

**DOHÁNYZÁS EREDETŰ DNS KÁROSODÁSOK  
ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA BIOMARKEREKKEL  
HUMÁN TÜDŐDAGANATOS POPULÁCIÓBAN**

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Anna Livia**

**Pécsi Tudományegyetem,  
Általános Orvostudományi Kar,  
Orvosi Népegészségtani Intézet**

**Témavezető: Dr. Schoket Bernadette, PhD  
Programvezető: Prof. Dr. med. habil. Ember István, DSc**

**2012**

## Bevezetés

Magyarországon a férfiak tüdőrákos megbetegedési gyakorisága világviszonylatban a legmagasabbak között van, és a nőknél is magas, de ennek pontos okait még nem ismerjük. A tüdőrák kialakulásának elsődleges kockáztnövelő tényezője a dohányzás. Magyarországon az elszívott cigarettaszám magas, de nem tér el jelentősen más sokat dohányzó nemzetek elszívott cigarettamennyiségétől. Az azbeszt és a radon expozíció szempontjából nem sorolják Magyarországot a kiemelten nagy kockázatú országok közé. Ezért a kiugróan magas hazai tüdőrák megbetegedési gyakoriság okainak felderítésére, a betegség összetett molekuláris mechanizmusának feltérképezéséhez további kutatások szükségesek.

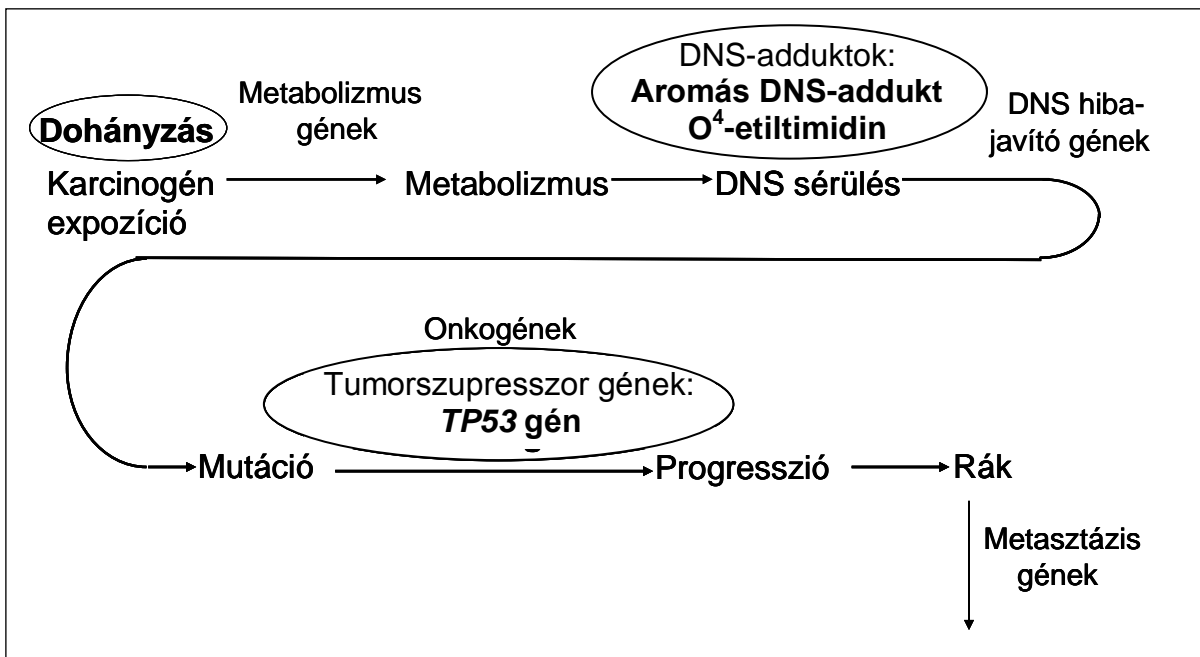
A dohányfüst közel négyezer komponenst tartalmaz, ezek közül számos komponens DNS károsító hatású, köztük policiklusos aromás szénhidrogének (PAH-ok), heterociklusos aromás aminok, N-nitrózaminok, aldehidek. A karcinogén vegyületek közül néhány közvetlenül fejt ki DNS károsító hatását, de a daganatkeltő vegyületek többsége kémiai átalakuláson megy keresztül és válik biológiailag aktívvá. A molekuláris epidemiológiában használt biológiai markerek, másként biomarkerek, azok a biológiai anyagok, alkotók vagy folyamatok, amelyek az emberi szervezetből kimutathatóak, mérhetőek, a szervezetben lejátszódó folyamatokat tükrözik és a betegség kimenetét befolyásolják, vagy a betegség kialakulás kockázatát jellemzik. Biomarkerek vizsgálatával nyert ismeretek segítségével lehetőség nyílik a betegség gyakoriságának, és a környezeti expozíció emberre gyakorolt egészségkárosító hatásának csökkentésére. A daganatképződés többlépcsős folyamatát jellemző fő biomarker csoportok: az expozíciós biomarkerek, mint például a DNS-adduktok\*; a hatásmarkerek, mint például a génmutációk; és a teljes folyamatot befolyásoló genetikai fogékonysági markerek.

