

Cervixtumorok és preblasztomák kialakulását, prognózisát befolyásoló allélpolimorfizmusok vizsgálata

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Cseh József

Programvezető: Prof. Dr. Ember István

Témavezető: Dr. Kiss István

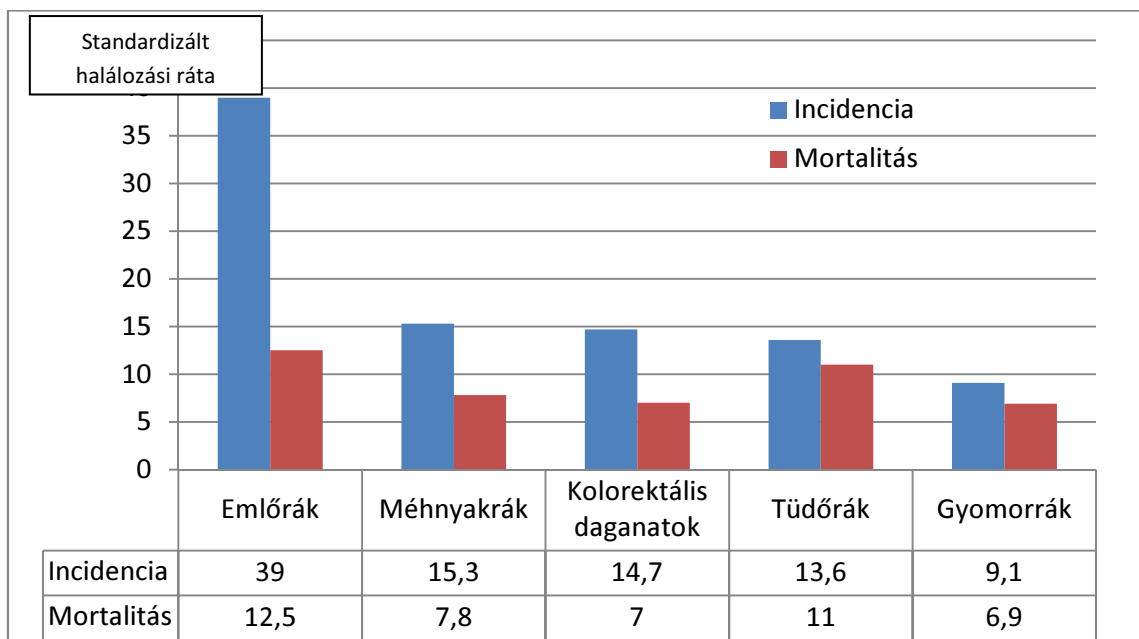
Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs, 2012

A daganatos megbetegedések jelentősége

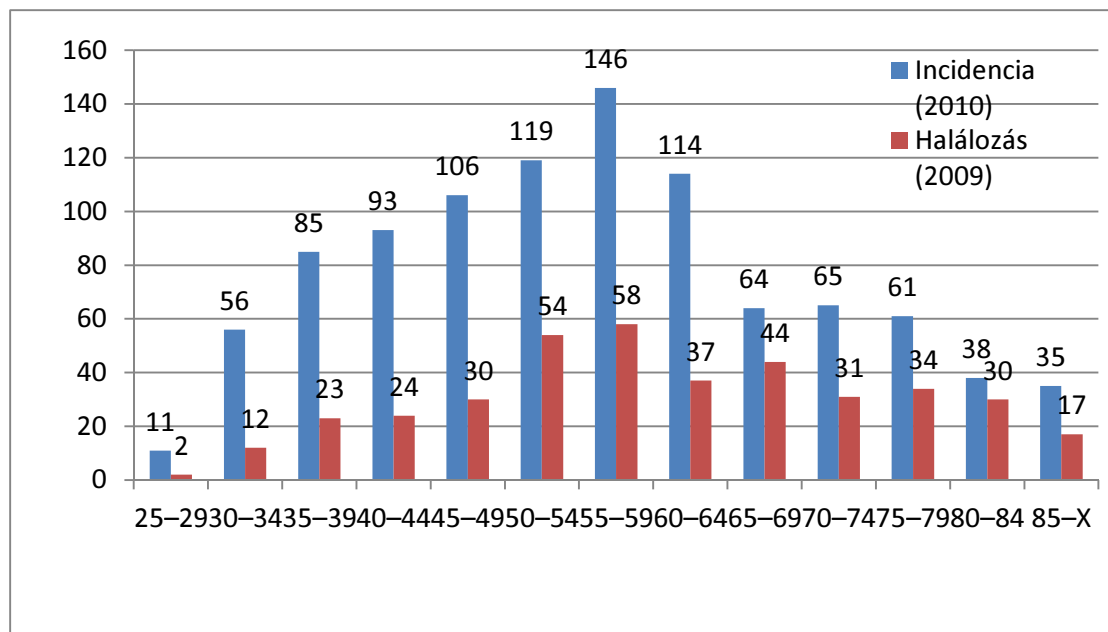
A daganatok okozta halálozások a fejlett országokban a második helyen állnak a szív- és érrendszeri megbetegedések után. A nők daganatos megbetegedéseit tekintve a világon a legtöbb nő emlőrákban betegszik meg. Ha a nyers számok helyett a világ népességére életkor szerint standardizált rátákat számítunk, akkor a méhnyakrák a harmadik helyről előlép a második legfontosabb női daganatos halálókká (1-2. ábra).



