

A 17q21.31 inverzió populációgenetikai vizsgálata és
Alzheimer-kórhoz kapcsolódó gén-interakciós elemzése

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója

Dr. Álmos Péter Zoltán



Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pszichiátriai Klinika
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Janka Zoltán

Szeged

2013

A disszertáció a következő publikációkra épül

- I. **Álmos Péter Zoltán**, Horváth Szatmár, Czibula Ágnes, Raskó István, Sipos Botond, Bihari Péter, Béres Judit, Juhász Anna, Janka Zoltán, Kálmán János
H1 tau haplotype-related genomic variation at 17q21.3 as an Asian heritage of the European Gypsy population
Heredity, 2008; 5:416-9 IF 3.823
- II. Fehér Ágnes, Juhász Anna, Rimanóczy Ágnes, **Álmos Péter Zoltán**, Béres Judit, Janka Zoltán, Kálmán János
Dopamine metabolism-related gene polymorphisms in Roma (Gypsy) and Hungarian populations
Journal of Genetics, 2011; 90:e72-5 IF 1.086
- III. **Álmos Péter Zoltán**, Horváth Szatmár, Czibula Ágnes, Raskó István, Domján Nóra, Juhász Anna, Janka Zoltán, Kálmán János
Tau haplotypes and ApoE4 do not act in synergy on Alzheimer's disease
Psychiatry Research, 2011; 186:448-50 IF 2.524

Összesített impakt faktoruk: 7.433

A disszertációhoz szorosan kapcsolódó előadás kivonatok

Álmos Péter, Czibula Ágnes, Raskó István, Béres Judit, László Aranka, Endreffy Emőke, Juhász Anna, Rimanóczy Ágnes, Janka Zoltán, Kálmán János

A tau gén, mint populációgenetikai marker és tauopáthia kockázati tényező a magyarországi romáknál

Magyar Humángenetikai Társaság VI. Kongresszusa. Győr, 2006, 76.p.

Fehér Ágnes, Béres Judit, Juhász Anna, Rimanóczy Ágnes, **Álmos Péter**, Kálmán János, Janka Zoltán

Dopamin rendszerrel kapcsolatos genetikai polimorfizmusok vizsgálata roma és nem roma populációkban

Magyar Humángenetikai Társaság VII. Kongresszusa. Pécs, 2008, 51.p.

Álmos Péter, Horváth Szatmár, Domján Nóra, Juhász Anna, Janka Zoltán, Kálmán János

Examining gene-gene interactions between tau haplotypes and ApoE4 in Alzheimer's disease

9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, 2009, p.271.

A tanulmány háttere

Az örökölhető biológiai tulajdonságokat, melyek egyénként határoznak meg, vagy csoportokba foglalnak bennünket, a természettudományok kutatják. E tényezők tervrajza, a humán genom, evolúciós értelemben rövid idő alatt jelentős mértékben tud változni. A genomi variánsok feltérképezése az elmúlt másfél évtizedben megmutatta, hogy jelentős, akár több száz kilobázis méretű változatok is válhatnak néhány generáció alatt egyén specifikusból családon belül halmozódó jellemzővé. Bár a strukturális variánsok a mendeli genetika rendszerébe korlátozottan illeszthetőek, a populációgenetika eredeti felismerése itt is érvényes. A genom változásai, egy variáns megjelenése az egyed túlélését, alkalmazkodóképességét és reprodukcióját illetően pozitív következményekkel járhat és az adaptációs előny generációkon keresztül a variáns feldúsulását eredményezheti a populációban. Ugyanakkor, mivel a genom nyitott rendszer, ugyanez a variáns a peremfeltételek, pl. a környezeti tényezők megváltozásával előnyös tulajdonságból hátránnyá is válhat, a reprodukció és fitness szempontjából visszavetve az egyedeket.