A tüdődaganat kialakulás összetett molekuláris folyamatainak a jellemzése lehetséges a különböző csoportokba tartozó egyes biomarkerek és azok összefüggéseinek az együttes vizsgálatával. Doktori disszertációmban az aromás DNS-adduktok és az O<sup>4</sup>-etiltimidin mint expozíciós biomarkerek, a *TP53* génmutáció spektrum mint hatásmarker, és a betegség kockázatát leginkább növelő környezeti expozíció, a dohányzás összefüggéseit tanulmányoztam.

\*Saját korábbi magyar nyelvű publikációink szóhasználatát követve, az angol „adduct” megfelelőjeként disszertációmban az „addukt” szót használom egyes magyar szakszövegekben előforduló „adduktum” szó helyett.

## Célkitűzés

Többvégpontos molekuláris epidemiológiai kutatásaim célja a tüdőrák kialakulás molekuláris hátterének jobb megismerése expozíció- és hatásbiomarkerek alkalmazásával hazai tüdőrákos betegpopulációban. Kutatásaim alapjául munkacsoportunk korábbi aromás DNS-addukt vizsgálatai szolgáltak dohányzási expozícióval összefüggésben. Az ábrán a dohányfüst rákkeltő hatásának vázlatos folyamatábrája látható, melybe bejelöltem az általam vizsgált expozíciós tényező és biomarkerek helyét a folyamatban.



A dohányfüst rákkeltő hatásának vázlatos folyamatábrája

Munkámat nemzetközi együttműködési projektek keretében kiterjesztettem egy alig ismert DNS-sérülés, az O<sup>4</sup>-etilimidin vizsgálatára, hogy az vajon alkalmazható-e a dohányzás expozíciós biomarkereként. Munkám egyik célkitűzése tehát az expozíciós biomarkerek körének bővítése célszövetből, jelen munkában humán tüdőszövetből történő meghatározásra. Külön-külön, majd korrelációval elemeztem a két addukt típus expozíciótól való függését és eliminációját arra keresve a választ, hogy vajon mennyire kapcsolódnak a kétféle DNS sérülés keletkezési és eliminációs folyamatai. Elsőként vizsgáltam magyar tüdőrákos betegpopulációban a *TP53* gén mutáció gyakoriságot és mutáció mintázatot a dohányzási státusszal és a szövettani típussal összefüggésben abból a célból, hogy összehasonlíthassuk a hazai jellemzőket a nemzetközi adatokkal, hogy vajon találunk-e lényeges eltérést. Kutatásaimnak nemzetközi szinten is kiemelkedő újdonsága, hogy humán vizsgálatban

összefüggéseket kerestem a dohányzás eredetű aromás DNS-addukt mint elsődleges DNS sérülés és egyes specifikus *TP53* tumorszupresszor gén mutáció típusok, mint lehetséges következmény között, hogy vajon humán szövetben kimutatható-e a korábbi kísérletes modellek alapján feltételezett ok-okozati kapcsolat.