1. ábra: A világ népességére standardizált korszpecifikus incidencia és mortalitási mutatók, nők, 2008. (<http://globocan.iarc.fr/>).

Méhnyakrák epidemiológiája

2008-ban majdnem háromszázezer nő halálát okozta a méhnyakrák a világon. Az új megbetegedések száma félmillió volt, annak ellenére, hogy az egészséges nők méhnyakrák szűrése bevezetésre került, és az elmúlt évtizedekben jelentős javulás történt a betegség morbiditásában. Magyarországon 2010-ben az újonnan megbetegedettek száma elérte az 1000 főt, a halálesetek száma pedig majdnem 400 volt. Igen komoly problémát jelent, hogy a betegség egyre fiatalabb, 35-40 éves nőkben is nagyszámban manifesztálódik.



2. ábra: Méhnyakrákos megbetegedések és halálozások, korcsoportok szerint, Magyarország, 2010. (KSH, Demográfiai évkönyv, Daganatregiszter)

A méhnyakrák főbb kockázati tényezői

Humán papillomavírus

A betegség legjelentősebb kockázati tényezője a Humán papillomavírus (HPV), melynek jelenléte a méhnyakrákok és genitális karcinómák 90%-ban kimutatható. A vírus a szexuális együttlét során keletkező mikro- illetve makrosérülések révén kerül a méhnyak bazális epitéliumába, ahol az igen sérülékeny éretlen laphámsejteket támadja meg. Ezután a méhnyak nyálkahártyáján megtapadva akár évekig is nyugalmi állapotban él a gazdaszervezeten élőködve. Az évekig fennálló perzisztens fertőzés esetén a vírus két onkoproteinje által okozott változások a méhnyak különböző súlyosságú intraepiteliális diszpláziák kialakulását eredményezik. Kezelés hiányában ezen rákmegelőző állapotok évek hosszú sora alatt végül méhnyakrák kialakulását okozzák. A méhnyak-daganatok több, mint 95%-ában, a CIN II/III stádiumok 75-95%-ában, a CIN I stádiumok 25-40%-ában a HPV fertőzés kimutatható.

A betegség kialakulását befolyásoló további kofaktorok összefoglalását az I. táblázat tartalmazza.

- Életkor
- Rasz
- Szülések száma
- Abortuszok száma
- Fiatal életkorban történő első szülés
- Orális fogamzásgátlók szedése
- Szexuális partnerek száma
- Dohányzás
- Immunszuppresszált állapot
- Chlamydia infekció
- Elhízás
- Méhnyakrák előfordulás a családban
- Alacsony gazdasági-szociális státusz
- Táplálkozási tényezők (pl. alacsony zöldség- és gyümölcsfogyasztás)

I. táblázat: A méhnyakrák kockázatát befolyásoló tényezők

Személyiség, mint kockázati tényező

A betegségek kialakulásában, illetve a betegség megélésében jelentős szerepe van a személyiségnek. Az utóbbi évtizedekben számos betegség esetében bizonyosodott be, hogy a környezeti stressz illetve a pszichés tényezők befolyásolják a betegség kialakulásának kockázatát.

Dopaminerg rendszerek, dopamin receptorok, DRD2

A központi idegrendszerben illetve a mellékvesében termelődő dopamin fontos neurotranszmitter. A dopamin multifunkcionális szerepét jelzi, hogy receptorai mind pre-, mind poszt-szinaptikus neuronokon megtalálhatók. Az utóbbi években a pszichés folyamatok és az addikcióval összefüggésbe hozható viselkedések kapcsán az egyik legintenzívebben vizsgált gén a dopamin receptor D2 (DRD2) génje. A DRD2 gén kulcsszerepet játszik a stressz-kezelés és a motiváció kialakításában, ezért A1/A2 polimorfizmusát vizsgálták számos neuropszichiátriai betegség, mentális megbetegedés vagy környezeti stressz okozta hatások esetén is. Mivel a DRD2 gén számos olyan tényezőre hatással van, mely a méhnyakrák kialakulásának kockázatát befolyásolja (pl. hatással van a szexuális aktivitásra, a korai menarche kialakulására, a dohányzási szokások kialakulására és befolyásolja az alkohol illetve a drogok iránti vágyat is) ezért célszerűnek láttuk az általunk vizsgált populációban is felmérni a dopamin receptor D2 gén allélgyakoriságát.

