

**SZERVES ANION TRANSZPORTER FEHÉRJÉK GENETIKAI
VARIÁBILITÁSÁNAK VIZSGÁLATA ÉS FARMAKOGENETIKAI
JELENTŐSÉGE MAGYAR ÉS ROMA POPULÁCIÓBAN**

PhD értekezés

Dr. Nagy Ágnes

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Sümegi Balázs

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla

PTE KK Orvosi Genetikai Intézet



Pécs, 2017

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	5
1.1. Gyógyszer transzporter fehérjék.....	6
1.1.1. ABC transzporterek.....	6
1.1.2. SLC transzporterek.....	8
1.2. <i>SLCO</i> gének genetikája	12
1.2.1. <i>SLCO1B1</i> gén.....	13
1.2.2. <i>SLCO1B3</i> gén.....	14
1.3. Szerves anion transzporterek klinikai jelentősége.....	17
1.3.1. Statin terápia.....	19
1.3.2. Daganatellenes terápia	25
1.4. A magyar és roma populáció	30
2. CÉLKITŰZÉSEK	36
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	37
3.1. Vizsgált populációk.....	37
3.2. Molekuláris biológiai módszerek	37
3.3. Statisztikai elemzés	40
4. EREDMÉNYEK	41
4.1. <i>SLCO1B1</i> gén.....	41
4.2. <i>SLCO1B3</i> gén.....	46
5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK	49
6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	58
7. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	59
7.1. Értekezés alapjául szolgáló közlemények	59
7.2. Egyéb közlemények	60
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	64
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	76

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABC	ATP-binding cassette
ACE	angiotenzin-konvertáló enzim
AD	Alzheimer's disease (Alzheimer-kór)
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder (figyelemhiányos hiperaktivitási zavar)
AERS	Adverse Event Reporting System
ALL	akut limfoblasztos leukémia
ALS	amiotrófiás laterális szklerózis
ADME/Tox	absorption distribution metabolism excretion/toxicity
AUC	area under the curve
BBMRI	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
BCRP	breast cancer resistance protein
BMI	body mass index (testtömeg index)
CK	kreatinin kináz
cMOAT	canalicular multispecific organic anion transporter
CVD	coronary vascular disease
ETT-TUKEB	Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
FDA	amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (US Food and Drug Administration)
GC-SF	granulocyte colony-stimulating factor
GLT	glutamát transzporter
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
HMGCR	HMG-CoA reduktáz
ht	haplotípus
IPM	ifosfamide mustard
kDa	kilodalton
LD	linkage disequilibrium
LDL	low-density lipoprotein
MATE	multidrug and toxic compound extrusion
MDR1	multiple drug resistance protein 1

MPA	mycophenolic acid (mikofenolsav)
MRP	multidrug resistance associated protein
NBD	nukleotid kötő domén
NCEP	US National Cholesterol Education Program
NICE	UK National Institute for Health and Clinical Excellence
OATP	organic anion transporting polypeptide
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide 1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide 1B3
PCR	polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció)
P-gp	P-glycoprotein
PTSD	posttraumatic stress disorder (poszttraumás stressz szindróma)
RBC	red blood cell (vörösvértest)
RFLP	restriction fragment length polymorphism (restrikciós fragmenthossz polimorfizmus)
SLC	solute carrier
SLCO1B1	solute carrier organic anion transporting polypeptide 1B1
SLCO1B3	solute carrier organic anion transporting polypeptide 1B3
SNP	single nucleotide polymorphism (egypontos nukleotid polimorfizmus)
TMD	transzmembrán domén
TMH	transzmembrán alfa hélix
VMAT	vezikuláris monoamin transzporter
3'-UTR	3'-untranslated region (3' - nem transzlálódó régió)

1. BEVEZETÉS

Metabolizmus folyamatán a különböző endogén és exogén kémiai anyagok olyan szervezeten belüli biotranszformációját értjük, mely végeredményeképpen egy módosult, polárosabb, könnyebben eliminálódó anyag keletkezik. A metabolizmus elsődleges színtere a máj, de gyakran más szervek is szerepet játszhatnak benne, úgy, mint a bőr, vese, bélnyálkahártya, placenta és a tüdő. A testidegen anyagok átalakításában különféle útvonalak és enzimek vesznek részt, melyek a különböző szubsztrátok szintézisére és degradációjára képesek. A legfontosabb gyógyszer metabolizáló enzimek a májsejtek sima felszínű endoplazmatikus retikulumában lokalizálódnak. A biotranszformációban két fő fázist különíthetünk el. Az úgynevezett funkcionálizációs, mikroszomális fázis I reakciók során a szervezetbe került gyógyszer a kiindulási hatóanyagot polárisabb vegyületté konvertálja speciális funkció csoportok hozzáadásával (-OH, -SH, -NH₂, -COOH, stb.). Ezeket, a főként oxidációval, redukcióval vagy hidrolízissel járó előkészítő reakciókat legnagyobb részt a citokróm P450 enzimrendszer monooxigenáz enzimek katalizálják. Ezt követően a fázis II reakciókban a már fázis I típusú oxidatív átalakításokat követően glükuronizációs, szulfatációs, acetilációs vagy aminosavval történő konjugációs reakciók még hidrofílebb vegyületet eredményeznek. A fázis II reakciókat nem feltétlenül előzik meg fázis I reakciók. A fázis II reakciók közvetlenül a módosítatlan gyógyszer molekulán is végbe mehetnek.

A gyógyszerhatás kiváltásának leggyakrabban előfeltétele, hogy a gyógyszer az alkalmazás helyéről a szisztémás keringésbe jusson (lokális alkalmazásnál a hatásnak nem előfeltétele, a gyógyszer keringésbe való bejutása). A gyógyszerek a biológiai membránokon eltérő módokon juthatnak át. A szervezet számára az olyan létfontosságú anyagok, mint a cukrok, aminosavak, szerves anyagok, ionok valamint a különböző gyógyszerek sejtekbe befelé illetve kifelé történő áramlása különböző típusú, membránon átívelő fehérjék által szabályozott. Ezeket a proteineket működésük alapján aktív és passzív transzporterekre lehet osztani. Funkció szempontjából beszélhetünk bemenő (influx) és kimenő (efflux) pumpákról. Egy adott sejtben általában mind az influx, mind az efflux transzporter egyszerre előfordul. A transzport funkcióval rendelkező fehérjéket három nagy kategóriába lehet sorolni:

1. Aktív transzporterek (ATP pumpák)
2. Ioncsatorna fehérjék
3. Transzporterek (Carrier fehérjék)

Az aktív transzporterek az ATP hidrolízise által felszabaduló energiát használják a különböző szubsztrátok sejtmembránon történő átjuttatásához [1]. Ezeknek a pumpáknak két állapotuk van: nyitott és zárt. Ezzel szemben viszont az ioncsatornák a legtöbb esetben zárt állapotban fordulhatnak elő. Az ioncsatornákon szubsztrátjaik (ionok, víz) az elektrokémiai grádiensük alapján jutnak át [2-5]. A transzporterek vagy más néven carrier fehérjék olyan membránfehérjék, amelyek a különböző metabolitok, ionok, toxinok valamint a gyógyszerek sejtekbe történő be- illetve kijutását szabályozzák. Minden ilyen fehérje csak bizonyos molekulák transzportálására képes.

1.1. Gyógyszer transzporter fehérjék

1.1.1. ABC transzporterek

A legtöbb efflux transzporter az ATP-kötő kazetta transzporter (ABC transzporter) szupercsaládba tartozik, melyek a sejtekben befolyásolják a különböző anyagok intracelluláris koncentrációját. A szubsztrátjaik sejtmembránon történő átjuttatásához szükséges energiát az ATP hidrolízise, valamint a transzportfehérje foszforilációja biztosítja, ezáltal lehetővé téve a szubsztrátok koncentrációgrádiensének függvényében történő átjutását a membránon.

Az ABC transzporterek két nukleotid kötő doménből (NBD) és két transzmembrán doménből (TMD) állnak. Az NBD ATP-t köt és hidrolizál, míg a TMD transzlokációs csatornát képez, valamint a fehérje szubsztrát-specifitását határozza meg [6-9]. Az ABC szupercsaládba 49 fehérje tartozik, ezeket a fehérjéket doménjeik szerveződése és az ABC transzporterek filogenetikai analízise alapján 7 alcsaládra osztották [6]. Az egyes fehérjék nevezéktana A-tól G-ig betűkóddal történik, az egyes alcsaládokon belül a fehérjéket egy további számmal jelölik (<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>). Az ABC transzporterek családjába tartozó fehérjék mérete változatos: 325 aminosavtól (ABCC13) egészen 5058 aminosavig változhat (ABCA13). De általánosságban véve az ABC családba tartozó fehérjék átlagos mérete 1500 aminosav.

Az ABC transzporterek közül az ABCB1 a legjobban jellemzett gyógyszerhatóanyag transzporter, de az utóbbi években az olyan ABC-fehérjék működésének és funkciójának megértése is nagymértékben növekedett, mint például az ABCC1 és ABCC2 (multidrog rezisztenciával összefüggő fehérjék, MRP) vagy az ABCG2 (emlőrák rezisztencia fehérje, breast cancer resistance protein (BCRP)). Jelenleg több mint 20 ABC fehérje ismert, melyeket különböző betegségekkel hoztak összefüggésbe. Többségük klinikailag fontos szerepet játszik a gyógyszerlebontásban, valamint a gyógyszerrezisztenciában [10].

A legelsőként azonosított és legjobban jellemzett ABC transzporter a multidrog rezisztenciát okozó humán ABCB1 (korábbi elnevezése: P-glikoprotein (P-gp) vagy multidrog rezisztencia protein-1 (MDR1)) [11]. Az *ABCB1* gén a 7-es kromoszómán helyezkedik el és 28 exonból áll. Az általa kódolt fehérje a különböző szövetek epiteliális sejtjeinek apikális membránján fejeződik ki. Nagy mennyiségben megtalálható a hematopoetikus sejtek felszínén, vér-agy gátban, méhlepényben és a szekretoros sejtekben is [12-14]. A fehérje széles szubsztrátspecifitással rendelkezik: szteroidhormonok, xenobiotikumok, lipidek, peptidek továbbá olyan citosztatikumok, mint az etoposide, adriamycin vagy a vinblasztin [15-20]. Mivel az ABCB1 közvetíti ezeknek az anyagoknak az intesztinális sejteken való átjutását [14,21], ezáltal funkcionális barrierként szolgálhat a különböző gyógyszerekkel szemben [22].

A fehérjére jellemző, hogy bizonyos gyógyszerek ADME/Tox (absorption=felszívódás, distribution=megoszlás, metabolism=metabolizmus, excretion=kiválasztás, toxicity=toxicitás) tulajdonságát képes befolyásolni, ezáltal azok hatékonyságát és használhatóságát befolyásolhatja. Példaként említve, a taxol és topotecan esetében megakadályozza ezen gyógyszerek bélben történő felszívódását és véráramba jutását [23,24]. Mivel ez a fehérje a vér-agy gát endotheliális sejtjeiben is kifejeződik, ezáltal gátolja a gyógyszerek vér-agy gáton történő átjutását a központi idegrendszerbe [25].