### **Anyagok és módszerek**

A vizsgálati populáció leírása

A feldolgozott tüdőszövet minták az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet Mellkasebészeti Osztályán (Budapest) tüdőrezekált 104 primér tüdőrákos betegtől származtak. A műtét során eltávolított tüdőlebenyből makroszkóposan ép és tumorszövet-mintavétel történt, majd a szövetekből DNS-t izoláltunk. A vizsgálati populáció 37 laphámrák és 67 adenokarcinóma esetből állt. Az esetek 60% férfi (62 fő) és 40% nő (42 fő) volt.

DNS kinyerés

A szövetmintákból a DNS izolálás fenol – kloroform – izo-amilalkohol extrakciós módszerrel történt.

Aromás DNS-addukt meghatározás <sup>32</sup>P-utójelöléses módszerrel

Az aromás DNS-adduktszintek meghatározása ép tüdőszövetből (n=104), illetve tumorszövetből (n=57) izolált genomiális DNS felhasználásával történt nukleáz P1 adduktdúsítással kombinált <sup>32</sup>P-utójelöléses módszerrel. A radioaktívan jelzett DNS-adduktok szétválasztása több irányú vékonyréteg kromatográfiával, az adduktmintázat kimutatása és a radioaktivitás-mérés elektronikus autoradiográfiával történt.

O<sup>4</sup>-etimidin meghatározás <sup>32</sup>P-HPLC módszerrel

Az O<sup>4</sup>-etT szint meghatározást ép tüdőszövetből (n=64) immunkémiai adduktdúsítást követő <sup>32</sup>P-utójelöléses módszerrel, majd fordított fázisú HPLC-n gradiens elúcióval történő szétválasztással és radioaktivitás méréssel végeztük.

*TP53* génmutáció vizsgálati módszerek

A *TP53* mutáció elemzéseket tumorszövetből (n=104) az 5-9 és a 11-es exonokon végeztük el. A *TP53* génszakasz sokszorozása a DNS-ből polimeráz láncreakció (PCR) technikával

történt. *TP53* mutációkra a minták előszűrését denaturáló gradiens gélelektroforézis (DGGE) és automatizált egyszál konformáció polimorfizmus vizsgálat (CE-SSCP) módszerrel végeztük. A mutációkat közvetlen szekvenálással azonosítottuk.

Alkalmazott statisztikai módszerek

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism 4.0 program alkalmazásával Fisher egzakt teszttel, Mann-Whitney U-teszttel és Spearman korreláció teszttel végeztük. Kétoldali P értékeket közlünk, ahol a statisztikai szignifikancia feltétele:  $P \leq 0,05$  volt.

### **Az eredmények összefoglalása**

PhD kutatómunkám célja az volt, hogy molekuláris epidemiológiai vizsgálatban a dohányzási státus, két különböző DNS-addukt típus, az  $O^4$ -etT és az aromás DNS-adduktok, a *TP53* tumorszupresszor génmutációk és a tüdőrák összefüggéseit jobban feltárjam hazai populációban.

Az  $O^4$ -etT és az aromás DNS-addukt szintek szignifikánsan magasabbak voltak a műtétig dohányzók és a dohányzást a műtét előtt egy éven belül abbahagyók csoportjában, mint a dohányzást több mint egy évvel a műtét előtt abbahagyók és a sohasem dohányzók csoportjában. Az  $O^4$ -etT hosszú életidejű DNS sérülésnek mutatkozott. Nem volt statisztikailag szignifikáns korreláció az  $O^4$ -etT és az aromás DNS-addukt szintek között.