Metabolizáló enzimek

A környezeti expozíció során szervezetünkbe számos prokarcinogén vegyület kerül. Ezek a vegyületek a szervezetben metabolikus átalakuláson mennek keresztül, amelyben a metabolizáló enzimeknek fontos szerepe van. A metabolizáló enzimek aktivitása függhet az életkortól, nemtől, stressztől, terheltségtől, napszaktól, vagy bizonyos gyógyszerek szedésétől is. Kiemelkedő fontosságú azonban ezen enzimek genotípusa is, ugyanis a metabolizáló enzimek többsége genetikailag polimorf, azaz többféle allélvariánsuk létezik. Ezek a gyakran csak 1 bázisnyi eltérések is elegendőek lehetnek ahhoz, hogy valamelyest módosítsák a génről átíródó fehérje funkcióját, aktivitását.

A GSTM1 és GSTT1 enzimeknek kiemelkedő szerepe van a szervezet védelmi funkciójának kialakításában, hiszen számos táplálkozási vagy közlekedési eredetű, illetve a dohányzás hatására keletkező potenciális karcinogének átalakításában vesznek részt. A GSTM1 és a GSTT1 enzimek legjelentősebb polimorfizmusa az úgynevezett 0/+ polimorfizmus. A + genotípus jelzi a működőképes fehérjét, míg ellenkező esetben a génből egy szakasz deletált, a génről átíródó fehérje funkcióképtelen, nem képes a konjugációra. Homozigóta deléció esetén (ezt null genotípusnak nevezzük) tehát az egyén nem rendelkezik funkcióképes, az aktív karcinogén metabolitok biotranszformációjában és eliminálásában részt vevő GSTM1 enzimmel.

II. CÉLKITŪZÉSEK

- Különbözik-e a DRD2/ANKK1 A1/A2 allélek megoszlása high-grade cervikális diszpláziát mutató, illetve egészséges vagy low-grade diszpláziás nőkben, perzisztens HPV 16 vagy 18 fertőzés fennállása esetén (azaz befolyásolja-e a DRD2/ANKK1 A1/A2 allélpolimorfizmus a high-grade cervikális diszplázia kialakulását)?

- Különbözik-e a DRD2/ANKK1 A1/A2 allélek megoszlása rossz, illetve jó prognózisú méhnyakrákos vagy preblaszomás betegek között (azaz befolyásolja-e a DRD2/ANKK1 A1/A2 allélpolimorfizmus a cervixrák illetve preblasztoma prognózisát)?
- Különbözik-e a GSTM1 és GSTT1 0/+ genotípusok megoszlása high-grade cervikális diszpláziát mutató, illetve egészséges vagy low-grade diszpláziás nőkben, perzisztens HPV 16 vagy 18 fertőzés fennállása esetén (azaz befolyásolja-e a GSTM1 és/vagy GSTT1 0/+ polimorfizmus a cervix-diszplázia kialakulását)?
- Mutat-e (és ha igen, milyen mértékben) kölcsönhatást a feltételezett high-risk GSTM1 és GSTT1 genotípusok együttes jelenléte a cervix preblasztoma kialakulására?

ANYAG ÉS MÓDSZER

A cervikális diszplázia kialakulásának kockázatára vonatkozó vizsgálatunk DRD2 polimorfizmusra vonatkozó részében 214, a GST polimorfizmusok analízisének pedig 253, perzisztens HPV-fertőzött (16-os vagy 18-as típus) nő vett részt, a Fejér megyei Szent György Kórház vagy a Diósgyőri Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályáról. A vizsgálat a megfelelő etikai engedély birtokában történt, önkéntes résztvevőkkel. A HPV fertőzés igazolása, archív biopsziás anyagból, illetve cervikális kenethez vett mintából történt, a vizsgálatban részt vevők egy részénél retrospektív módon. A vizsgált személyek releváns demográfiai paramétereit (életkor, életkor a menarche idején, életkor a nemi élet megkezdésekor, gyermekek száma, abortuszok száma) rögzítettük. A diagnózisokra, betegek kezelésére illetve a betegség kimenetelére vonatkozó adatokat a kórházi kórtörténeti adatok feldolgozásából nyertük.

A HPV fertőzés bizonyítottságának időpontjától számított legalább 7 évi periódusra vonatkozóan regisztráltuk a cervikális diszpláziák vagy karcinomák kialakulását. Azokat a nőket, akikben a citológiai vizsgálat eredményeként HSIL, illetve a biopszia során CIN II vagy CIN III került megállapításra, tekintettük „pozitívnak” („high-grade diszplázia” csoport), míg a kontroll csoportot pedig a cervikális elváltozást nem mutatók, illetve legfeljebb LSIL vagy CIN I diagnózist kapók képezték. Azért, hogy megállapítsuk, befolyásolják-e az egyes GST- illetve

DRD2 allélek a high-grade cervikális diszplázia kialakulását, összevetettük az allélgyakoriságokat a high-grade diszplázia csoport és az ilyen elváltozást nem mutató kontroll csoport között.