Az ABCC1 fehérjét (multidrogrezisztencia kapcsolt fehérje 1), melyet az *ABCC1* gén kódol, a doxorubicin-rezisztens kissejtes tüdőrák H69AR sejtvonalaiban azonosították először [26]. Az *ABCC1* gén a 16-os kromoszómán helyezkedik el, 31 exonból áll. A fehérjére, valamint az ABCC család többi tagjának felépítésére jellemző, hogy három TMD-t tartalmaznak. Az ABCC1 az emberi szervezetben mindenütt expresszálódik. A polarizált epiteliális sejtekben a bazolaterális membránokon lokalizálódik. Az ABCC1 multispecifikus organikus anion transzporterként szolgál olyan gyógyszerek számára, mint az antimetabolitok, antraciklinek, növényi alkaloidok és az antiandrogének. Továbbá részt vesz a glükuronát és szulfát konjugátumok transzportjában, valamint közepes mértékben befolyásolja a leukotrién glutathion konjugált leukotrién C4 szállítását is [27,28].

Az ATP-kötő kazetta transzporter MRP2 fehérjét az *ABCC2* gén kódolja, mely a máj, bél, vese, vér-agy gát, valamint a placenta polarizált hámsejtjeinek apikális membránján fejeződik ki [29-31]. Az *ABCC2* gén a 10-es kromoszómán helyezkedik el, 32 exonból áll. Az ABCC2-t eredetileg kanalikuláris multispecifikus szerves anion transzporterként (cMOAT) jellemezték, mivel aktívan exportálja az olyan anionos gyógyszer konjugátumokat, mint a glükuronátok, szulfátok és glutathionok [32]. Emellett aktívan exportál több nem-konjugált szubsztrátot is, ezért méregtelenítési útvonalak fontos részének tekintik [33,34]. Sőt, az MRP2 megkönnyíti az olyan

rákellenes szerek transzportját, mint a ciszplatin, vinblasztin és kamptotecin-származékok [1]. Az ABCG2 lehet a felelős a szervátültetésen átesett betegek esetében a mikofenolát mofetil és a ciklosporin közti gyógyszerkölsönhatásért [35].

Az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) vagy ABCG2 az ABC transzporterek G-családjának legismertebb tagja [36,37]. Az ABCG2 gén a 4-es kromoszómán található, 16 exonból áll és egy 72 kDa méretű membránfehérjét kódol [38]. A fehérje egy ATP-kötő régióból és egy transzmembrán doménből áll [39]. Az ABCG2 számos szövet apikális membránjában expresszálódik, úgy, mint a placentában, vastagbélben, vékonybélben és a májban [40,41]. Alacsony oxigéntartalmú környezetben az ABCG2 expressziója fokozódik. A hem és más porfirinekkal kölcsönhatásba lépve védi a sejteket és a szöveteket a protoporfirin felhalmozódásától [42]. Az ABCG2 különböző szövetekben való eloszlása és knockout egereken végzett vizsgálatok alapján feltételezik, hogy az ABCG2 jelentős hatással van egyes xenobiotikumok és endogén szubsztátok farmakokinetikai és farmakodinamikai profiljára. Úgy vélik, hogy hozzájárul a multidrogrezisztenciához, mivel a tipikus szubsztátjai az olyan citosztatikus gyógyszerek, mint a ciszplatin, kamptotecin, doxorubicin, daunorubicin, etoposid, methotrexat, mitoxantronnal, SN-38, topotekán és vinkrisztin [1,43,40].

1.1.2. SLC transzporterek

A solute carrier (SLC) család tartalmazza a legtöbb membrán transzportfehérjét. Az SLC transzporterek többsége másodlagos aktív transzporter, mint például az ioncserélők, szimporterek és az antiporterek, ahol a transzport különböző energiával kapcsolt mechanizmusok által történik [44-49]. A humán SLC transzporterek családja 386 tagból áll. Az egyes fehérjéket szekvenciájuk, transzmembrán alpha helixek (TMH) száma (10-14 TMH) és a fehérjék biológiai funkciói alapján 52 családba osztották [44-46,50,51]. Az egyes fehérjék elnevezése az SLC alapszimbólummal kezdődik, melyet a családot jelző szám követ (pl.: SLC1= solute carrier család 1). Az alcsaládoknál ezt a számot egy újabb betű követi, majd végül az egyes transzporter géneket egy újabb szám jelöli (pl.: *SLC3A1*).

Az egyes SLC transzporter fehérjék fontos szerepet játszanak a különböző sejtfunciókban. Összehangolt módon működnek együtt egymással és gyakran más fehérjecsaládok tagjaival is, például különféle receptorokkal, enzimekkel vagy más transzporterekkel. Az SLC-k szabályozzák az olyan szubsztátok membránon keresztül történő transzportját, mint a szervetlen ionok, nukleotidok, aminosavak, neurotranszmitterek, cukrok, purinok, zsírsavak és gyógyszermolekulák [44]. Számos SLC tag közvetlenül közvetíti a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat a májban, vesében és a vér-agy gátban, melynek klinikai

következménye lehet [52,53]. Emiatt, az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (FDA) azt javasolja, hogy a gyógyszer jelöltek 7 gyógyszertranszporter fehérjével, köztük 5 taggal az SLC transzportercsaládból szükséges tesztelni [52].

Az SLC mutációk, vagy az egyes tagok genetikai variánsai, mint kiváltó tényezők szerepet játszanak az autizmus, cukorbetegség, rák, pszichiátriai rendellenességek és idegrendszeri fejlődési rendellenességek kialakulásában. Emiatt az egyes SLC fehérjék fontos gyógyászati célpontnak számítanak.

A glutamát transzporterek (GLT) az SLC1 családba tartoznak, melyekre jellemző, hogy különösen fontos szerepet játszanak az extracelluláris glutamin koncentráció excitotoxikus szint alatti tartásában, ezért gyógyászati szempontból fontos célpontnak tekintik őket. A család SLC1A2 (GLT1) tagja részt vesz az amiotrófiás laterális szklerózis (ALS), valamint Alzheimer-kór (AD) patogenezisében. Emellett nagyszabású genetikai vizsgálatokkal igazolták az *SLC1A2* gén kapcsolatát az autizmussal. A család SLC1A3 tagja viszont a skizofrénia patogenezisében játszik szerepet. Az olyan patológiás körülmények esetében, mint az ischemia, a neuronális glutamát transzporter SLC1A1 (EAAC1) valószínűleg visszafelé irányuló glutamát transzporterként kezd működni, emiatt a glutamát transzporter specifikus inhibitorok lehetséges terápiás lehetőségnek számítanak az ischemiás körülmények közt fellépő excitotoxicitás megakadályozására [54].

Az SLC2 családba tartozó hűgysav transzportert, az SLC2A9-et (GLUT9) eredetileg glükóz illetve fruktóz transzporternek tekintették [55,56]. A GLUT9a és a GLUT9b a hűgysavat ugyanazzal a kinetikával szállítja, de annak szállítása függ a membránpotenciáltól [57]. Hűgysav szállítása gátolható az olyan hűgysavürítést fokozó szerekkel, mint például a benzbromaron és a lozartán, valamint kismértékben a pyrazinoáttal [58]. A glufosfamide (béta-D-glükóz-isophosphoramide mustár, D-19575) egy rákellenes gyógyszer, melyet jelenleg klinikai vizsgálatok során használnak hasnyálmirigyráknál. A glufosfamide a transzmembrán glükóz transzporter rendszeren keresztül célozza meg a rákos sejteket. Ez a rendszer az SLC2A1, SLC2A2, SLC2A3, SLC2A4 és SLC2A5 (GLUT1-5) glükóz transzporter fehérjéket, valamint az SLC5A1, SLC5A2 és SLC5A4 (SGLT1-3) nátrium-függő glükóz transzportereket tartalmazza [59]. A glufosfamide sejtekbe való bejutása után a fő aktív metabolitjává az isophosphoramide mustárrá bomlik (IPM), mely DNS-alkiláció által a rákos sejtek működését gátolja.

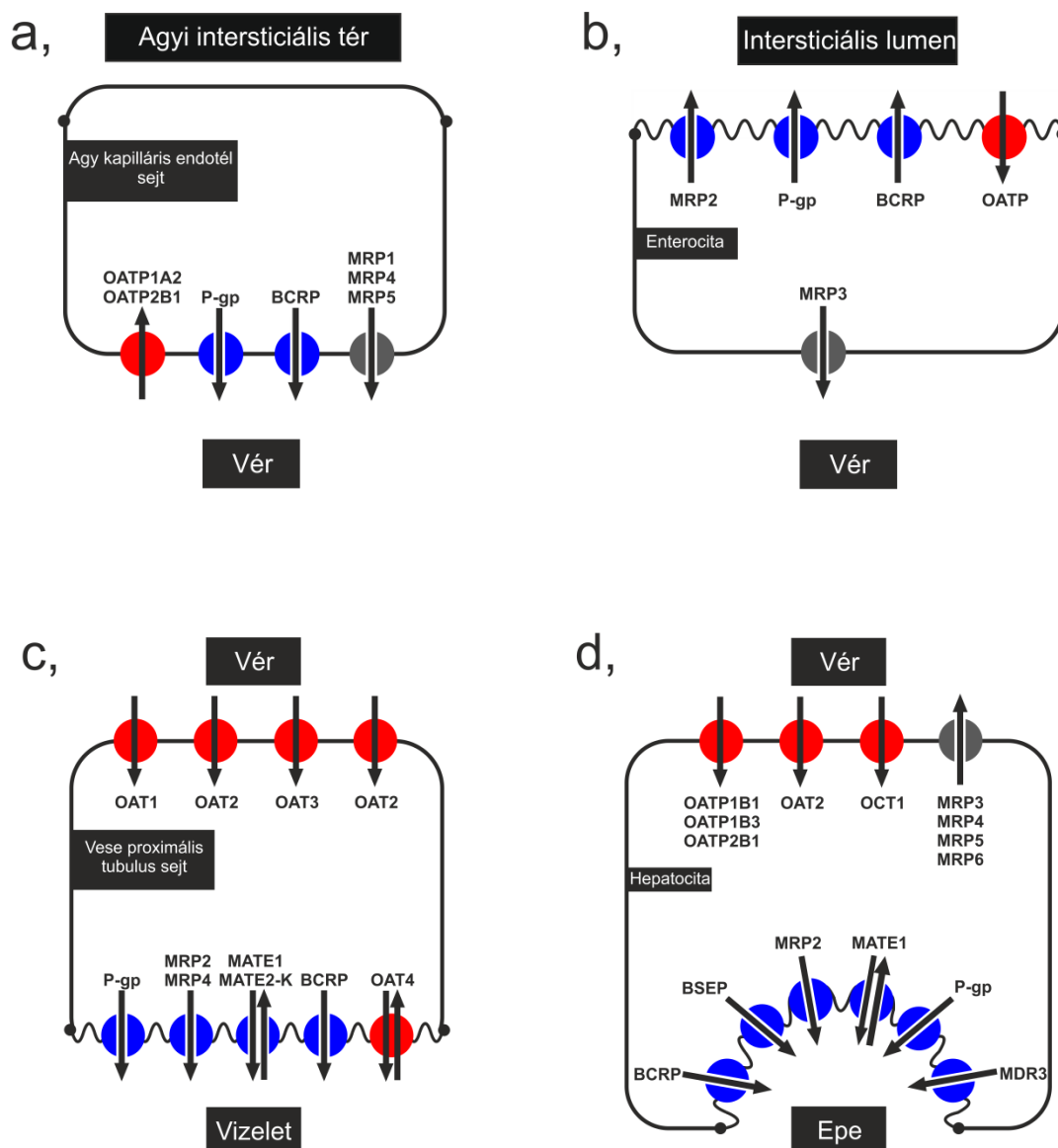
Gyógyászati szempontból az SLC6 a legjobban vizsgált és felhasznált SLC család. Az SLC6 transzporterek számos szövetben megtalálhatók: idegrendszer, vese, bél, hasnyálmirigy, mellékvese és a here. A családba tartozó transzporterek szerotonint, dopamint, noradrenalint, gamma amino vajsavat, taurint, kreatinint szállítanak. Emiatt a családba tartozó fehérjék olyan