A vizsgálati populációban nagyobb *TP53* mutáció gyakoriság és többféle mutáció típus fordult elő az IARC összesített adatbázisával összevetve. A minták 45%-a hordozott *TP53* mutációt. Szignifikánsan több mutáció fordult elő laphámrákban, mint adenokarcinómában, és a több mint 20 évig dohányzóknál. A leggyakoribb mutáció típusok a  $G \rightarrow A$  (19%),  $G \rightarrow T$  (19%) és  $G \rightarrow C$  (16%) voltak. A mutációs mintázatot befolyásolta a dohányzási státus.  $G \rightarrow T$  transzverzió csak a dohányzóknál fordult elő, és többségében magas aromás DNS-addukt szinttel párosult.

Eredményeim megerősítik, hogy az  $O^4$ -etT szint tüdőben a dohányzás következtében emelkedik. Humán tüdőben az  $O^4$ -etT hosszú életidejű, és az  $O^4$ -etT és az aromás DNS-adduktok aktivációs és eliminációs útvonala nem szorosan kapcsolódik. Alkalmassnak ítélem az

O<sup>4</sup>-etT-t dohányzási expozíció biomarkereként expozíciós csoportok közötti összehasonlításra molekuláris epidemiológiai vizsgálatokban.

A nemzetközi szakirodalomban elsőként mutattam ki szoros összefüggést a *TP53* G→T mutációja és a magas aromás DNS-adduktszint között humán vizsgálatban, ami jelentős tudományos előrelépés a kísérletes modellektől a karcinogén DNS-addukt és a génmutáció közötti ok-okozati kapcsolat feltárásában.

### **Kiemelt új tudományos eredmények**

1. Eredményeim alapján arra következtetek, hogy a dohányzás az O<sup>4</sup>-etT képződés fő forrása. Az O<sup>4</sup>-etT addukt a dohányzási expozíció biomarkereként alkalmazható molekuláris epidemiológiai vizsgálatokban.

2. Eredményeim azt bizonyítják, hogy az O<sup>4</sup>-etT adduktok humán tüdőben tartósan megmaradnak a dohányzás abbahagyása után sok éven keresztül, az aromás DNS-adduktokkal ellentétben.

3. Bár a dohányzás a fő forrása az O<sup>4</sup>-etT és az aromás DNS-addukt képződésnek tüdőben, a két addukt típus metabolikus útvonalai és DNS hibajavító folyamatai nagy valószínűséggel nem kapcsolódnak szorosan egymáshoz.

4. A vizsgált magyar tüdőrákos betegpopulációban a *TP53* mutáció gyakoriság magasabb számos kaukázusi, dél-amerikai és ázsiai tüdőrákos populációban kimutatott mutáció gyakorisághoz képest, és magasabb értékekről alig számolnak be a szakirodalomban.

5. Összefüggést találtam a *TP53* mutáció gyakoriság a nem, dohányzási dózis, a dohányzási idő és a tüdődaganat szövettani típusa között.

6. Hasonlóságot mutattam ki a sohasem dohányzók, és a több mint egy éve nem dohányzók *TP53* mutációs mintázata között.

7. A nemzetközi szakirodalomban elsőként mutattam ki összefüggést a magas aromás DNS-adduktszint és a tüdőtumorban lévő G→T transzverzió típusú mutáció, mint a dohányzásra jellemző *TP53* génmutáció között.

## Publikációk

### *Doktori (PhD) munkához kapcsolódó publikációk szakfolyóiratokban illetve szakkönyvben*

Anna,L., Kovács,K., Győrffy,E., Schoket,B., Nair,J. (2011) Smoking-related O<sup>4</sup>-ethylthymidine formation in human lung tissue and comparisons with bulky DNA adducts, *Mutagenesis*, 26, 523-527. **Impakt faktor: 3,98**

Anna,L., Holmila,R., Kovács,K., Győrffy,E., Győri,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostic,S., Csekeő,A., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B. (2010) *TP53* tumorszupresszor génmutáció vizsgálatok magyar tüdőrákos betegcsoportban. *Egészségtudomány*, 54, 57-69.