A DRD2 allélpolimorfizmust illetően vizsgáltuk a polimorfizmus prognosztikus markerként való alkalmazhatóságát is. Itt a résztvevők száma 239 volt, CIN III vagy I-es stádiumú cervixrák diagnózissal. A 16-os vagy 18-as típusú HPV fertőzést ugyancsak igazoltuk. A betegek a daganat- illetve daganatmegelőző állapot által indokolt kezelést kapták, jelen vizsgálatától teljesen függetlenül. Minden résztvevőt a diagnózis felállításától számított 5 éves periódus végén az alábbi csoportok egyikébe soroltunk: 1. Progresszió, esetleges elhalálozás, reziduum jelenléte vagy kezelés szükségessége a megfigyelési periódus végén. 2. Daganatmentes állapot, reziduumra, daganatkiújulásra vagy áttétre vonatkozó jelek nélkül. A DRD2 genotipizálás után az allélgyakoriságokat összevetettük a jó illetve a rossz prognózist mutató betegek csoportjai között.

HPV-vizsgálat

A HPV 16-os és 18-as típusának kimutatása beágyazott („nested”) PCR segítségével történt. **Külső primerek:** Forward: ACCGAAAACGGTTGAACCGAAAACGGT, reverse: AATAATGTCTATATTCACCTAATT. **Belső, típus-specifikus primerek:** HPV16 forward: ATGTITCAGGACCCACAGGA, reverse: CCTCACGTCGCAGTAACTGT, HPV18 forward: ATGGCGCGCTITGAGGATCC, reverse: GCATGCGGTATACTGTCTCT. (124 bp ill. 188 bp fragmentumok).

Allélpolimorfizmusok vizsgálata

GSTM1 és GSTT1 genotipizálás

A fenol-kloroformos módszerrel történt DNS izolálás után a GSTM1 és a GSTT1 genotipizálás polimeráz lánreakció (PCR) segítségével szimultán történt. Az amplifikációt minden esetben belső kontroll jelenlétében végeztük. A reakcióelegy 15 µl össztérfogban tartalmazott 0.5 U Taq DNS polimerázt (Go Taq, Promega), 1X puffert (Promega), 2 µl DNS templátot, 200 µM dNTP-t és 1.5 mM MgCl₂-ot, 30-30 pmol GSTT1-F és GSTT1-R primereket, 50-50 pmol GSTM1-F és GSTM1-R primereket, 20-20 pmol β-globin-F és β-globin-R primereket.

Az amplifikáció végeztével a mintát 2%-os, ethidium-bromidot tartalmazó agaróz gélen elektroforizáltuk. Az amplifikáció eredményeként UV fényben a kontroll mellett két fragmentum volt látható: egy 215 bp hosszúságú sáv a GSTM1 + genotípus esetén és egy 480 bp hosszúságú sáv a GSTT1 + genotípus esetén.

DRD2/ANKK1 genotipizálás

A PCR reakcióelegy 15 µl ösztérfogatban tartalmazott 0,5-0,5 µM primert (5'CACGGCTGGCCAAGTTGTCTA3', 5'CACCTTCTGAGTGTCATCAA3'), 0,5 U Taq DNS polimerázt (Go Taq, Promega), 1X puffert (Promega), 2 µl DNS templátot, 200 µM dNTP és 2,5 mM MgCl₂-ot.

Az amplifikáció után a PCR-terméket TaqI restrikciós endonukleázzal emésztettük, majd a DNS fragmentek szétválasztása elektroforézis segítségével 1.4%-os agaróz gélen történt. Az A1 allél esetén egyetlen, 300 bp nagyságú fragmentum jelezte az emésztés hiányát, míg az A2 allél jelenléte esetén egy 125 és egy 175 bp nagyságú fragmentum volt látható az ethidium-bromidos agaróz gélben.

Statisztikai módszerek

A csoportok demográfiai paramétereinek összehasonlítása folyamatos változók esetén Student-féle t-próba, gyakoriságoknál pedig a Pearson-féle khi négyzet próba segítségével történt. A genotípusok megoszlásának (mind a DRD2, mind a GST gének) esetében a csoportok összehasonlítása mind a rizikó-analízis, mind a túlélésre gyakorolt hatás vizsgálata során logisztikus regresszióanalízissel történt. A DRD2 polimorfizmus elemzésénél az A1 homozigóta genotípus ritka előfordulása miatt az A1/A1 és az A1/A2 genotípusokat közös csoportként kezeltük. A logisztikus regressziószámítás során a genotípus hatását a demográfiai változókra (életkor, menstruáció kezdetének éve, első szexuális aktus életkora, szülések száma és abortuszuk száma) kontrollálva vizsgáltuk.

Az eredmények táblázatos közlésénél az esélyhányadost (OR) és a 95%-os megbízhatósági tartományát, valamint a p-értéket adtuk meg. A dolgozatban szereplő összes statisztikai elemzés az IBM SPSS 19-es verziójú szoftver segítségével (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) történt.