Az orvostudományban a variánsokon legtöbbször azon genetikai változatokat értjük, melyek a kórfolyamatok kialakulásában játszanak szerepet. A humán genom egyre részletesebb megismerése egyrészt lehetővé tette, hogy minden eddiginél mélyebb ismeretekre tegyünk szert a betegségek hajlamosító tényezőit illetően, másrészt (eleinte az előbbtől függetlenül) a különböző genomi variánsokat a populációk szerinti eloszlás tekintetében tudjuk elemezni. E két párhuzamosan fejlődő kutatási irány átfedő érdeklődési területe azt vizsgálja, hogy az egyes populációkra jellemző genetikai háttér milyen szereppel bír, hogyan játszik közre betegségek kialakulásában. A migrációs kutatásokra és genomi hálózatok elemeinek összejátékára történő kitekintés ugyanis az orvostudomány számára olyan képet tárhat fel,

mely túlmutat azon az értelmezési kereten, amit egy klasszikus klinikai eset–kontroll vizsgálat „felbontóképessége” megenged.

A genomi strukturális variánsok

A genomi variánsok vizsgálatának első szakaszában a módszertanilag egyszerűbben megragadható óriási kromoszóma-átrendeződéssel járó, vagy a másik végletet jelentő egynukleotid polimorfizmusokra (single nucleotide polymorphism, SNP) fókuszáltak a kutatások. A technológiai fejlődéssel, az array vizsgálatok, majd az újabb generációs szekvenáló eljárások kidolgozásával fokozatosan vált lehetővé nagyobb variánsok detektálásának lehetősége. E módszerek a genom kvantitatív deviációinak (pl. duplikációk, deléciók, inzerciók) feltárására is egyre biztosabb lehetőséget adtak. Bár a teljes genom asszociációs vizsgálatoknak még csak töredéke foglalkozik a számbeli eltérésekkel, az azonban felismerésre került, hogy a strukturális genomi eltérések a variancia 0.5 – 1 százalékáért felelősek, szemben a 0.1% SNP-variabilitással. A genom evolúciós aspektusú vizsgálatai azt mutatják, hogy a strukturális variánsok a főemlősökben gyakoribbak, és a *de novo* megjelenés valószínűsége az ember vs. csimpánz összehasonlításban is progressziót jelez.

2008 óta a komplex genetikai hátterű kórképek – különösen a pszichiátriai megbetegedések (pl. szkizofrénia, autizmus) – tekintetében számos nagy hatású tanulmány azonosította a kvantitatív strukturális eltérések szerepét. A kiegyensúlyozott genomi eltérések (pl. inverziók) feltérképezése ugyanakkor technológiailag jelenleg is komplikált. Holott az elmúlt szűk évtized ez irányú analízisei azt mutatják, hogy ezek a variánsok is fontos szerepet játszanak a fenotípus varianciában és a főemlős-specifikációban: bár csendesnek tűnhetnek, számos példa mutatja, hogy a genom szerkezetének megbontásával a génkifejeződést befolyásolják és további variánsok kialakulásának kockázatát növelik.

A 17q21.31 lókuszt populációgenetikai aspektusai

Pár évszázaddal ezelőtt egy új, érdekes fejezetet nyitott az ember a saját genetikai történetében azzal, hogy a technológiai fejlődés eredményeként populációinak migrációs sebessége felgyorsult és emberi csoportok a régi környezetet – evolúciós szempontból nézve szélsőségesen rövid idő alatt – új, ismeretlen környezetre változtatták. Az új miliőben ugyanis az ideális működést biztosító genomi architektúra – ahol a gének interakciós hálózata a környezeti tényezőkkel nyílt rendszert alkotva van egyensúlyban – egy addig rejtett negatív hosszmetzeti esemény kibontakozását, a homeosztázis felborulásának kockázatát hordozza. E felismerések talaján az utóbbi évtizedben fejlődésnek indultak a migráció következményeként kialakuló populációkeveredés orvosi genetikai tanulmányai.

Egy szemléletes példa a terület fejlődésére a 17q21.31 régió kutatásának története.