Anna,L., Holmila,R., Kovács,K., Győrffy,E., Győri,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostic,S., Csekeő,A., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B. (2009) Relationship between *TP53* tumour suppressor gene mutations and smoking related bulky DNA adducts in a lung cancer study population from Hungary. *Mutagenesis*, 24, 475-480. **Impakt faktor: 3,54**

Győrffy,E., Anna,L., Győri,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostic,S., Csekeő,A., Poirier,M.C., Schoket,B. (2004) DNA adducts in tumour, normal peripheral lung and bronchus, and peripheral blood lymphocytes from smoking and non-smoking lung cancer patients: correlations between tissues and detection by <sup>32</sup>P-postlabelling and immunoassay. *Carcinogenesis*, 25, 1201–1209. **Impakt faktor: 5,40**

Győrffy,E., Anna,L., Kovács,K., Rudnai P., Schoket,B. (2008) Correlation between biomarkers of human exposure to genotoxins with focus on carcinogen–DNA adducts. *Mutagenesis*, 23, 1–18. **Impakt faktor: 3,16**

Gallo,V., Khan,A., Gonzales,C., Phillips,D.H., Schoket,B., Győrffy,E., Anna,L., Kovács,K., Møller,P., Loft,S., Kyrtopoulos,S., Matullo,G., Vineis,P. (2008) Validation of biomarkers for the study of environmental carcinogens: a review. *Biomarkers*, 13, 505-534. **Impakt faktor: 1,73**

Győrffy,E., Anna,L., Rudnai,P., Kovács,K., Schoket,B. (2006) Correlations among biomarkers. In: Farmer,P., Emeny,J.M. (eds.), *Biomarkers of carcinogen exposure and early effect*. ECNIS, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland, pp. 143–159.

### *A disszertációtól független közlemények*

Kovács,K., Anna,L., Rudnai,P., Schoket,B. (2011) Recovery of bulky DNA adducts by the regular and a modified <sup>32</sup>P-postlabelling assay; influence of the DNA-isolation method. *Mutat. Res.*, 721, 95–100. **Impakt faktor: 2,56**

Kovács,K., Győrffy,E. Anna,L., Schoket,B. (2006) Környezeti policiklusos aromás szénhidrogén expozíció biomonitorozása vizelet 1-hidroxipirén tartalmának meghatározásával – gyermekekre és felnőttekre vonatkozó szakirodalmi adatok összehasonlítása. Egészségtudomány, 50, 188–193.

Georgiadis,P., Kovács,K., Kaila,S., Makedonopoulou,P., Anna,L., Poirier,M.C., Knudsen,L.E., Schoket,B., Kyrtopoulos,S.A. (2012) Development and validation of a direct sandwich chemiluminescence immunoassay (SCIA) for measuring DNA adducts of benzo[a]pyrene and other polycyclic aromatic hydrocarbons. Mutagenesis, May 18. [Epub ahead of print] **Impakt faktor: 3,98**

Kovács,K., Győrffy,E., Anna,L., Schoket,B.: 1-Hydroxypyrene (2007) In: Vineis,P., V. Gallo,V. (eds.), Epidemiological concepts of validation of biomarkers for the identification/quantification of environmental carcinogenic exposures. ECNIS, The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland, pp. 75–82.

### ***Absztraktok szakfolyóiratokban***

Anna,L., Kovács,K., Lukács,V., Győrffy,E., Rudnai,P., Schoket,B.: Assessment of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy with bulky DNA adduct biomarker in European mother - child cohorts. Mutagenesis 26:5, 2011. **Impakt faktor: 3,983**

Kovács,K., Anna,L., Győrffy,E., Schoket,B.: The impact of pre-analytical processing of human tissue samples on the measurement of bulky DNA adducts by <sup>32</sup>P-postlabelling. Mutagenesis. 26:5, 2011. **Impakt faktor: 3,983**

Anna,L., Holmila,R., Kovács,K., Győrffy,E., Györi,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostic,S., Csekeő,A., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B.: A *TP53* génmutáció és az aromás DNS-adduktszint közötti összefüggés tüdőrákos dohányzóknál. Magyar Onkológia 53:6, 2009.