EREDMÉNYEK

A DRD2/ANKK1 polimorfizmus hatásának vizsgálata. A diszplázia kialakulásának kockázatára gyakorolt hatás.

	HSIL, CIN II/III stádium	Kontroll	OR (95% CI)	p-érték
A2/A2	56 (54,9%)	78 (69,6%)	1,00 (referencia)	-
A1/A2	39 (38,2%)	30 (26,8%)	1,87 (1,05-3,33)	p=0,034
A1/A1	7 (6,9%)	4 (3,6%)		
Összesen	102 (100,0%)	112 (100,0%)		

II.Táblázat: DRD2 *TaqI* allélgyakoriságok a HPV-fertőzött nők különböző csoportjaiban

A DRD2/ANKK1 polimorfizmus hatása a prognózisra.

	Roszbab prognózis	Jobb prognózis	OR (95% CI)	p-érték
A2/A2	27 (47,4%)	118 (64,8%)	1,00 (referencia)	-
A1/A2	25 (43,8%)	55 (30,2%)	2,00 (1,07-3,74)	p=0,030
A1/A1	5 (8,8%)	9 (5,0%)		
Összesen	57 (100%)	182 (100%)		

III.Táblázat: DRD2 *TaqI* allélgyakoriságok a jó és a rossz prognózisúknak bizonyult cervix preblasztomás ill. cervixrákos betegekben.

A *GSTM1* és *GSTT1* allépolimorfizmusok hatása a cervix-diszplázia kialakulására.

Genotípus	HSIL, CIN II/III stádium	Kontroll	OR (95% CI)	p-érték
<i>GSTM1</i> +	54 (46,2%)	83 (61,0%)	1,00 (referencia)	-
0	63 (53,8%)	53 (39,0%)	1,78 (1,06-2,97)	0,028
<i>GSTT1</i> +	70 (59,8%)	101 (74,3 %)	1,00 (referencia)	-
0	47 (40,2%)	35 (25,7%)	1,89 (1,10-3,26)	0,022
<i>GSTM1</i> és/vagy <i>GSTT1</i> +	90 (76,9%)	121 (89,0 %)	1,00 (referencia)	-
Mindkettő 0	27 (23,1%)	15 (11,0%)	2,35 (1,17-4,73)	0,017

IV.Táblázat: A *GSTM1* és a *GSTT1* genotípusok megoszlása a perzisztens high-risk HPV fertőzött nők között.

MEGBESZÉLÉS

A HPV-fertőzés és a cervixrák kapcsolatának egyik kulcstényezője a vírus típusa. A high-risk típusokkal történő fertőzés a cervix-diszplázia, majd a cervixrák kialakulásának kockázatát jelentősen fokozza. E csoporton belül a figyelem elsősorban a HPV 16-os és 18-as típusokra irányul, és ma már egyértelmű, hogy karcinogenitásánál és elterjedtségénél fogva a HPV 16-os típust tekintjük a legveszélyesebbnek. Világszerte e két típus okozza a cervixtumorok mintegy 70 %-át.

A disszertáció szempontjából döntő kérdés, hogy a cervixrák ill. az ezt megelőző diszplázia kialakulásának kockázatát a HPV fertőzésen, illetve annak típusán kívül milyen további tényezők befolyásolják. Számos tényezőről beigazolódott, hogy kapcsolatban van a cervixrák/preblasztoma létrejöttének valószínűségével. Ezen tényezők egy része a HPV-fertőzés kockázatának növelésével fejti ki hatását, vagyis nem tekinthető kockázatmódosító tényezőnek az általunk feltett kérdés vonatkozásában. Más kockázati tényezők viszont HPV-független mechanizmusokkal befolyásolják a kockázatot, ezek pl. a kihordott terhességek száma vagy a fogamzásgátló-szedés vagy a dohányzás.

A metabolizáló enzimek daganatkialakulást befolyásoló hatását régóta ismerjük. Az aktív karcinogének mennyiségét – a karcinogén expozíció után – az I-es és II-es fázisú metabolizáló enzimek aktivitása határozza meg. A GST szupercsalád a II-es fázisú – detoxikáló – enzimek közé tartozik. Az enzim-szupercsalád általunk vizsgált tagjai (a GSTM1 és GSTT1) inszerciós/deléciós polimorfizmust mutatnak, és ennek megfelelően a homozigóta 0 allélt hordozókban az adott enzimnek funkcióképes formában nincs jelen. Ez a metabolizáló enzimek közötti szubsztrát-átfedések miatt nem okoz nagyon nagy problémát, de a detoxikáló kapacitás bizonyos mértékű csökkenéséhez vezet. A fentieknek megfelelően számos vizsgálat talált összefüggést a 0 genotípus és számos daganat fokozott kockázata között. Egyes vizsgálatok a cervixrák vagy preblasztomák vonatkozásában is kimutattak ilyen összefüggést, míg mások nem erősítették meg azt.