Az e kromoszómaszakaszra lokalizálható számos gén közül neurobiológiai kutatások szempontjából is külön kiemelendő a mikrotubulushoz kapcsolt tau fehérje génje (MAPT). A tau protein, mely az idegsejtek intracelluláris transzportjában játszik kulcsszerepet, egyes pszichiátriai és neurológiai tünetek formájában megjelenő idegrendszeri betegségekben érintett (ún. tauopátiák, pl. Alzheimer-kór, Lewy-testes demencia, Parkinson-kór). E betegségekben közös, hogy a tau fehérje fibrillumokat alkot és sejthalált okoz. A patomechanizmust az amyloid kaszkád elemeként számos egyéb biológiai útvonal interakciójában lehet értelmezni, de a primer amyloid károsodás hiányában is kialakulhatnak tauopátiák, pl. a tau gén mutációi révén. A gén kauszális variánsainak kutatása során a kilencvenes évek végén elkülönítettek két haplotípust (H1 és H2 jelöléssel ellátva azokat) és kezdetben a H1 allél hordozását a különböző tauopátiák kialakulásának kockázati tényezőjeként írta le a

szakirodalom. Az eset-kontroll vizsgálatok következtetéseknek korlátait aztán hamarosan megmutatta, hogy az azonos földrajzi régióban élő ázsiai és az afro-amerikai populációk vizsgálatakor a vizsgálatok ellentmondásos eredményekre vezettek és az allélok hordozási gyakorisága is jelentős eltéréseket mutatott a vizsgált etnikumok szerint. A további tanulmányok fokozatosan mutatták ki, hogy az európai/ észak-amerikai vizsgálatokban 20-30%-os gyakorisággal előforduló H2 haplotípus más populációkban teljesen hiányzik, illetve csak európai génbeáramlás következményeként mutatható ki. A klinikai irányú vizsgálatok ezzel párhuzamosan tovább keresték az összefüggést a 17q21.31 H1 haplotípusa és a tauopátiák kialakulásának kockázata között. Az eredmények ellentmondásosan alakultak: rendszeresen voltak az összefüggést megerősítő vizsgálati eredmények, de ezek nehezen interpretálhatóak a H1 haplotípust kizárólagosan hordozó, a tauopátiák prevalenciájában nem különböző kelet-ázsiai, afrikai populációk esetében. Az eredmények akkor nyertek új értelmezési keretet, amikor 2005-ben az ENCODE projekt részeként Stefansson és munkatársai felfedezték, hogy a két allél mögött a humán genom egyik legnagyobb, 900Kb méretű inverziója tárható fel, mely a kaukázusi népcsoportban alakult ki és nagyobb reprodukciós rátát jelentve Európában és Délnyugat-Ázsiában fordult elő. További vizsgálatok feltárták, hogy valójában a H2 haplotípus az ősi, a csimpánzban is megtalálható variáns, mely a humán specifikáció során egyszer már invertálódott. A régió instabilitása miatt azonban a kaukázusi populációban újabb inverzió jött létre, felvéve a régi formát és szelekciós előnyénél fogva elterjedt. E haplotípus genomi szerkezete jelenti a kockázatot ugyanakkor a mentális retardációk 1 százalékát adó Koolen De Vries szindróma kialakulására. A fentiekből adódóan e betegség az ázsiai és afrikai népcsoportokban nem fordul elő.

Vizsgálataink célkitűzése

Az I. kísérletben kutatási célunk az volt, hogy magyarországi populációgenetikai relációkban vizsgáljuk meg az inverzió elterjedését. Így a 17q21.31 régió genetikai variánsainak megoszlását Magyarország két legnagyobb lélekszámú népcsoportjában, a magyar és roma populációkban vontuk vizsgálat alá. Célunk annak a kérdésnek a megválaszolása volt, hogy az Európába az inverzió kialakulása (vagy elterjedése) után bevándorló, azt eredetileg nem hordozó népcsoportoknál, mint pl. a jelenleg egyazon földrajzi környezetben élő magyar és roma populációban milyen gyakorisággal található meg a variáns. Nullhipotézisünk szerint a magyar populáció az inverzió szempontjából elvesztette ázsiai eredetét és az európai kaukázusi népekre jellemzően hordozza a H2 variánst, míg a roma népcsoport keleti eredetére következtetni lehet az alacsony gyakoriságból.

