K, Maász A, Kisfali P, Hadzsiev K, Bene J, Melegh BI, Ablonczy M, Németh K, Fekete G, Melegh B: Non-syndromic Hearing Impairment in a Hungarian Family with the m.7510T>C Mutation of Mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) and Review of Published Cases. *J Inher Metab Dis.* 2013;9:105-11.
28. Safrany E, Szabo M, Szell M, Kemeny L, Sumegi K, Melegh BI, Magyar L, Matyas P, Figler M, Weber A, Tulassay Z, Melegh B. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res.* 2013;62(2):195-200.
29. Szabo M, Safrany E, Pazar B, Melegh BI, Kisfali P, Poor G, Figler M, Szekanecz Z, Czirjak L, Melegh B. Marked diversity of IL23R gene haplotype variants in rheumatoid arthritis comparing with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Mol Biol Rep.* 2013;40(1):359-63.
30. Moorjani P, Patterson N, Loh PR, Lipson M, Kisfali P, Melegh BI, Bonin M, Kádási L, Rieß O, Berger B, Reich D, Melegh B: Reconstructing Roma history from genome-wide data. *Plos One.* 2013. [Epub ahead of print]