Saját vizsgálatunkban igyekeztünk a zavaró tényezőket a lehetőség szerint legjobban kiiktatni. Ezért döntöttünk úgy, hogy egységesen hosszú ideig perzisztáló HPV-fertőzéses eseteket vonunk be a vizsgálatba, illetve HSIL ill. CIN II/III stádiumot alkalmazunk végpontként. Ez a megközelítés egyébként gyakorlati szempontból is releváns, hiszen ezen elváltozások már orvosi beavatkozást indokolnak.

Vizsgálatunk igazolta, hogy a GSTM1 és GSTT1 0 genotípus fokozza a cervix-preblasztomák kialakulásának kockázatát perzisztens HPV-fertőzés esetén. A duál 0 genotípusú nők kockázata további emelkedést mutatott, ami a két tényező közötti kölcsönhatásra utal. Eredményeink szerint a GSTM1 és GSTT1 allélpolimorfizmusok kaukázusi populációban is fokozzák a cervikális diszplázia kialakulásának kockázatát, illetve a köztük fennálló kölcsönhatás sem csak ázsiai népességben mutatható ki.

Az eddig említettekkel ellentétben egészen másfajta, indirekt kapcsolat állhat fenn a DRD2 gén allélpolimorfizmusai és a cervixrák kockázata között. Az itt szóba jöhető mechanizmusok főként pszichés tényezőkön keresztül érvényesülhetnek, például egyes addiktív kockázatokon keresztül (dohányzás, alkoholizmus illetve drogok), amelyek fokozhatják a kémiai vagy biológiai karcinogén ágensekkel történő expozíciót. Bizonyos DRD2-asszociált viselkedéstípusok (több szexuális partner) fokozhatják a HPV-fertőzés kockázatát is, de ezt a hatást természetesen jelen vizsgálatunkban nem mérhettük, hiszen a résztvevők kizárólag HPV-pozitív nők voltak. Feltételezésünk szerint a DRD2/ANKK1 allélpolimorfizmus mégis főként a stressz-kezelés befolyásolásán keresztül fejtheti ki kockázatbefolyásoló hatását.

A pszichés stressztényezők tekintetében külső és belső komponenseket kell megkülönböztetnünk. Külső komponens maga a stressz, a környezeti pszichés terhelés. A belső tényezők pedig a stressz kezelése, feldolgozása. A kardiovaszkuláris kockázat elemzésénél bizonyosodott be először, hogy nemcsak – vagy nem főként – a stressznek a „mennyisége”, hanem inkább a személyiségtípus, a stressz kezelése, feldolgozása a fontos a betegség kockázatának szempontjából. Személyiségvonásaink – többek között a stresszkezelés milyensége – alakulását viszont egyes genetikai tényezők befolyásolhatják.

Mivel a dopaminerg rendszerek fontos szerepet töltenek be egyes pszichés funkciók ill. folyamatok központi idegrendszeri szabályozásában (motiváció, örömszerző viselkedés), személyiségünk, pszichés karakterünk alakításában tehát szerepe lehet a DRD2 allélpolimorfizmusoknak is.

Tudomásunk szerint a DRD2 A1/A2 polimorfizmus méhnyakrák-kockázatot befolyásoló hatásával foglalkozó közlemény még nem jelent meg. A DRD2/ANKK1 *TaqI* allélpolimorfizmus kockázatemelő hatása tehát feltehetően számos indirekt mechanizmus kölcsönhatása következtében jön létre. Ezek az addiktív magatartások és a mentális betegségek további ismert daganat-rizikó és GSTT1aktorokat befolyásolhatnak. Ezen tényezőket izoláltan mérni igen-igen nehéz feladat, és nem biztos, hogy célravezető megoldás. Az epidemiológiai módszertan szerint is a követendő módszer a rizikófaktor-végpont kapcsolat direkt elemzése a köztes változók kihagyásával. Ezt a stratégiát követtük jelen vizsgálatunkban is.

A prognosztikus hatás a fentiek értelmében ugyancsak magyarázható, sőt bizonyos mértékig még egyszerűbben, mivel a pszichés tényezők szerepe, a beteg magatartása bizonyítottan befolyásolja a prognózist számos betegség kapcsán. Ezt erősíti meg saját megfigyelésünk is, amellyel a DRD2 A1 allélt hordozók rosszabb prognózist igazoltuk.

SAJÁT EREDMÉNYEK

- A DRD2/ANKK1 A1/A2 allélek megoszlása statisztikailag szignifikánsan különbözött high-grade cervikális diszpláziát mutató, illetve egészséges vagy low-grade diszpláziás nők között (OR: 1,87, 95% CI: 1,05-3,33; $p=0,034$). A DRD2/ANKK1 A1/A2 allélpolimorfizmus tehát befolyásolta a high-grade cervikális diszplázia kialakulását, mégpedig az A1 allél bizonyult kockázati tényezőnek.
- A DRD2/ANKK1 A1/A2 allélek megoszlása statisztikailag szignifikánsan különbözött rossz, illetve jó prognózisú méhnyakrákos vagy preblaszomás betegek között (OR: 2,00, 95% CI: 1,07-3,74; $p=0,030$). A DRD2/ANKK1 A1/A2 allélpolimorfizmus tehát a cervixrák illetve preblasztoma prognózist befolyásoló tényezőnek bizonyult, az A1 allélt hordozók prognózisa rosszabb volt.