A disszertáció e fő iránya mellett az II. kiegészítő tanulmányban egyéb, pszichiátriai szempontból kiemelt, nem-strukturális génvariánsok meghatározásával vizsgáltuk meg ugyanezt a populációgenetikai jellegű kérdéskört. Ebben a munkában pszichiátriai szempontból szintén relevanciával bíró géneket vettünk nagytű alá. A dopaminerg rendszer ismert variánsai közül a dopamin transzporter gén (DAT) tandem nukleotid ismétlődés (VNTR) és a D3 dopamin receptor gén (DRD3) egynukleotid polimorfizmus (SNP) gyakoriságát elemeztük a fenti népcsoportokban, összevetve eredményeinket a nemzetközi publikációk adataival.

A III. munka a 17q21.31 régiót annak eredeti kontextusában vizsgálta, a tauopátiák közül az Alzheimer-kórra eset-kontroll elrendezésben közelítve. A vizsgálatba azonban bevontuk azt a szempontot, hogy a genomi variánsok megjelenése nem önmagukban jelent megnövekedett kockázatot, hanem a biológiailag összefüggő hálózat kontextusában. A

komplex, multifaktoriális betegségek esetén számolni kell a gének egymásra hatásának, interakciójának lehetőségével is, melyek összekapcsolódó utakon járulhatnak hozzá a megnövekedett rizikóhoz. A 17q21.31 inverzió episztázisát az apolipoprotein E epsilon 4 (APOE4) variánsával összefüggésben célszerűnek tűnt megvizsgálni, egyrészt mert az APOE4 az AD legrégebben és legstabilabban replikált kockázati tényezője, de mindenek előtt abból adódóan, hogy az APOE4 az amyloid prekursor protein – MAPT hálózat regulátora.

Vizsgálati személyek, páciensek és módszerek

Az I. vizsgálatban 118 oláh roma és 184 kaukázusi magyar személy vett részt. A roma személyek három Felső-Tisza-vidéki faluból származtak, ahol terepmunka során gyűjtöttük be a vérmintákat. A kaukázusi magyar személyek a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikája és az Országos Szakmódszertani Központ munkatársai voltak. Perifériás vérből történt a DNS izolálás, polimeráz láncreakció (PCR) módszerével amplifikáltuk a MAPT 9. intron deléció-inverzió polimorfizmusát. A Hardy–Weinberg equilibrium (HWE) vizsgálata az 'R' programcsomag 'HWE.test' funkciójával történt, az 'R' Fischer egzakt tesztjével határoztuk meg a genotípusok és allélok gyakoriságát.

A II. vizsgálatban 189 oláh roma és 189 kaukázusi magyar személy vett részt. A DNS-t perifériás vérből izoláltuk. A DAT 40 bp VNTR polimorfizmusát PCR segítségével determináltuk. A DRD3 Ser9Gly SNP polimorfizmust PCR amplifikációval, majd *MscI* restrikciós enzimmal és poliakrilamid gélelektroforézissel határoztuk meg. A statisztikai analízist SPSS 15.0 for Windows szoftverrel végeztük. Pearson *chi*² tesztet használtunk a HWE kalkulálásához valamint a DAT és DRD3 genotípusok illetve a DAT allélgyakoriság összevetésére, míg a DRD3 allélgyakoriságot Fischer egzakt tesztel mértük.

A III. vizsgálatban 174 kaukázusi magyar vizsgálati személy vett részt. 91 Alzheimer-kórral diagnosztizált beteg (átlag életkor /SD/, 69.5 /11.9/ év; Mini-Mentál Teszt pont /SD/, 14.1 /4.9/) random módon került beválogatásra a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika Memória Ambulanciájának járóbetegei közül. A betegség diagnózisa a BNO-10 és nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján (National Institute for Neurological and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA) történt. Minden beteg CT és/vagy MRI vizsgálat után került beválogatásra (kétes esetekben SPECT segítette a diagnózist) a neurológiai kórok kizárása céljából. A 83 egészséges személy (átlag életkor /SD/ 67.4 /12.3/ év; Mini-Mentál Teszt pont ≥ 28) a páciensek házastársa volt. A DNS kivonása és a 17q21.31 inverzió és az APOE4 allélok meghatározása a fenti módszereknek megfelelően PCR segítségével történt. SPSS 12.0 szoftvert használtunk a statisztikai elemzéshez. A *chi2* hatásméretet és statisztikai erő kalkulációt PASS 2008 tesztcsomaggal végeztük. Az esetszámra tekintettel 'R' környezetben írt logisztikus regresszió alapú szinergizmus faktoranalízis módszerével kalkuláltuk a gén interakciókat. Statisztikai erőt az 'R' "SFProgrammes.r" szkriptjének felhasználásával kaptuk meg.