betegségekhez köthetők, mint a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) [60], X-kromoszómához kötött mentális retardáció [61], Tourette-szindróma, skizofrénia, Parkinson-kór, autizmus, depresszió, szorongás, obszesszív kompulzív személyiségzavar és a poszttraumás stressz szindróma (PTSD) [62]. Az FDA jelenleg 42 olyan gyógyszert engedélyez, amelyek az SLC6A2, SLC6A3 és SLC6A4 transzportereket célozzák meg [63]. A noradrenalin transzporter (SLC6A2) szállítja a noradrenalint a szinapszisok közti térből a preszinaptikus neuronokba, hogy ezáltal a viselkedéssel kapcsolt adrenerg jelátviteli utat szabályozza. Emiatt például az ADHD-ban szenvedőknél használt metilfenidát (Ritalin) gátolja az SLC6A2 aktivitását, mely által növeli az adrenerg jelátvitelt [64].

Az SCL13 család tagjai Na^+ -kapcsolt di- és tri-karboxilát/szulfát transzporterek. A családba tartozó fehérjék bármilyen szövetben előfordulhatnak, de tagjai főként a vesében, vékonybélben, májban, placentában, és az agyban találhatók meg. Kiemeltebb klinikai szerepe az SLC13A2 és SLC13A3 fehérjéknek van. Utóbbi az 1-es típusú glutársav aciduriához és a Canavan-betegséghez köthető [65].

A vezikuláris monoamin transzporterek (VMAT) felelősek a monoaminok szinaptikus vezikulákba való szállításáért. A vezikuláris monoamin transzporter 1 és 2 (VMAT1, SLC18A1; VMAT2, SLC18A2) a központi idegrendszerben egyaránt expresszálódik, ahol dopamint, noradrenalint és adrenalint transzportálnak vezikulumok által. Genetikai asszociációs vizsgálatok kimutatták, hogy a *VMAT1* variánsok szorongással kapcsolatos személyiségjegyekhez, skizofréniához és bipoláris zavarhoz köthetők [66]. In vivo vizsgálatok arra utalnak, hogy a *VMAT2* védő szerepet játszhat Parkinson-kór esetében, mivel a dopamint vezikulákba csomagolja, ezáltal eltávolítja a citoplazmából, ahol neurotoxikus hatást gyakorolna [67]. A megnövekedett VMAT2 aktivitás Parkinson-kór esetében egy új terápiás célt képezhet vagy javíthatja a prognózist [68].

Az SLC21 (organikus anion transzporter), SLC22 (organikus kation/anion/ikerion transzporter) és az SLC47 (multidrog és toxin kiválasztó (MATE) transzporter) rendkívül gyakran található meg a májban, vesében, vér-agy gátban, ahol szabályozzák a gyógyszerek felszívódását, eloszlását, metabolizmusát és kiválasztását [69,70]. Például, az SLC22A1 rákellenes és vírusellenes gyógyszereket szállít a májba és a vesébe, emiatt gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat mediál [71,72]. Továbbá, a diabeteses betegeknek használt metformin intracelluláris koncentrációját az *SLC22A1* gén variációi befolyásolják [73-75]. A legfontosabb ABC és SLC transzportereket az **1. Táblázat** foglalja össze. A transzporter fehérjék elhelyezkedését különböző sejttípusok membránjában az **1. Ábra** szemlélteti



1. Ábra Transzporter fehérjék elhelyezkedése (a) agyi kapilláris endotél sejtek, (b) enterociták, (c) vese proximális tubulus sejtek és (d) hepatociták membránjában

(Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. Pharmacol Rev. König J, 2013)

1. Táblázat A legfontosabb ABC és SLC transzporterek

Fehérje	Aminosav	Irány	Család	Gén	Kromoszóma
P-gp	1280	Export	ABCB	ABCB1	7q21.12
BSEP	1321	Export	ABCB	ABCB11	2q24
MRP2	1545	Export	ABCC	ABCC2	10q24
BCRP	655	Export	ABCG	ABCG2	4q22
MATE1	570	Export	SLC47	SLC47A1	17p11.2
MATE2-K	602	Export	SLC47	SLC47A2	17p11.2
OATP1A2	670	Uptake	SLC21/SLCO	SLCO1A2	12p12
OATP1B1	691	Uptake	SLC21/SLCO	SLCO1B1	12p12
OATP1B3	702	Uptake	SLC21/SLCO	SLCO1B3	12p12
OATP2B1	709	Uptake	SLC21/SLCO	SLCO2B1	11q13
OCT1	554	Uptake	SLC22	SLC22A1	6q25.3
OCT2	555	Uptake	SLC22	SLC22A2	6q25.3
OCT3	556	Uptake	SLC22	SLC22A3	6q25.3
OAT1	563	Uptake	SLC22	SLC22A6	11q12.3
OAT2	546	Uptake	SLC22	SLC22A7	6p21.1
OAT3	542	Uptake	SLC22	SLC22A8	11q11
OAT4	550	Uptake/Efflux	SLC22	SLC22A11	11q13.1

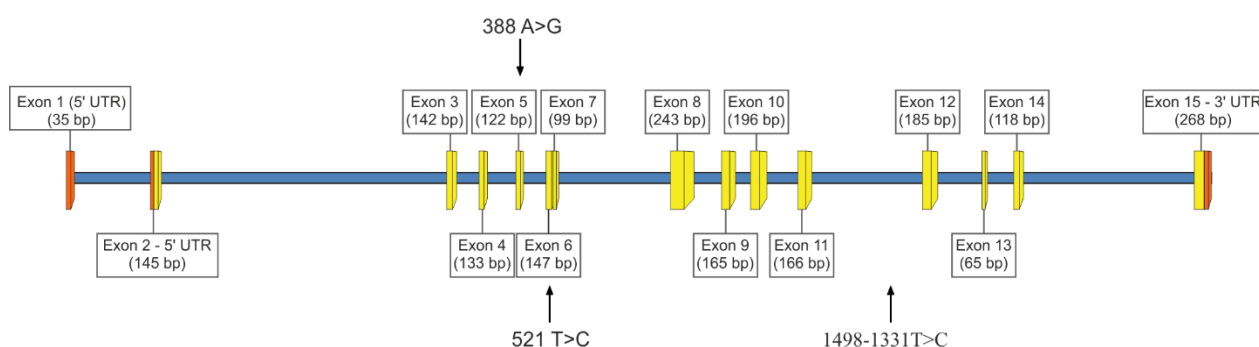
(Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. Pharmacol Rev. König J, 2013)

1.2. SLCO gének genetikája

Az *SLCO* szupercsalád 6 tagja egy evolúciós klasztert alkot. Az *SLCO* gének által kódolt organikus anion transzporter polipeptidek (OATP-k) membránhoz kötött gyógyszerhatóanyag transzportáló fehérjék, melyek a különböző gyógyszerek sejtbe történő felvételét könnyítik meg [76]. A géncsalád tagjai közül az *SLCO1* a gyógyszerhatóanyagok szállításában vesz részt, az *SLCO3*, *SLCO5* és *SLCO6* a szerves anionok transzportjában játszik fontos szerepet. Míg az *SLCO2* a prosztaglandinok és szteroid szulfátok szállításában vesz részt, az *SLCO4* a pajzsmirigyhormon transzportjában vesz részt [77].

1.2.1. *SLCO1B1* gén

A solute carrier organikus anion transzporter család 1B1 (*SLCO1B1*) gén (egyéb alternatív elnevezése: *LST1*, *OATP2*, *OATPC* és *SLC21A6*) a 12-es kromoszóma p12.2 régiójában helyezkedik el. Az *SLCO1B1* gén 15 exonból áll és a 691 aminosavból felépülő 12 transzmembrán hélix alkotta, membránhoz kötött Na⁺-független organikus anion transzporter fehérjét, az OATP1B1-et kódolja [78,79]. Az OATP1B1 részt vesz különböző endogén szubsztrátok (pl.: epesavak), xenobiotikumok, valamint többféle gyógyszerhatóanyag (pl.: statinok, antibiotikumok, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók) sejtekbe való bejuttatásában.



2. Ábra Az *SLCO1B1* gén exonjai sematikusán

Az *SLCO1B1* génnek 190 gyakori variánsa ismert, minor allél frekvenciája nagyobb, mint 5% (<http://www.hapmap.org>) [78,79]. Az OATP1B1 fehérje főleg a hepatociták bazolaterális membránjában expresszálódik, ahol a különböző anionos vegyületek májsejtekbe történő aktív transzportjában játszik szerepet [80,81]. Az uptake transzporter feladata a szubsztrátok vérből való eltávolítása a májon keresztül [82]. Több tanulmány szerint az OATP1B1 fehérje széles szubsztrátszelektivitással rendelkezik, emiatt az *SLCO1B1* lókuszt szekvencia variánsainak szerepe a gyógyszeriparban jelentős.

Irodalmi adatok alapján az OATP1B1-nek fontos szerepe van a statinok farmakokinetikájában [83]. A statinok 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktáz inhibitorok, melyeket széles körben használnak szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkentésére [84,83]. Az OATP1B1 fehérje általi transzport különösen fontos a pravastatin májba történő bejuttatásában, mivel ez a vegyület túl hidrofíl ahhoz, hogy vivőmolekula nélkül, passzív transzport segítségével kerüljön be a hepatocitákba [85].

Az OATP1B1-függő transzport fontos a simvastatin savas (aktív) formájának mozgásában, valamint a pravastatinnál kevésbé hidrofób statinok esetén, mivel az utóbbi években összefüggést mutattak ki az *SLCO1B1* variánsok és a simvastatin-indukálta myopathiák között [86], utalva arra, hogy OATP1B1 részt vesz a simvastatin transzportban.

Az *SLCO1B1* gén 190 polimorfizmusa közül a legjobban karakterizált variánsok az rs2306283 (c.388A>G, p.Asn130Asp) és az rs4149056 (c.521T>C, p.Val174Ala) [87]. **(2. Ábra)**

Az *SLCO1B1* c.388A>G SNP (single nucleotide polymorphism) a gén 4-es exonjában található és az OATP1B1 fehérje emelkedett aktivitását, valamint alacsonyabb plazma statin koncentrációt eredményez [88,89]. Az *SLCO1B1* c.521T>C polimorfizmus a gén 5. exonjában található, a fehérje csökkent aktivitásával, valamint emelkedett plazma statin koncentrációval jár együtt [90]. A két SNP együtt négy féle haplotípust határoz meg: *SLCO1B1**1A (c.388A - c.521T, vad típus), *SLCO1B1**1B (c.388G - c.521T), *SLCO1B1**5 (c.388A - c.521C) és *SLCO1B1**15 (c.388G - c.521C) [82,91-93]. Ezek közül az *SLCO1B1**1B a leggyakoribb (a különböző etnikumokban 26-77%-os frekvencia értékkel), ezt követi az *SLCO1B1**15 (2-24%-kal) és az *SLCO1B1**5 [94].