Rudnai,P., Varró,M.J., Rudnai,T., Náray,M., Schoket,B., Anna,L., Győrffy,E., Kovács,K., Ürömi,J., Herczegh,T., Bodnár,J.: Associations between the children's blood lead level and their health status. Epidemiology, 20(6): S260, 2009. **Impakt faktor: 5,5**

Kovács,K. Győrffy,E., Anna,L., Schoket,B.: Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in the general population and correlation between 1-hydroxypyrene and white blood cell DNA adducts - Results of our literature survey, European J. Mol. Genetic Toxic.; <http://www.swan.ac.uk/cget/ejgt1.htm>, 2006.

Anna,L., Győrffy,E., Györi,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostič,Sz., Csekeő,A., Holmila,R., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B.: *TP53* Tumorsuppresszor gén vizsgálatok magyar tüdőrákos beteganyagban. Magyar Onkológia 49: 3, 2005.



Győrffy,E., Saarikoski,S., Holmila,R., Anna,L., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B., Rudnai,P.: A *CYP2S1* genetikai polimorfizmus mint potenciális tüdőrák rizikótényező magyar populációban. Magyar Onkológia 49: 27, 2005.

Győrffy,E., Saarikoski,S., Anna,L., Győri,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostič,S., Csekeő,A., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B.: *CYP2S1* genetic polymorphism and smoking-related bulky carcinogen-DNA adducts in a Hungarian lung cancer population. Dis. Markers 20: 22, 2004. **Impakt faktor: 0,921**

Dám,A.M., Anna,L., Drahos,Á., Győrffy,E., Schoket,B.: In-vitro model for the investigation of combined genotoxic effect of polycyclic aromatic hydrocarbons and alpha particles in cell culture. Dis. Markers 20: 33, 2004. **Impakt faktor: 0,921**

Anna,L., Győrffy,E., Holmila,R., Győri,Z., Segesdi,J. Minárovits,J., Soltész,I., Kostič,S., Csekeő,A., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B.: The relationship between Arg72Pro genetic polymorphism and gene mutations of *TP53* and smoking-related lung DNA adducts in a Hungarian lung cancer population. Dis. Markers 20: 23, 2004. **Impakt faktor: 0,921**

Anna,L., Győrffy,E., Győri,Z., Minárovits,J., Soltész,I., Kostič,Sz., Csekeő,A., Poirier,M.C., Holmila,R., Husgafvel-Pursiainen, K., Schoket,B. : *TP53* mutations and smoking-related DNA adducts in a Hungarian lung cancer population; Pharmacology and Toxicology; Volume 93: Suppl. I, 2003. **Impakt faktor: 1,271**

Anna,L., Győrffy,E., Győri,Z., Segesdi,J., Minárovits,J., Soltész,I., Kostič,S., Csekeő,A., Holmila,R., Husgafvel-Pursiainen,K., Schoket,B.: *TP53* mutációk hazai tüdőrákos beteganyagban, Magyar Onkológia. 47: 235, 2003.

*Nemzetközi és hazai konferencia részvételek poszter bemutatással és/vagy előadással első szerzőként: 30 db*

*Nemzetközi és hazai konferencia részvételek poszter bemutatással és/vagy előadással társszerzőként: 51 db*

## Köszönetnyilvánítás

Doktori kutatásaimat az Országos Környezetegészségügyi Intézet (OKI) biológus munkatársaként végeztem. Szeretném megköszönni Dr. Dura Gyulának, az Országos Környezetegészségügyi Intézet megbízott főigazgatójának és Dr. Rudnai Péternek, az Intézet Környezetegészségügyi Hatásvizsgálati Főosztályának vezetőjének és 2008 óta a Molekuláris Környezet-epidemiológiai Osztály vezetőjének támogatását és nagyvonalú segítőkészségét, amely lehetővé tette, hogy kutatásaim során az intézmény szellemi és technikai lehetőségeit igénybe vehettem, és doktori fokozatszerzésre felkészülhettem.