A fenti vizsgálatokba minden személy beleegyezett, az etikai engedélyt a helyi etikai bizottság bírálta el. A tanulmányokat a Helsink Deklarációnak megfelelően folytattuk le.

Eredmények

Az I. vizsgálatban a kaukázusi magyar csoport Hardy-Weinberg egyensúlyban volt ($p=0.842$), míg a roma populáció szignifikánsan eltért attól ($p=0.017$). A romák jelentősen gyakrabban hordozzák a H1 allélt

(89.8% ($n=212$) vs. 75.5% ($n=278$), $p<0.001$) és a H1H1 genotípus aránya is szignifikánsan magasabb (83.0% ($n=98$) vs. 56.5% ($n=104$), $p<0.001$). A H1/H2 heterozigóták a kaukázusi magyar populációban domináltak (38.0% ($n=70$) vs. 13.6% ($n=16$), $p<0.001$).

A II. vizsgálatban négy DAT allélt azonosítottunk a vizsgált csoportokban: A8, A9, A10 és A11. Az oláh roma csoportban nem fordult elő A8 allél, a kaukázusi csoportban egy személy hordozta azt. Az A9/A10 genotípus szignifikánsan magasabb volt a kaukázusi magyar populációban (23.8% vs. 43.9%), míg az A10/A11 genotípus a roma csoportban dominált (8.5% vs. 1.6%) ($\chi^2=28.431$ (6), $p<0.0001$). Az A10 allél hasonló frekvenciával fordult elő (roma, 72.2%; kaukázusi, 70.6%). Az A9 allél jelentősen alacsonyabb, míg az A11 szignifikánsan nagyobb gyakorisággal volt jelen a roma populációban (A9: 20.4% vs. 28.0%; A11: 7.4% vs. 1.1%) ($\chi^2 = 23.662$ (3), $p<0.0001$). A DRD3 Ser9Gly SNP genotípusai és alléljai tekintetében nem mutatkozott statisztikai differencia. (Ser9Ser: roma, 42.9%; kaukázusi, 50.3%; Ser9Gly: roma, 52.9%; kaukázusi, 45.0%, Gly9Gly roma, 4.2%; kaukázusi, 4.7%, $\chi^2=2.389$ (2), $p=0.303$ valamint Ser9: roma, 69.3%; kaukázusi, 72.8%; Gly9: roma, 30.7%; kaukázusi, 27.2% $p=0.336$). A DAT és a DRD3 genotípusok esetében is kimutatható volt a roma populációkon belül a Hardy–Weinberg egyensúly hiánya (DAT: $p<0.001$; DRD3: $p<0.001$), míg a kaukázusi populáció egyensúlyban volt.

A III. vizsgálatban a MAPT és APOE4 allél frekvenciák Hardy–Weinberg egyensúlyban voltak a kontroll (MAPT $\chi^2=0.009$ (1), $p=0.99$), (APOE4 $\chi^2=1.36$ (5) $p=0.93$) és az AD mintákban is (MAPT $\chi^2=0.06$ (1), $p=0.97$), (APOE4 $\chi^2=5.33$ (5), $p=0.38$). Nem találtunk szignifikáns eltérést a MAPT haplotípusok eloszlási gyakoriságában allélok ($\chi^2=0.97$ (1), $p=0.32$) illetve genotípusok ($\chi^2=1.03$ (1), $p=0.59$) tekintetében. Az APOE4 allél gyakrabban fordult elő Alzheimer-kóros páciensekben ($\chi^2=4.01$ (1), $p=0.03$). Alzheimer-kórban a H1 allél és az APOE4

kombinációja szignifikánsan gyakrabban fordult elő (30.8%, $n=28$ vs. 14.5%, $n=12$, $\chi^2=6.52$ (1), $p=0.011$). Ugyanakkor szinergizmus nem mutatható ki a két változat között: az SF értékek 1.02 H1 homozigóta genotípusra és 5.42 H1 allélra számolva, egyik eset sem éri el a statisztikailag szignifikáns interakció szintjét ($p=0.98$, $p=0.22$).