Az *SLCO1B1* gén nemkódoló rs4363657 (c.1498-1331T>C) polimorfizmusa a 11-es intronban található. **(2. Ábra)** Az esetek több mint 60%-ában jelentős összefüggést mutattak ki az rs4363657 polimorfizmusának C variánsa, valamint a statin indukálta myopathia között [93]. Több vizsgálati eredmény is alátámasztotta a myopathia, valamint a simvastatin és atorvastatin terápia közötti összefüggést [86,95], azonban úgy tűnik, hogy azon betegek, akik az *SLCO1B1* rs4363657C allélját hordozzák nincsenek magasabb rizikónak kitéve myalgia kialakulását tekintve [96].

Az *SLCO1B1* variánsai klinikai farmakogenetikában betöltött fontosságát támasztja alá az a tény, hogy ma már vannak olyan gyógyszerek (pl.: simvastatin) melyek betegtájékoztatójában már szerepelnek információk a *SLCO1B1* farmakogenetikai vonatkozásairól (www.fda.gov). A simvastatin dózisának meghatározásához szükséges farmakogenomikai vizsgálatok irányelveit a Clinical Pharmacology and Therapeutics című folyóiratban publikálták [97].

1.2.2. *SLCO1B3* gén

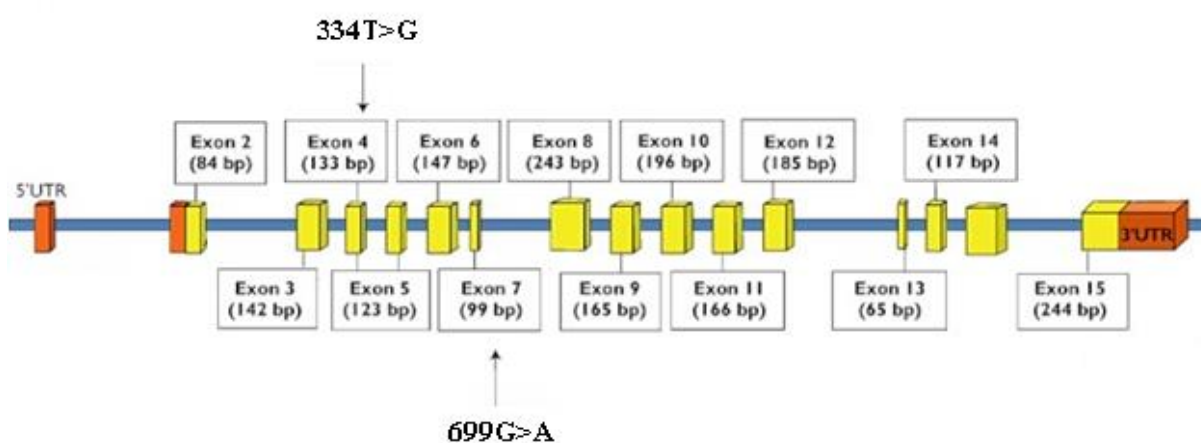
Az OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3) egy fontos endogén és exogén vegyületek (xenobiotikumok) Na⁺-független felvételét közvetítő transzmembrán fehérje, mely a hepatociták bazolaterális membránjában lokalizálódik, valamint a placenta és különböző típusú tumor sejtek felszínén expresszálódik. [98-102]. Az OATP1B3 influx protein alapvető szerepet játszik a szívelégtelenség kezelésére alkalmazott digoxin és a koleszterinszint

gyógyszeres csökkentésében első vonalbeli szernek számító, koleszterin szintézisében szerepet játszó HMG-CoA reduktáz enzimet gátló statinok (Fluvastatin, Atorvastatin, Lovastatin és Simvastatin) farmakokinetikájában (<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011109>) [103].

Korábbi tanulmányok számolnak be arról, hogy különböző, a hétköznapi klinikai gyakorlatban alkalmazott daganatellenes gyógyszerek, mint a paclitaxel, docetaxel, irinotecan és metotrexát szintén az OATP1B3 transzporter fontos szubsztrátjai [104-106].

Az OATP1B3 fehérjét kódoló *SLCO1B3* (Solute carrier organic anion transporter family member 1B3) gén a 12p12.2 humán kromoszóma pozícióban lokalizálódik 106kbp hosszan [81]. Az *SLCO1B3* gén aminosav szekvenciájában 80%-os homológiát mutat az *SLCO1B1* génnel [107]. Az *SLCO1B3* gén (OATP8, LST-2, *SLC21A8*) erőteljesen polimorf természetének köszönhetően jelentős variációt mutat különböző populációkban [108,109]. A megváltozott OATP aktivitás hátterében a génben leírt polimorfizmusok állhatnak, melyek gyakran vezethetnek gyógyszer-indukálta toxicitáshoz és mellékhatások kialakulásához [110-112].

A két legrészletesebben tanulmányozott misszensz variáns az *SLCO1B3* génben a 4. exonban elhelyezkedő c.334T>G (rs4149117, p.Ser112Ala) és a 7. exonban található c.699G>A (rs7311358, p.Met233Ile) polimorfizmusok [113-115]. A teljes linkage disequilibriumban álló c.334T>G és c.699G>A variánsok *SLCO1B3* génen belüli elhelyezkedését a **3. Ábra** szemlélteti. Az *SLCO1B3* génben leírt polimorfizmusok újabb vizsgálatok alapján potenciális biomarkernek tekinthetők a prosztatata daganathoz kapcsolódó mortalitás rizikójának megállapításához [116].



3. Ábra Az *SLCO1B3* gén exonjai sematikusan

(Influence of *SLCO1B3* haplotype-tag SNPs on docetaxel disposition in Chinese nasopharyngeal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* Chew SC, 2012.)

Korábbi vizsgálatok eredményei szerint az *SLCO1B3* c.334T>G (p.Ser112Ala) polimorfizmus hordozása megváltozott farmakokinetikai hatással társul vese transzplantáción átesett, mikofenolát mofetillel kezelt betegek körében [115,111]. A mikofenolát mofetil a farmakológiai aktív mikofenolsav (MPA) prodrugja. Az MPA az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz enzim hatékony, szelektív, nem-kompetitív blokkolásán keresztül gátolja a purin nukleotidok szintézisének de novo útját [117]. E szelektív immunrendszerre gyakorolt hatásának köszönhetően az MPA fontos immunszuppresszív gyógyszernek számít a klinikai gyakorlatban, mely megakadályozza a T- és B-limfociták proliferációját.

Miura és munkatársai OATP és MRP2 gének polimorfizmusainak mikofenolsav farmakokinetikájára való befolyását vizsgáló tanulmányukban mutattak rá arra, hogy az *SLCO1B3* c.334T>G polimorfizmust illetően, a homozigóta variáns 334GG genotípus hordozása az MPA fokozott hepatikus exkréciójával, enterohepatikus cirkulációjával és emelkedett AUC₆₋₁₂ (area under the curve) értékkel hozható összefüggésbe, a vad típusú, *SLCO1B3* 334TT genotípusú betegekkel összehasonlítva [115].

Az aminosav cserét eredményező, kódoló variánsokon kívül ismertek az *SLCO1B3* génben az intronikus és a 3'UTR régióban helyet foglaló variánsok is (**2. Táblázat**). Korábbi kutatók vizsgálatai az *SLCO1B3* gén intronikus c.1683-5676A>G (rs11045585) variánsát csökkent docetaxel gyógyszer clearance értékkel hozták kapcsolatba. Továbbá ennek az SNP-nek a jelenléte mutatta a legszignifikánsabb kapcsolatot docetaxel-indukálta leukopéniával [112,103].

2. Táblázat Az *SLCO1B3* gén fontosabb variánsai

Variáns	Alternatív név	Funkció	Szubsztrát
rs10841661	13744956C>T 20984832C>T 26195C>T	Intronikus	irinotecan
rs11045585	13805818A>G 1683-5676A>G 21045694A>G	Intronikus	docetaxel
rs3834935	*347_*348insA 110891_110892insA 13829652_13829653insA	3' UTR	docetaxel
rs4149117	13771604T>G 52843T>G 334T>G	p.Ser112Ala	mikofenolát mofetil, bosentan
rs4149118	13771705G>A 359+76G>A 52944G>A	Intronikus	docetaxel
rs7311358	13775884G>A 57123G>A 699G>A	p.Met233Ile	mikofenolát mofetil, docetaxel
rs7977213	13740924G>C 22163G>C 84+12044G>C	Intronikus	irinotecan

(<https://www.pharmgkb.org/gene/PA35844#tabview=tab1&subtab=33>)

1.3. Szerves anion transzporterek klinikai jelentősége

A transzporter fehérjék a sejtmembrán integráns proteinjei, amelyek mediálják a különböző kémiai anyagok sejtekbe való be- és kijutását aktív és passzív mechanizmusokat használva. A több mint 400 transzporter fehérje 2 szupercsaládhoz tartozik, az ATP-kötő kazetta transzporterek és az oldékony carrierek csoportjába [52]. Sok transzporter fehérjének ismert a szerkezete, a molekulásúlya és az emberi testen belüli lokalizációja az egyes sejtek membránján. Az elmúlt évtizedben nagyszámú tudományos közlemény foglalkozott a membrán transzporter fehérjék irányító szerepével, a gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatásával, és a gyógyszerekre adott válasszal. Az influx és az efflux transzporterek a sejtek plazmamembránján expresszálódnak és befolyásolják az egyes gyógyszerek felszívódását, szöveti eloszlását és eliminációját. A transzporterek a gyógyszerek plazma és szöveti eloszlását befolyásolva, hatással lehetnek az alkalmazott gyógyszer hatékonyságára és a toxicitásra egyaránt.

Az organikus aniontranszporter polipeptideket az *SLCO* gének kódolják, melyeknek 11 típusát azonosították az emberi szervezetben. Az OATP tagjai változatos szerkezetű membránfehérjék. Szubsztrátjaik negatívan töltött molekulák, azok sejtekbe jutását segítik elő. Fiziológias szerepük számos hormon felvételének elősegítése. Ugyancsak fontos szerepet játszanak különböző endogén metabolitok és exogén vegyületek (főként gyógyszer) megoszlásában és exkréciójában. Az organikus anion transzporter polipeptid nagy szubsztrát specificitással rendelkezik. A transzmembrán domén szerkezeti felépítése alapvető szerepet játszik a transzport polipeptid speciális funkcióinak meghatározásában. Ezeknek a transzportereknek az expressziója és aktivitása több körülménytől függ; a transzkripció regulációjától, a nemek szerinti eloszlástól és a páciens genetikai variációjától. Összefüggésbe hozhatók kábítószer függőséggel és különböző egyéb mellékhatások kialakulásával, mint pl. nephrotoxicitás. Sok organikus anion transzporter megtalálható a vese epithel sejtekben, míg más transzporterek a májban, agyban, placentában találhatók meg. A szerves anion transzporterek különösen fontos szerepet játszanak az egyes gyógyszerek farmakokinetikájában. Az organikus anion transzporter polipeptid 1B1 (OATP1B1) egy genetikailag polimorf influx transzporter, amely expresszálódik az emberi májsejtek szinuszoid sejtjeiben, és szerepet játszik a májban számos endogén vegyület felvételében, valamint xenobiotikumok transzportjában.