Kiemelten köszönöm témavezetőmnek, Dr. Schoket Bernadettenek, 2008-ig az Intézet Molekuláris Környezet-epidemiológiai Osztálya, korábban Alkalmazott Biokémiai Osztálya vezetőjének munkám tudományos irányítását a kezdetektől a befejezésig. A kutatásokat az ő koncepciói alapján, az általa sikeresen megpályázott hazai és nemzetközi pályázatok keretében, és azok anyagi támogatásával végeztem. Külön köszönöm a publikációk és az értekezés elkészítésében nyújtott odaadó szakmai és emberi segítségét.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán Professzor Dr. Ember Istvánnak, az Orvosi Népegészségtani Intézet intézetvezető egyetemi tanárának az értekezés elkészítése során és a fokozatszerzés folyamatában nyújtott értékes segítséget.

Az O<sup>4</sup>-etiltimidin méréseket a Német Rákkutató Központban (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ), Heidelbergben végeztem néhai Dr. Jagadeesan Nair vezetésével. Az általa nyújtott szakmai támogatásért köszönettel adózom emlékének.

Köszönetet mondok Dr. Roger Godschalknak (Maastricht University, Maastricht) és Dr. Helmut Bartschnak (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ) az O<sup>4</sup>-etiltimidin vizsgálati eredményekből készített cikk elkészítéséhez nyújtott szakmai tanácsaiért.

Köszönettel tartozom Dr. Kirsti Husgafvel-Pursiainennek a Finn Munkaegészségügyi Intézet (Finnish Institute of Occupational Health, FIOH, Helsinki, Finnország) professzorának a *TP53* mutáció vizsgálatok szakmai irányításáért és Dr. Reetta Holmilának a *TP53* mutációs vizsgálatok végzésében nyújtott értékes segítségért. Köszönöm továbbá közreműködésüket az eredményekből készült cikk megírásában.

Megköszönöm munkacsoportunk minden tagjának az OKI-ban az együttműködésüket a kutatási projektek végrehajtása során. Kiemelten köszönöm Dr. Györffy Erikának, Kovács Katalinnak, Lévy Katalinnak, Papp Istvánnénak és Karácsonyi Gábornénak mindennemű támogatását és segítségét.

Köszönöm Dr. Kostič Szilárdnak, Dr. Csekeő Attilának, Dr. Soltész Ibolyának és Fleischer Gabriellának (Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest), valamint Dr. Minárovits Jánosnak, Dr. Győri Zoltánnak és Dr. Segesdi Juditnak (Országos Epidemiológiai Központ, Budapest) a mintagyűjtésben végzett aktív közreműködésüket.

Köszönöm Tuula Suitiala-nak (Helsinki, FIOH) és Mayura Meerang-nak (Heidelberg, DKFZ) külföldi tanulmányutjaim során nyújtott értékes technikai közreműködésüket.

A kutatást támogatta az EU FP6 ECNIS (Environmental Cancer Risk, Nutrition and Individual Susceptibility; Network of Excellence operating within the European Union 6th Framework Program, Priority 5: 'Food Quality and Safety', Contract No 513943), az OTKA (Országos Tudományos Kutatási Alap, T034616) és a magyar- finn Tét (Tudomány és Technológia Alap, SF-02/01, SF-14/03) pályázatok. Az O<sup>4</sup>-etiltimidin méréseket ECNIS tanulmányi ösztöndíj nyerteseként végeztem a DKFZ-ben.

Köszönöm családomnak és barátaimnak, hogy a tudományos munkámban nagy szeretettel és megértéssel támogattak és bátorítottak.