Diszkusszió

Vizsgálatunkkal kimutattuk, hogy a magyarországi oláh roma és magyar népcsoport eltérő arányban hordozza a 17q21.31 inverziót és a romák ázsiai eredetét tükrözi az európai populáció átlagánál jelentősen ritkább H2 allélgyakoriság. Az európai népeknek megfelelő 20-30 százalékos arányú H2 hordozás a magyar populációban jól illeszkedik az elmúlt másfél évtized eredményeinek sorába, miszerint a magyar népcsoport elvesztette ázsiai karakterét és genetikai szempontból európai kaukázusivá vált. Az inverzió így módon alkalmas a jól körülírt, eltérő földrajzi eredetű népcsoportok keveredésének durva elemzésére. A roma populációt illetően fontos kiemelni, hogy a H1 allél gyakorisága alacsonyabb, mint az egyéb, európai környezetbe az utóbbi évszázadok során migrált ázsiai vagy afrikai eredetű népcsoportok esetén. Ez feltételezésünk szerint abból adódik, hogy az elmúlt évszázadok során részleges keveredés zajlott a H2 hordozó kaukázusi populációkkal. Ezt erősíthette, hogy az oláh metacsoport tradicionálisan tolerálja a nem-roma nőkkel kötött házasságokat.

A strukturális variáns mellett a dopamin transzporter VNTR-t és funkcionális D3 dopamin receptor SNP-t tanulmányozó vizsgálatunk is ilyen következtetésre jutott. A rendelkezésünkre álló irodalmi adatokkal összevetve a roma populáció az ázsiai hordozási arányokat tükrözi. Itt is megállapítható azonban, hogy a genomban a kaukázusi arányok felé történő elmozdulás detektálható.

Mindkét vizsgálat Hardy–Weinberg equilibrium elemzése sejteti, hogy a roma populációban a keveredés során elindult egyensúlyi állapotok még nem álltak be, illetve ez lehet a családon belüli házasságkötések nagy arányának következménye is.

A vizsgálatunk feltárta, hogy a Koolen De Vries szindróma *de novo* kialakulásának feltétele a roma populációban is kialakult, bár a megbetegedés esélye valószínűleg alacsonyabb, mint az európai kaukázusi magyar népcsoportban. Kiemeljük még, hogy az addiktív és pszichotikus kórképekhez köthető DAT variánsok eltérő allél-eloszlása a roma népcsoportban a népegészségügyi jelentőségű szerabúzus vonatkozásában is mérlegelendő szempont.

Az elmúlt évtizedben számos hazai és nemzetközi vizsgálat feltárt nagy penetranciával bíró mendeli variánsokat roma csoportban öröklődő betegségek esetén. Mindemellett a nem-mendeli, strukturális variánsok vizsgálata hiányzik, ahogy a komplex mentális betegségek (pl. tauopátiák) epidemiológiai és klinikai vizsgálata is erősen töredékes. Tekintettel arra, hogy a környezeti hatások és azok változása jelentős szerepet játszanak a multifaktoriális betegségek kialakulásában (lásd. az észak–amerikai afrikai eredetű népcsoportok ilyen vonatkozású kiterjedt tanulmányait, vagy jelen témában a H1 haplotípus etnikumfüggő hatását Parkinson–kórban), az európai roma népcsoport vizsgálata idő- és célszerű volna.