Kínai szerzők vizsgálatai szerint az *SLCO1B1* gén bizonyos polimorfizmusai szerepet játszanak az újszülöttkori sárgaság kialakulásában, illetve annak súlyosságában [118]. A legújabb eredmények azt mutatják, hogy az OATP1B1 klinikailag fontos szerepet játszik a hepatikus gyógyszer transzportban. Egyetlen nukleotid variáció (c.521T>C, rs4149056, p.V174A) az OATP1B1-et kódoló *SLCO1B1* génben csökkent transzporter aktivitást eredményez. Ezen polimorfizmus esetében jelentősen megnövekedhet a statinok, különösen a simvastatin plazmakoncentrációja. A genetikai variáns jelenlétében tehát nő a kockázata a statin által kiváltott myopathiának és csökken a statinok terápiás indexe. Ez a hatás kimutatható azonban a *SLCO1B1* c.521T>C variáns jelenléte esetén más statinoknál is (pitavastatin, atorvastatin, pravastatin és rosuvastatin). Ugyanez a variáns jelentősen befolyásolja több más gyógyszer farmakokinetikáját is. Továbbá bizonyos *SLCO1B1* variánsok esetében megváltozik a metotrexát clearance, ami növeli a metotrexát gyomor-bélrendszeri toxicitását gyermekkori akut limfoblasztos leukémia kezelése során. Bizonyos gyógyszerek (pl.: ciklosporin) hatásosan gátolják az OATP1B1-et, ami klinikailag fontos interakciókat eredményezhet. Így az OATP1B1 jelentős szerepet játszik a gyógyszerek hepatikus felvételében és különböző gyógyszerinterakciókban. Az OATP1B1 aktivitás fontos meghatározója az egyes gyógyszerek farmakokinetikájának [82]. Egyes kábítószeresek, flavonoidok befolyásolják a májban zajló gyógyszer metabolizmust, például a

Ginkgo biloba, ami egy széles körben használt antioxidáns hatású flavonoid gyógynövény, vagy az apigenin, amit legtöbb esetben búzacsíra kivonatból állítanak elő és daganatos betegségek terápiájához ajánlott étrendkiegészítő. Emellett a természetes flavonoid kaempferol és quercetin, amit mint antiatherogén és antitumor hatású szert hirdetnek, szintén befolyásolhatja a májban zajló gyógyszer metabolizmust. A grapefruit szintén megváltoztathatja a gyógyszer metabolizmust. A quercetin a legpotensebb inhibitora az OTAP1B1-nek. Ezek az étrendkiegészítők kompetitív antagonistái lehetnek az egyes gyógyszereknek, mint például a Ginkgo biloba az atorvastatinnak. Fontos, hogy az egyes gyógyszeres terápiák bevezetésénél tájékozódjunk arról, hogy a betegek milyen típusú étrendkiegészítőket szednek [119].

1.3.1. Statin terápia

A koleszterin a humán szervezet számára esszenciális szteránvázas vegyület, amelynek fontos szerepe van a sejthártya felépítésében, emellett számos hormon szintézisének kiindulási vegyülete. 1939-ben egy norvég klinikus Carl Müller írt először a magas koleszterin szint és a cardiovascularis megbetegedések kapcsolatáról. A koleszterin szint csökkentése igazoltan csökkenti az arteriosclerosis és a fiatalkori Coronary Vascular Disease (CVD) kockázatát.

A statinok HMG-CoA reduktáz (HMGCR) inhibitorok. A HMGCR központi szerepet játszik a koleszterin szintézisben. Magas koleszterin szint esetén nagyobb a cardiovascularis megbetegedés kockázata. A statinok mind a primer, mind a szekunder prevencióban kedvező hatásúak. Számos kontrollált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a statin terápia csökkenti a myocardiális vascularis események számát, valamint a stroke-os események bekövetkezésének gyakoriságát. A statin terápia széles körben elfogadott módszer a koleszterin szint csökkentésére, az occlusiv coronária betegségek megelőzésére és kezelésére. Szekunder prevencióra, valamint olyan betegek esetében is ajánlott a terápia, akiknél a 10 évre vetített coronaria esemény kockázata >20%. Ezt az ajánlást követik a „US National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines” és a „UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)” terápiás ajánlások is [120,121]. A 10 évre vetített kardiovaszkuláris megbetegedés kockázata magasabb, ha az LDL koleszterin szint magasabb, mint 3,36 mmol/liter (NCEP Expert Panel, 2002). 2005-ben a „Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration” 90 000 beteg 14 klinikai vizsgálatban történt eredményeinek elemzése alapján arra a következtetésre jutott, hogy az LDL koleszterin szint minden 1 mmol/liter-rel történő csökkentése a major vascularis szövődményeket 20%-kal csökkenti 5 éves megfigyelési periódus alatt. Dózis válasz összefüggés. ($p = 0,0002$) [122].

A következő kérdés, ami megválaszolásra várt az volt, hogy vajon a nagyobb dózisú, vagy hatékonyabb szerkezetű statinok tovább csökkentik-e a cardiovascularis megbetegedés kockázatát

az LDL koleszterin szint további csökkentése által. Öt nagy klinikai vizsgálatból két vizsgálat igazolta az intenzívebb statin terápia hatékonyságát a coronária betegségek számának csökkentésében [123-127]. 2010-ben a „Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration” publikálta 140000 vs. 40000 betegen elvégzett magasabb és alacsonyabb dózisú klinikai vizsgálatok összesített eredményét [124]. Ezek alapján a magasabb dózisú statin terápia jobban csökkentette a cardiovascularis események számát, az LDL koleszterin szint csökkentése mmol/liter-enként 28%-os rizikócsökkenéssel járt, amíg az LDL koleszterin szint 2 mmol/liter alá nem csökkent. A magas dózisú statin kezelés széleskörű ajánlásának az egyetlen mérlegelendő akadálya a gyógyszer biztonságosságának pontos megítélése, a lehetséges mellékhatások számbavétele [127]. Egymillió statint szedő betegnél hozzávetőlegesen 10000 cardiovascularis esemény előzhető meg, ugyanakkor csak 1-2 esetben fordul elő súlyos mellékhatás. A statinok mellékhatásai magasabb dózisú kezelésnél nagyobb kockázattal jelentkezhetnek, ugyanakkor bizonyos genetikai polimorfizmusok is befolyással vannak a statinok metabolizmusára.

A statinok mellékhatásai

Myopathia

A statinok széles körben használt, a betegek által jól tolerálható gyógyszerek. Nélkülözhetetlenek a CVD primer és szekunder prevenciójában. A statin kezelést limitáló tényező lehet a statinok dózis dependens és genetikai variabilitással összefüggő myopathiát okozó mellékhatása. A statin myopathia klinikai képe leggyakrabban szimmetrikus alsóvégtag gyengeségben, izomfájdalomban jelentkezik. Néhány megfigyelés szerint akár 5-10%-ban is megjelenhet, de sok nagy kontrollált klinikai vizsgálatban nem is szólnak róla [128]. Az előfordulási gyakoriság valószínűleg 1-5% körülire tehető [129]. A klinikailag szignifikáns statin indukálta myopathia klasszikus definíciója szerint a kreatinin kináz (CK) szint több 10x-es emelkedése ritkán fordul elő, mindösszesen 0,1-0,5%-ban [129-131]. Bonyolítja a diagnosztikát, hogy emelkedett CK érték nélkül is előfordulhat izom biopsiával igazolt myopathia, így izom biopsia nélkül nagyon nehéz eldönteni, hogy a páciens panaszai összefüggenek-e a statin terápiával. Nagyobb a kockázata a statin okozta myopathiának magasabb statin dózisoknál, illetve, ha olyan gyógyszerek együttes alkalmazása történik, amik befolyásolhatják a metabolizmust, például az egyes fibrátok (leginkább gemfibrozil), makrolid antibiotikumok, gombaellenes szerek, ciklosporin, antiretrovirális készítmények, több, mint egy liter grapefruit juice fogyasztása naponta [132]. Az izom toxicitás immunológiai alapon is létrejöhet anti-HMGCR antitest termelődés megjelenésével. Az esetek egy részében nem elegendő a statin

terápia abbahagyása, immun-mediált necrotizáló myopathia is létrejöhet, ilyenkor immunszuppresszív kezelés válhat szükségessé. Klinikailag jellemző az izomfájdalom megjelenése a szérumban CK szint megemelkedése, nem mutathatók ki myositis ellenes specifikus antitestek. Szövettanilag kismértékű lymphocytás infiltráció látszik. Az anti-HMGCR antitestek kimutatása differenciál diagnosztikai szempontból döntő lehet.

A myopathia, myalgia kialakulásának rizikófaktorai: kis testsúly, alacsony BMI (Body Mass Index) előrehaladott kor, az anamnesisben myopathia, női nem, alkohol abusus, fizikai megerőltetés, nagy sebészeti beavatkozás a közeli kórtörténetben, hypothyreosis, grapefruit fogyasztás >1 dl/nap, gyógyszerinterakciók (pl.: fibrátok, ciklosporin, proteáz inhibitorok, macrolid antibiotikumok, amiodarone) és genetikai predisponáló faktorok [133]. Hús randomizált klinikai vizsgálat összesített eredményei alapján 100000 betegből 190 esetben fordult elő izomfájdalom [128]. Fontos kérdés, hogy a myopathia utáni statinmentes időszak után adható-e statin terápia az egyes vegyületek közötti kémiai különbségre alapozva. Ugyanakkor el kell fogadni azt a tényt is, hogy a betegek egy kis része egyáltalán nem tolerálja a statin kezelést.

Rhabdomyolysis

A rhabdomyolysis a vázizomzatot érintő, akár életveszélyes állapot, mely során a vázizom sejtek elhalnak és myoglobin kerül először a vérbe, majd vesén keresztül ürül. Klinikai tünetei a gyengeség, az izomfájdalom, de ismeretesebb tünetszegény formák. A vizelet sötétté válik. Laboratóriumi tünetek: CK, SGOT, SGPT, LDH megemelkedik. A betegek <1%-ánál esetenként súlyos mellékhatás jelentkezik, myopathia.