- Mind a GSTM1 (OR: 1,78, 95% CI: 1,06-2,97; p=0,028), mind a GSTT1 0 (OR=1,89, 95% CI=1,10-3.26; p=0,022) genotípus szignifikánsan gyakoribb volt high-grade cervikális diszpláziát mutató nők körében, mint egészséges vagy low-grade diszpláziás nőkben. A GSTM1 és a GSTT1 0 genotípus tehát fokozta a cervix-diszplázia kialakulásának kockázatát.
- A GSTM1 és GSTT1 0 genotípusok együttes jelenléte a cervix preblasztoma kialakulásának kockázatát nagyobb mértékben emelte (OR=2.35, 95% CI=1.17-4.73; p=0.017), mint a GSTM1 vagy GSTT1 0 genotípus önmagában. Ez a két high-risk genotípus közötti kölcsönhatás jelenlétét erősíti meg.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Első köszönet szüleimnek jár. Ambiciózus édesanyánk volt az, aki három gyermeke közül kettőt orvosi pályára irányított. A magyar-történelem szakos tanár édesapánknak pedig a határtalan hazaszeretetre és a nemzeti büszkeségre nevelést köszönhetem. Ebben az évben lenne 100 esztendő. Irántuk érzett hálából, emlékükre nekik ajánlom ezt a tudományos munkámat.

Második köszönet Dr. Kuchár Ferencnek, volt főigazgatómna jár, aki pályámat az onkológia felé irányította. Neki köszönhetem első főnökömet Dr. Czinkótszky Jenő főorvost is, aki szakmai fejlődésemhez minden segítséget megadott. Így kerültem fel fél esztendőre az Országos Onkológiai Intézetbe, ahol 1981-ben Dr. Eckhardt Sándor professzor Úr tanítványa lehettem, akit mesteremnek tekintek. Az elmúlt 30 évben gyakran szorultunk az Intézet segítségére, ahol mindig nyitott kapukkal várták betegeinket. Ezt Dr. Kásler Miklósnak, az Országos Onkológiai Intézet főigazgatójának köszönöm. Ennek a szoros munkakapcsolatnak köszönhetem Dr. Szentirmay Zoltán professzor Úrral való ismeretségemet is. Önzetlenül bevont abba a kutatásba, amivel Ő foglalkozik és elindított a molekuláris biológia világa felé.

Ezzel egy időben óriási mértékű onkológiai fejlesztések indultak az Intézetünkben. Így lehetőségem nyílt arra, hogy egy minta Onkológiai Gondozóból egy jól működő Megyei

Onkológiai Központ kiépítését irányíthassam. Köszönet illeti az Intézetem osztályvezető főorvosait, akik ebben az építő munkában segítségemre voltak. Az Onkológiai Központ orvosi létszám fejlesztései adták meg azt a hátteret, hogy a mindennapok betegellátásán túl tudományos munkával is foglalkozhattam. Ezért munkatársaimnak köszönöm segítségüket, Dr. Gyuranecz Miklósnak, Dr. Paál Zoltánnak, Dr. Ütő Évának, Dr. Deáky Zsoltnak, Dr. Somogyi Ágotának és Dr. Ábrahám Lajosnak. Köszönöm azoknak az orvoskollégáknak is, akiket időközben a sors elvezérelt mellőlem.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kara Doktori Tanácsának, hogy PhD. pályázatomat befogadta. Köszönöm programvezetőmnek a Népegészségtani Intézet vezető professzorának Dr. Ember Istvánnak, témavezetőmnek Dr. Kiss István docens Úrnak és Orsós Zsuzsanna intézeti biológusnak azt a sok konzultációt, mellyel a tudományos áramlatba visszavezettek.

Köszönöm a Szent György Kórház jelenlegi főigazgatójának Dr. Csernavölgyi Istvánnak, hogy a „hátszínre” biztosította ahhoz, hogy tudományos munkámmal foglalkozhattam. Köszönöm Dr. Szilágyi Anna patológus osztályvezető főorvosnak és munkatársainak a szövettani blokkok újrafeldolgozásával kapcsolatos munkájukat. Köszönöm az osztályomon dolgozó munkatársaimnak, rezidens kollégáknak Dr. Lengyel Dánielnek, Dr. Ozsváth Zoltánnak, Dr. Telek Tamásnak és a járóbetegellátásban dolgozó munkatársaimnak, vezető asszisztensemnek Habi Józsefnének, hogy az adatgyűjtésben, feldolgozásban segítettek nekem. Köszönöm Makkné Schindler Ildikónak a dolgozattal kapcsolatos adminisztratív segítségét.