A vizsgálatok hiányára több magyarázat adódik, első helyen nem lehet figyelmen kívül hagyni az európai roma népcsoport általános neglektjét, szociális és egészségügyi szempontból is. Az időskori megbetegedések felmérését megnehezíti a tény, hogy a roma populáció születéskor várható élettartama 10-15 évvel az európai átlag alatt van. E különbség leküzdése céljából az ENSZ fejlesztési programot hirdetett meg a roma felzárkóztatás évtizedére (2005-2015) és felismerte a téma kutatásának

fontosságát. E vizsgálatunk a populációgenetikai jelentőség mellett akkor nyeri el érdemi orvostudományi interpretációját, ha a jelenleg rendelkezésre álló népegészségügyi és epidemilógiai ismereteink bővülnek.

Eset-kontroll vizsgálatunkban a kaukázusi magyar egészséges és Alzheimer-kóros páciensek tekintetében is a közel-keleti és európai H1 allélgyakoriság mutatkozott. Ilyen értelemben az inverzió a magyar populációban nem tekinthető a demencia kockázati tényezőjének. A kései kezdetű Alzheimer-kór legkiterjedtebben alátámasztott genetikai variánsát, az APOE4 allélt ugyanakkor vizsgálatunk is kockázati tényezőként azonosította. A munkánk azon része, ahol az APOE4 és a MAPT haplotípusok közötti interakciót vizsgáljuk, felhívja a figyelmet a valódi episztázisok validálásának szükségességére. A komplex betegségek számos genetikai eset-kontroll tanulmányában megfigyelhető, és ebben a munkában az SFA módszer adaptálásával igazoltuk, hogy ha az allélok kombinált analízise *chi2* próbával történik, akkor a gének közötti interakciók fals pozitív jelenség formájában jelenhetnek meg.

Összefoglalva elmondható, hogy munkánk írta le első alkalommal a 17q21.31 régióban található inverzió arányát a magyar és roma népcsoportban. Bemutattuk, hogy a variáns ugyanazon földrajzi környezetben nagy variabilitást mutathat az etnikai háttér függvényében. Megmutattuk, hogy a magyar populációban a H1 haplotípus nem köthető Alzheimer-kórhoz.

A komplex betegségeknek természete, hogy a környezeti hatások a teljes genetikai architektúra által felvázolt biológiai utak plaszticitásán keresztül érvényesülnek. Az I-III. tanulmányok e rendszerbe igyekeztek betekintést engedni. A publikálásuk óta eltelt években a 17q21.31 inverzió számos további részletes vizsgálaton esett át. Több, az inverzió

struktúrájából adódó betegséget tártak fel és a biológiai utakra gyakorolt diverz hatás feltérképezése is komoly mértékben előrelépett. A technológiai fejlődésből adódóan az egyre körülírtabb csoportok elemzése, illetve az individuális szintű genomvizsgálatok izgalmas időszakot nyitnak a strukturális variánsok jelentőségének pontos megértésében.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetem témavezetőm, Janka Zoltán Professzor Úr felé, aki lehetővé tette a kutatás megvalósítását, támogatta klinikai munkámat, valamint teret engedett a genetika területén kívül eső tudományos érdeklődésnek is.

Hálás vagyok Raskó István Professzor Úrnak és Czibula Ágnesnek, hogy a tudomány szeretetén keresztül meghatározták jövőmet.

Köszönöm a közös munkát a vizsgálatok résztvevőinek és szerzőtársaimnak. Külön szeretnék köszönetet mondani Horváth Szatmárnak az inspiráló beszélgetésekért és a publikációkhoz nyújtott hozzájárulásáért, Kálmán János Professzor Úrnak, hogy az Alzheimer-kór kutatócsoport mintáihoz hozzáférést biztosított, valamint Andó Bálintnak az elmúlt évek együttműködéséért.

Orvos-kutatóként meghatározónak tartom a kezdeti éveket, amikor a 4/B Osztályon Kovács Zoltán Ambrus, Szekeres György, Szendi István, Cimmer Csongor, Horváth Szatmár és Csifcsák Gábor munkatársa lehettem.

A családom és barátaim támogatása nélkül mindez nem lett volna lehetséges.

A kutatás a SCHIZO-08, valamint a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.