A fatális rhabdomyolysis gyakorisága az egyes statinoknál:

Adverse Event Reporting System (AERS) [134]

FDA (1991-2001)

Lovastatin 1/5,2 millió/ receptírás

Pravastatin 1/27,1

Atorvastatin 1/23,4

Simvastatin 1/8,4

Rhabdomyolysis FDA (2002-2004) [135]

Atorvastatin 27/ millió /receptírás

Rosuvastatin 2,37/ millió/ receptírás

2011-ben az FDA közleményt adott ki a Zocor (simvastatin) dózis-javaslatával és a kontraindikációkkal kapcsolatosan a myopathiás szövődmények csökkentése érdekében. (FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury). Nyolcvan mg dózis alkalmazása azoknál a betegeknél ajánlott, akik már több mint 12 hónapja szedik és nem alakult ki izomkárosodás. Új 80 mg-os simvastatin terápiát ne kezdjenek a kezelőorvosok. A 80 mg simvastatint szedő betegeknél magasabb a myopathia kockázata, mint az alacsonyabb dózist használók esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél az LDL szint célérték nem teljesül, alternatív statin terápiát kell kezdeni. A rhabdomyolysis gyakoriságát a közlemény 4,9 /100 000 000-ben adja meg azoknál a betegeknél, akik 1 évig használják a készítményt. A figyelmeztetést a gyógyszer címkéjén is jelölni kell. A figyelmeztetés a SEARCH hét éves randomizált kettősvak klinikai vizsgálaton alapult, ahol a 80 mg, illetve a 20 mg simvastatin dózisának alkalmazását hasonlították össze. A vascularis események kockázatát a 80 mg alkalmazása 25,7%-kal, míg a 20 mg 24,5% -kal csökkentette [RR=0,094, 95% CI (0,88, 1,01); p=0,10]. A 80 mg-os karon a myopathia 0,9% gyakoriságú volt (52 beteg esetében fordult elő), míg a 20 mg-os karon 1 beteg esetében (0,02%). A 80 mg-os karon az esemény bekövetkezésének kockázata magasabb volt az előzetesen jószolt értéknél. Huszonkét betegnél rhabdomyolysis fejlődött ki megmagyarázhatatlan izomfájdalommal, gyengeséggel és a CK érték >40x-es emelkedésével. A szövődmény, vagyis a rhabdomyolysis kockázata az alkalmazás első 12 hónapja alatt volt a legmagasabb. Az idősebb nőknek és a diltiazem nevű kalcium csatorna blokkolót szedőknek további 2x-es kockázata volt. Az esetek 60%-ért egy olyan genetikai eltérés volt felelős, amely következtében megemelkedik a szérum simvastatin szint. A genetikai eltérés befolyással van a simvastatin májba való felvételére.

Az FDA javasolta a simvastatin dózisének módosítását bizonyos gyógyszerek együttes alkalmazása esetében. Simvastatin adása kontraindikált a következő gyógyszerekkel: itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV proteáz inhibitorok, nefazodone, gemfibrozil, cyclosporine, danazol. Dózismegszorítást szükséges alkalmazni a következő gyógyszerek esetében: 10 mg simvastatin javasolt: verapamil, diltiazem, 20 mg simvastatin alkalmazása javasolt: amiodarone, amlodipine (új indikáció), ranolazine (új indikáció) együttes alkalmazása esetén. Nem javasolt napi több mint 1 dl grapefruit juice fogyasztása (FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury).

Statinok és a diabetes

A statin kezelés alkalmazása nem koronáriabeteg diabeteses betegek esetében ugyanolyan rizikó csökkenést okoz, mint más betegcsoportokban a súlyos koronária események tekintetében [136]. Ugyanakkor nagyszámú klinikai vizsgálat 91140 betegen végzett összesített adatai arra hívták fel a figyelmet, hogy a statinok növelhetik a diabetes kialakulásának kockázatát RR 9% [137]. Összességében azonban a statin terápia haszna vitathatatlan ebben a betegcsoportban.

A statinok egyéb mellékhatásai

A statinok alkalmazása egyéb mellékhatásokkal is járhat, mint például a májfunkciós értékek emelkedése (elsősorban GOT és GPT), pancreatitis, hepatitis, beleértve a krónikus aktív hepatitist, koleztatikus sárgaság, máj elzsírosodás, cirrhosis, fulmináns hepatitis hepatoma, anorexia, hányinger, hányás, emlékezetzavar.

Statinok: lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Fluvastatin (Lescol): HMG-CoA reduktáz inhibitor: lipofil molekula, az *SLCO1B1* gén c.521T>C polimorfizmus nincs hatással a farmakokinetikára. Valószínű, hogy a lipofil molekula passzív transzporttal is át tud jutni a hepatociták membránján.

Pravastatin (Pravachol, Selektine): hidrofil molekula

Simvastatin (Zocor): Hypercholesterinaemia kezelésére használják. A készítmény inaktív lacton, amely hidrolizál a lenyelés után és így jön létre az aktív formája. A simvastatin metabolizmusa és transzportja, az organikus anion transzporterek szerepe a gyógyszer plazmaszintjének és toxicitásának kialakulásában az egyik legtöbbet vizsgált terület.

Rosuvastatin (Crestor): Az AstraZeneca által gyártott szintetikus statin. Tizenkilenc órás felezési ideje van, a plazma csúcs 4-5 órán keresztül áll fenn. A HMG-CoA reduktáz kompetitív inhibitora. Nem alkalmazható emelkedett májfunkciós értékek esetében. A *CYP2C9*-en keresztül metabolizálódik, 90%-a széklettel ürül. Az AURORA tanulmányban vizsgálták 2776 beteg részvételével, ami egy kettősvak placebokontrollos vizsgálat volt 2005-2009 között. Az elsődleges végpont a kardiovaszkuláris mortalitás, a nem fatális miokardiális infarktus, a nem fatális stroke volt. Három éves követés után nem találtak szignifikáns különbséget a vizsgált csoportok között. Az LDL koleszterin szint csökkentésében a 10 mg-nál hatékonyabb a 40 mg alkalmazása. Az ázsiai-amerikaiak között több myopathiás eseményt észleltek, ezért az FDA számukra a legkisebb dózisok alkalmazását ajánlja (5 mg/nap) cost-benefit alapon.

Statin terápiát befolyásoló genetikai variánsok

A mellékhatásként megjelenő izomfájdalom és myopathia a betegek életminőségét rontja. Ezért szükséges feltárni azokat a farmakogenomikai okokat, amik hozzájárulhatnak a statin myopathia kialakulásához. Ismeretes, hogy az *SLCO1B1* transzporter gén bizonyos polimorfizmusainál gyakrabban fordul elő simvastatin okozta statin myopathia, így ezek a variáns genotípusok magasabb statin koncentrációt eredményeznek, így még nagyobb a kockázat nagydózisú statin kezelés esetében [86].

A rhabdomyolysis a statin terápia ritkán előforduló súlyos szövődménye. Az eredeti Cholesterol Treatment Trialists' meta-analízisben az 5 évre számított rizikó 0,05%-nak bizonyult [122]. Az újabb magas, illetve alacsony dózisú statin terápiákat vizsgáló meta-analízisekben 10000 beteg közül 14 vs. 9 esetben fordult elő. A közlemény 23 meta-analízis 170000 beteg adatait dolgozza fel [124]. A rhabdomyolysis több esetben 80 mg simvastatin kezelés mellett fordult elő. A rhabdomyolysis gyakorisága 1,9/100 000 volt. Ezen esetek 60%-nak a hátterében

az rs4149056 genetikai variáns található, ami az *SLCO1B1* máj transzporter gén működését befolyásolja. Ez a genetikai variáns a populáció 15%-ában megtalálható. Ennek az eltérésnek a vizsgálata segíthet a dózis megválasztásánál, az inter individuális különbségek előzetes megbecsülését teszi lehetővé és növelheti a betegek gyógyszerrel kapcsolatos bizalmát.

1.3.2. Daganatellenes terápia

Taxán kezelés

A taxánok olyan diterpén vegyületek, melyek a *Taxus* (tiszafa) nemzetség növényei által termeltek és a nyitvatermőkre jellemző terpén anyagcsere során keletkező kémiai anyagok. Vízben rosszul oldódnak. Közös vonásuk a diterpén váz. A $(C_5H_8)_n$ összegképletű, izoprén egységekből álló vegyületeket terpéneknek, az ezekből levezethető szénhidrogéneket és oxigéntartalmú származékaikat pedig terpenoidoknak nevezzük.

1962 óta vizsgálták az oregoni tiszafa (*Taxus brevifolia*) egyik vegyületét a taxolt, miután a National Cancer Institute felhívást tett közzé, a növényi eredetű új rákgyógyszerek fejlesztésére. A taxol jó antitumor hatást mutatott. Ezzel egyidejűleg még 650 egyéb növényből kivont hatóanyagot is vizsgáltak. 1967-ben Mansukh C.Vani és Monroe E Wall izolálta a taxolt, amely egy 47 szénatomot tartalmazó gyűrűs molekula. Kezdetben az előállítása rendkívül költséges és nehézkes volt, mivel egy fából csak 0,3 g-ot sikerül előállítani. 1986-ban publikálták a II-es fázisú klinikai vizsgálat eredményét, amely igazolta, hogy a taxol hatékony ovarium carcinomában. 1993-tól a Bristol- Myers-Squibb félszintetikus úton állította elő. 1994-ben az FDA befogadta paclitaxel néven, a kereskedelmi neve Taxol. Átmenetileg hátráltatta a szer további vizsgálatát, hogy a betegek 15%-ánál allergiás reakció volt megfigyelhető (kipirulás, vérnyomásesés, légzési zavar). Kiderült, hogy a melléhatásért jórészt a rossz vízdékonyságot javító segédanyag volt a felelős. Ismert mellékhatás a perifériás neuropathia [138]. A gyógyszer terápiás előnyei ellensúlyozzák a mellékhatásait. A taxánok közé tartozik a paclitaxel (Taxol) és a docetaxel (Taxotere), melyek széles körben használt kemoterápiás szerek.

Paclitaxel (Taxol)

A taxán családdhoz tartozó cytostatikum. Az oregoni tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből izolálták. A Bristol-Myers Squibb forgalmazza. A sejtosztódás során a mikrotubulusok degradációján keresztül hat. Indikációs terület: petefészekrák, emlőrák, tüdőrák, hasnyálmirigyrák, prosztatarák és melanoma.

Hatásmechanizmus: A paclitaxel tumorelles aktivitásának pontos mechanizmusa nem ismert. Általában úgy gondolják, hogy a paclitaxel elősegíti a mikrotubulusok tubulin dimerből történő összerendeződését és megakadályozza a depolimerizációt. A stabilizáció eredményeként gátlódik az interfázisban és a mitózis során a sejt élettani működéséhez nélkülözhetetlen mikrotubulus hálózat normális dinamikus reorganizációja. Ezen túlmenően a paclitaxel a sejtciklus minden szakaszában indukálja a mikrotubulus kötegek képződését, valamint a sejtosztódás alatt a többszörös csillag-alakzatú mikrotubulus (aster) kialakulását. A gyógyszer a citokróm P450 2C8 és 3A4-en keresztül metabolizálódik.

Indikációs terület: Metastaticus emlőcarcinoma, metastaticus ovariumcarcinoma, metastaticus prostata carcinoma, előrehaladott nem kissejtes tüdőrák, AIDS-hez társuló Kaposi sarcoma. A paclitaxelt antiproliferatív hatása miatt coronaria restenosis megelőzésére használják úgy, hogy a stenteket impregnálják a vegyülettel.