Végül családomnak, elsősorban feleségemnek, Dr. Szöllősy Editnek fejezem ki köszönetemet, aki mint egyetemi tanár lánya megértő volt abban, hogy a tudományos munkámat előrébb soroltam a családi feladatoknál.

Befejezésül köszönöm a Mindenhatónak, hogy erőt és egészséget adott ahhoz, hogy ezt a feladatot teljesíthessem.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Angol nyelvű publikációk:

1. F. Budán, T. Varjas, G. Nowrasteh, Zs. Varga, I. Boncz, J. Cseh, I. Prantner, A. Tibold, E. Pázsit, Gy. Góbel, M. Bauer, T. Gracza, P. Perjési, I. Ember, Z. Gyöngyi:
Early modification of c-myc, Ha-ras and p53 expressions by N-methyl-N-nitrosourea
In vivo, 22: 793-798, 2008. imp. f.: 1,143
2. T. Varjas, G. Nowrasteh, F. Budán, E. Nádas, G. Horváth, S. Makai, T. Gracza, J. Cseh, I. Ember:
Chemopreventive effect of Panax ginseng
Phytotherapy Research, 23(10):1399-1403, 2009. imp. f.: 1,746
3. F. Budán, T. Varjas, G. Nowrasteh, I. Prantner, Zs. Varga, Á. Ember, J. Cseh, K. Gombos, E. Pázsit, Gy. Góbel, M. Bauer, T. Gracza, I. Arany, P. Perjési, I. Ember, I. Kiss:
Early modification of c-myc, Ha-ras and p53 expressions by chemical carcinogens (DMBA, MNU)
In Vivo, 23(4):591-598, 2009. imp. f.: 1,171
4. T. Varjas, G. Nowrasteh, F. Budán, G. Horváth, J. Cseh, Z. Gyöngyi, S. Makai, I. Ember:
The effect of fenugreek on the gene expression of archidonic acid metabolising enzymes
Phytotherapy Research 25(2):221-227, 2011. imp. f.: 1,746
5. Á. Ember, F. Budán, G. Nowrasteh, T. Varjas, I. Prantner, G. Góbel, ÖP. Horváth, L. Illényi, J. Cseh, P. Perjési, Zs. Orsós, P. Gergely, K. Fehér, I. Ember, I. Kiss:
Application of molecular epidemiological biomarkers by monitoring the effects of treatment in colorectal cancer during follow-up study.
European Journal of Oncology. 16: 99-104; 2011. . imp f.: 0,697
6. J. Cseh, E. Pázsit, Zs. Orsós, E. Marek, A. Huszár, S. Balogh, I. Ember, I. Kiss:
Effect of glutathione-S-transferase M1 and T1 allelic polymorphisms on the HPV-induced cervical precancer formation.
Anticancer Res. 31(9): 3051-5; 2011. imp f.: 1,41
7. J. Cseh, Zs. Orsós, E. Pázsit, E. Marek, A. Huszár, I. Ember, I. Kiss: Effect of DRD2/ANKK1 TaqIA allelic polymorphism on the risk and prognosis of cervical precancer and cancer
European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. (Közlésre elfogadva).

Magyar nyelvű publikációk:

1. Budán F., Varjas T., Varga Zs., Cseh J., Polyák É., Perjési P., Gyöngyi Z., Ember I.:
Környezeti metil-nitrozo-urea expozíció lehetséges molekuláris biomarkereinek vizsgálata
Magyar Epidemiológia, V. évf. 1. szám, 55-62, 2008.
2. Budán F., Varjas T., Nowrasteh G., De Blasio A., Prantner I., Gombos K., Varga Zs., Cseh J., Gőbel Gy., Polyák É., Perjési P., Ember I., Kiss I.:
Kémiai karcinogének korai hatása a c-myc, Ha-ras és p53 gének expressziójára
Magyar Epidemiológia, V. évf. 3-4 szám: 201-212, 2008.
3. Ember Á., Budán F., Nowrasteh G., Varjas T., Gőbel Gy., Horváth Ö. P., Illényi L., Cseh J., Perjési P., Gergely P., Ember I., Kiss I.:
Molekuláris biomarkerek alkalmazása kolorektális karcinómás betegeken, a műtéti hatás monitorozása követéses vizsgálattal
Egészségtudomány, 53(2):50-60, 2009.
4. Szentirmay Z, Cseh J., Pulay T, Kásler M.
Humán papillomavírus és méhnyakrák: a tumoros folyamat kialakulásának genetikai háttere.
Orv Hetil. 8;142(27):1429-36. 2001.
5. Budán F., Varjas T., Varga Zs., Cseh J., Polyák É., Perjési P., Gyöngyi Z., Ember I.:
MNU hatása kulcs-onko/szuppresszor gének expressziójára állatkísérletben
Magyar Epidemiológia (Közlésre elfogadva).