Mellékhatások: A paclitaxel kezelés alkalmával súlyos allergiás reakciók léphetnek fel. A túlérzékenységi reakció jelentkezhet enyhe bőrpírban, azonban életveszélyes is lehet hypotensióval, bronchus görcs jelentkezésével, angioedema megjelenésével, ilyenkor a kezelést meg kell szakítani. Súlyos reakció után a készítményt nem szabad többször alkalmazni. A taxán kezelés előtt minden betegnél kortikoszteroid, antihisztamin és H2-antagonista premedikációt kell alkalmazni. A javasolt premedikációs protokoll a következő: dexametazon (8 - 20 mg) per os (12 és 6 órával) vagy intravénásan (30 - 60 perccel) a Paxene adása előtt, 10 mg klórfeniramin intravénásan, vagy ennek megfelelő antihisztamin, 30 - 60 perccel a Paxene adása előtt és cimetidin (300 mg) vagy ranitidin (50 mg) intravénásan 30 - 60 perccel a Paxene adása előtt. A Paclitaxel fő kezelést limitáló melléhatása a neutropenia, megfelelő szupportív gyógyszerek feltétlen álljanak rendelkezésre.

Haematologiai toxicitás: A Paclitaxel fő kezelést limitáló melléhatása a neutropenia. A kezelés indításához szükséges feltétel, hogy az abszolút neutrophil szám ≥ 1500 sejt/mm³ a thrombocytaszám pedig legalább $\geq 100\,000$ sejt/mm³ legyen.

A **proximalis myopathia** lehetséges kialakulását 250-350 mg/m² paclitaxel adásával is megfigyelték amennyiben a kezelést ciszplatinnal, vagy GC-SF-val kombinálták. Ugyancsak jelentkezhethet a myopathia a szer többszöri alkalmazása után. A paclitaxel okozhat fájdalmas myopathiát, ami a konvencionális dózis alkalmazása esetében 14%-ban jelentkezik. A panaszok a kezelés utáni második napon jelentkeznek leggyakrabban és a kezelés utáni 5-6. napra megszűnnek. A Taxol kezelt betegeknél fázis II vizsgálatokban 29%-ban volt megfigyelhető tünetmentes sinus bradycardia, de más vezetési zavarokat is megfigyeltek, például pitvar, kamrai vezetési zavart, illetve Tawara szár blokkot. Ischaemás megnyilvánulások a betegek 3%-ánál fordultak elő. A sinus bradycardia és a vezetési zavarok valószínűleg valódi toxicitást jelentenek. Kamrai ritmuszavart, ischaemiás epizódokat inkább chronicus szívbetegeknél figyeltek meg. A gyógyszer alkalmazása előtt érdemes felmérni a cardiovascularis rizikóstatuszt, és a kezelés alatt pedig monitorozni a beteget.

Neurotoxicitás: Elsősorban enyhe-, közepes súlyosságú perifériás neuroszenzoros megnyilvánulások jelentkeztek olyan betegeknél, akik korábban már legalább 200 mg/m² paclitaxellel voltak előkezelve. Néhány betegnél kifejezetten súlyos polyneuropathia alakult ki magasabb dózisú paclitaxel kezelés mellett, amennyiben ciszplatinnal kombináltan alkalmazták. Úgy tűnik, hogy a polyneuropathia kialakulásának rizikófaktorai a diabetes és az alkohol abusus.

Docetaxel (Taxotere, Docecad)

Klinikailag jól bevált antimitotikus citosztatikum, a taxán gyógyszercsaládhoz tartozik. A paclitaxel szemiszintetikus analógja. A CYP3A4 –en keresztül metabolizálódik a ciklosporinhoz és erythromycinhez hasonlóan. Sanofi-Aventis gyógyszere, szabadalma 2010-ben lejárt. Az FDA befogadta metastaticus emlőrák, nem kissejtes tüdő tumor, hormon refrakter prostata tumor, gyomor-, fej-, nyak-, ovarium tumor, gastrointestinalis kiindulású adenocarcinomák kezelésére. Mono- vagy polychemoterápiában is használatos. A median túlélést átlagosan 3 hónappal növeli [139,140]. Több mint 800 betegen végzett III-as fázisú klinikai vizsgálatban bizonyította hatékonyságát HER2 pozitív emlőrák esetében is trastuzumabbal (Herceptinnel) kombinálva. Hat hónappal megnyújtotta a progressziómentes túlélést, a teljes túlélés 26 hónappal volt hosszabb. Alkalmazása egy órás infúzióban 3 hetente GC-SF profilaxissal. Átlagos dózisa: 75 mg/m^2 csak $\geq 1,500$ kezdeti abszolút neutrophil szám felett alkalmazható. Fő mellékhatása a neutropenia. A neutropenia általában súlyos, de időtartama nem hosszú. Grade $\frac{3}{4}$ neutropenia 5,4%-ban fordult elő. Neutropeniához kapcsolódva 5%-ban fordultak elő infekciók, ha cisplatinnal kombinálták. Taxotere-vel kombinálva viszont az esetek 63%-ában alakult ki Grade $\frac{3}{4}$ neutropenia, anaemia 10%-ban, stomatitis 18%-ban, ugyanakkor myalgia, arthalgia csak 1-2%-ban. Grade 3 neuropathia 4,1%-ban jelentkezett. Grade $\frac{3}{4}$ hyperszenzitivitás 5,3%-ban volt megfigyelhető. Előfordulhat azonban súlyos hasmenés cisplatinnal és 5-fluorouracillal kombináltan alkalmazva. Máj- és vesefunkciós eltérések esetén metabolizmusa megváltozhat, így dóziscsökkentés jöhet szóba. Bőrreakció kialakulása, folyadékretenció, macula oedema szintén előfordulhatnak. Gyermekek nasopharyngealis carcinómában alkalmazzák. Alkalmazása előtt corticosteroid premedikáció használata ajánlott.

Gyógyszerinterakciók: CYP3A4 gátlókkal együtt alkalmazva a docetaxel mellékhatásai megnövekedhetnek. Ilyen gyógyszerek pl. a következők: ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, vorikonazol. Egy 7 betegen végzett farmakokinetikai vizsgálat 7 beteg docetaxel és ketokonazol együttes alkalmazásakor a docetaxel clearance 49%-kal csökkent. A docetaxel fehérjéhez erősen kötődik (95%). Myalgia csak 1,4%-ban fordul elő. Jelenleg vizsgálják a szert Leiomyosarcomában. Mivel a docetaxel hatékony különböző más gyógyszerekkel kombinációban, 85 klinikai vizsgálat van folyamatban.

Methotrexat

Citosztatikum hatásmechanizmusa: antimetabolit, folsav antagonist, korábbi nevén amethopterin. Az 1950-es évek óta használják. Autoimmun megbetegedésekben, haematologiai malignómákban, szolid tumorokban (pl.: osteosarcoma, choriocarcinoma) használják. Átjut a vér-agy gáton. Magasabb dózisban folsav szedése mellett adható. A nagydózisú metotrexát terápia fontos eleme a gyermekkori akut limfoblasztos leukémia (ALL) és néhány már gyermekkori daganat (pl.: osteosarcoma) gyógyításának. A terápia lényege a maximálisan tolerálható mennyiség beadása, ami grammos nagyságrendet jelent. Minden kiszámíthatatlan farmakokinetikai változás esetén életveszélyes szövődmények alakulhatnak ki és könnyen fatálisá válhat a kezelés. A szisztémás expozíció (azaz a plazma koncentráció időbeli lefutása) összefüggésben van a toxicitás megjelenésével. A St. Jude Gyermek Kutató Kórház kiterjedt vizsgálatokat végzett, melyben vizsgálták az *SLCO1B1* gén variánsokat, hogy farmakokinetikailag vezetett gyógyszeradag módosítások váljanak lehetővé. A misszensz rs4149056 variáns klinikai szerepe vetődött fel, további vizsgálatok segíthetnek a methotrexat metabolizmus vizsgálatában [141].

Irinotecan (Camptosar, Campto)

Topoizomeráz I gátló szemisztetikus citosztatikum, a természetes camptothecin alkaloid analógja. Fő indikációs területe a colon tumor FOLFIRI sémában alkalmazva. 1996-ban törzskönyvezte az FDA. Aktív formája az SN-38 gátolja a DNS replikációt és transzkripciót. Az *SLCO1B1* rs2306283 SNP GA/AA és az *SLC19A1* rs1051266 variáns genotípus esetén magasabb klinikai válaszarányt észleltek colon carcinomás betegeknél. Az allélt hordozók körében 70% volt a válaszarány, míg a nem hordozók esetében 19,7%. A jelenlévő polimorfizmus kedvező hatással volt a betegség kezelésére.

1.4. A magyar és roma populáció

Magyar populáció

A magyarok egyedülállóak a többi környező populáció között a származásuk tekintetében. A magyar állam 1100 évvel ezelőtt alakult [142,143]. A korai magyarok a Kárpát-medencében telepedtek le a 9. század végén két évezredes migráció után, maguk mögött hagyva az Urál hegységet [144]. Ezen a régión már évezredekkel korábban a magyarok érkezése előtt éltek dákok, rómaiak, szarmaták, gótok, hunok, avarok és szlávok. A honfoglalás idején a bennszülött lakosság legnagyobb része szláv eredetű volt.

Mitokondriális DNS vizsgálatokat, Y kromoszómális bináris markervizsgálatokat és array alapú SNP vizsgálatokat végeztek a honfoglalás korából származó, Kárpát-medencében élő populációkból annak érdekében, hogy feltérképezzék genetikai szerkezetüket.

Az anyai öröklődés vizsgálata azt mutatta, hogy a magyarul beszélő populációk nyelvi elszigeteltsége a Kárpát-medencében nem vezetett jelentős genetikai elszigeteltséghez. A 10-11. századból származó 27 ősi minta, 101 recens magyar és 76 Erdélyből származó magyar nyelvű székely mitokondriális szekvenciáját elemezték [145]. Az adatokat összehasonlították 57 európai és ázsiai populációból származó 7752 egyén szekvenciájával, beleértve a Finn-Ugor populációt is. Statisztikai elemzéseket végeztek, hogy tanulmányozzák a genetikai kapcsolataikat. A 27 ősi magyar mintából csak 2 volt egyértelműen ázsiai, a többi valamelyik eurázsiai haplocsoporthoz tartozott. A legújabb magyarul beszélő populációk kifejezetten európai mitokondriális haplocsoportokkal rendelkeznek. Az eredmények azt mutatták, hogy a 10-11. századból származó ősi populáció genetikailag heterogén, és egy kis ázsiai genetikai hatás is mutatkozik a magyar honfoglaló populációban.

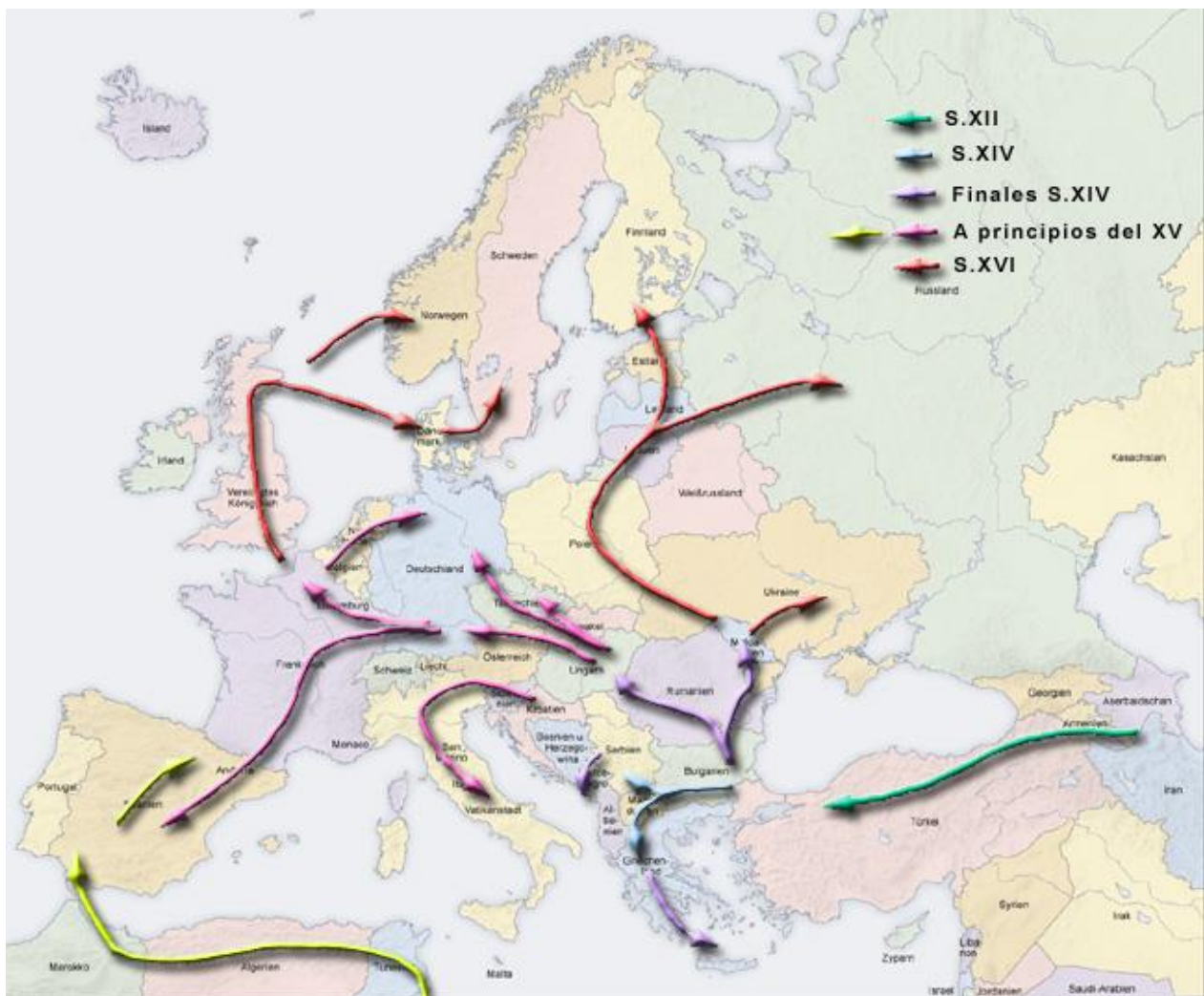
Apai öröklődést is vizsgáltak, mely jobb földrajzi felbontást ad, mint az anyai. Összesen 22 biallélikus polimorfizmust azonosítottak a humán Y kromoszóma nem rekombinációs régiójában, 100 modern magyarban és 97 székelyben. Az eredményeket összehasonlították más európai populációkkal és analizálták a populációk Y kromoszóma pooljait filogeográfiai összefüggésben [143,146]. Egy specifikus Y kromoszómális bázis csere (T>C) ami viszonylag újnak számít (95%-os konfidencia intervallum, 3140-6200 év) értékes marker a finnugor populációs vizsgálatokban [147]. Ezen polimorfizmus C allélja elterjedt minden uráli nyelvű populációban, kivéve a modern magyarul beszélő populációkban, ahol vagy teljesen hiányzik, vagy nagyon ritka [147,143,148]. A modern egyének közül, csak 1 székely egyén hordozta ezt a C allélt, míg a honfoglalás idejéből származó 4 csontmaradványból 2-nél volt megtalálható. Ez az

eredmény arra utal, hogy a honfoglaló magyarokban volt egy szibériai leszármazási vonal, amely később eltűnt.

A laktáz non-perzisztencia (hipolaktázia) autoszómális recesszív öröklésmentet mutat [149]. A felnőtt típusú laktáz non-perzisztencia prevalenciája 3-70% Európában a kaukázusi populációkban, Észak-Európában ritka, azonban délen és keleten gyakoribb. Az ázsiaiakban viszont közel eléri a 100%-os frekvenciát [150,151]. Nemrégiben az *LTC* gén egy T>C SNP variánsát hozták összefüggésbe a laktáz non-perzisztenciával. Továbbá kimutatták, hogy a C/T-13910 polimorfizmusnak szerepe van a laktáz génexpresszió szabályozásában [152,153]. A különböző C/T-13910 laktáz genotípusok prevalenciáját megvizsgálták a mostani magyar populációkban véletlenszerű mintavétel során [154]. Eredményül kapták, hogy a T allél frekvenciája 37,8%, a C allél pedig 62,2%. A C allél frekvenciája a magyar populációban alacsonyabb volt, mint a svéd és finn populációkban (81%), viszont magasabbnak bizonyult, mint a francia (43,1%), észak-olasz (35,7%) populációkban és megegyezett a portugál populációéval (62%) [155]. Másrészt, hasonlóan magas volt a C allél frekvenciája - összehasonlítva a jelenlegi magyar populációval - azoknál a populációknál, akik közel éltek a magyarokhoz a szibériai otthonukban, 71% Észak Manysiakban, 78% Nyenyecében, 50% Komi-Permjakokban és 59% Udmurtokban [156].

Roma populáció

A romák eredete és korai történelme sokáig nem volt tisztázott. Írásos történelmi bizonyítékok, valamint lingvisztikai és populációgenetikai vizsgálatok eredményei alapján a roma populáció eredetét tekintve nagy valószínűséggel az észak-nyugat indiai Pandzsáb, Radzsasztán és Gudzsarát államokból származtatható. Vándorlásuk a 11. században vette kezdetét, melynek során észak-nyugat Indiából kiindulva a mai Irán területét érintve a 13. századra elérték Európát. A 14. század végétől kezdve a roma populáció Európa minden országába eljutott. **(4. Ábra)**



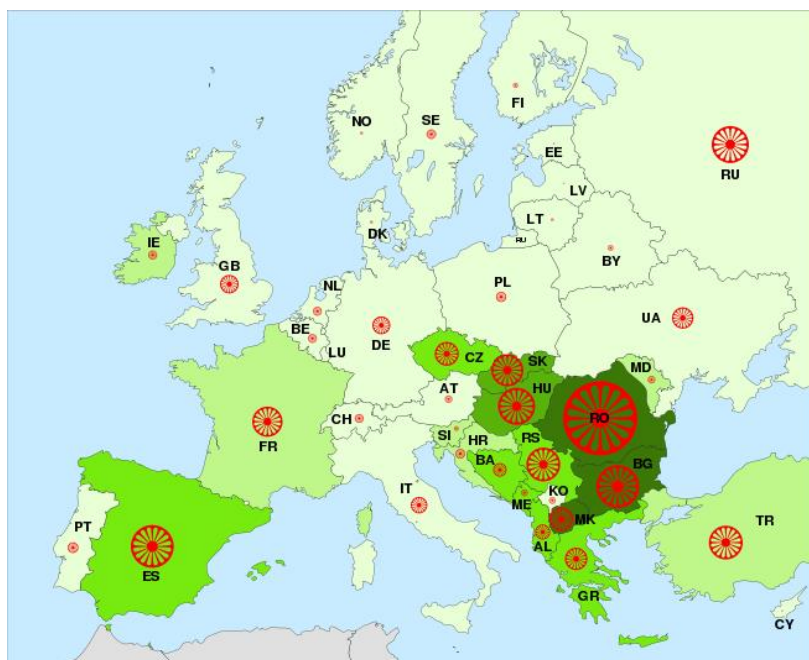
4. ábra A romák európai vándorlásai a 13-16. század között

(https://hu.wikipedia.org/wiki/Cigányok#/media/File:Movimiento_gitano.jpg)

Y haplocsoport vizsgálatok kimutatták, hogy a roma férfiak 47,3%-a hordozza az indiai szubkontinensen kívül ritkán detektálható Y kromoszóma H-M82 haplocsoportot. Az indiai egyénekben leggyakrabban előforduló mitokondriális M haplocsoport Dél-Ázsián kívül ritkán mutatható ki, azonban a romák közel 30%-ában megtalálható [157]. Lengyel romák részletes tanulmánya is mutatja az indiaiakban specifikus M5-ös leszármazási vonalat [158]. Az Y haplocsoport analízisek mellett teljes genomra kiterjedő SNP array-en, valamint újgenerációs szekvenálási technikán alapuló vizsgálatok is alátámasztják a romák indiai eredetére vonatkozó feltételezéseket [159,160]. A molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeinek és a romák eredetének kapcsolatára példaként említendő a romák indiai származását alátámasztó, eddig csak indiai betegekben leírt örökletes myasthenia egy formájának előfordulása a roma populációban, melynek okozója az 1267delG mutáció [161].

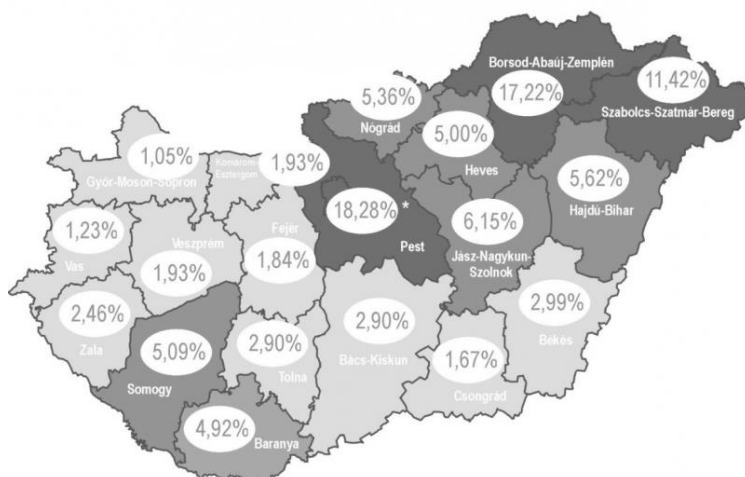
A romák őseként feltételezhető indiai populáció az észak-nyugat indiai populáció egy részhalmazát reprezentálja. Európába érkezve egy palacknyak effektus következtében lecsökkent a roma populáció egyedszáma, így egy kis lélekszámú alapító populációt hozva létre. Ennek eredményeként, valamint a roma közösségekre jellemző zárt genetikai rendszer következményeként, a roma populációnak egyedi genetikai profilja alakult ki [157].

A 21. századra a roma populáció különböző vándorló csoportjai a világ szinte minden tájára eljutottak. Napjainkra Európa minden országában kisebbségi populációt alkotnak. A roma populáció mérete világviszonylatban megközelíti a 12 millió főt, melyből 8-10 millió főt regisztráltak Európában [162,161]. Napjainkban Magyarországon körülbelül 700.000 roma él, ezáltal az országokban élő roma lakosság mérete alapján Európában hazánkat, csak Románia, Bulgária és Spanyolország előzi meg. [162]. Az **5. Ábra** a roma populációk Európai eloszlását mutatja, melyen a kerék szimbólumok a populációk abszolút méretét tükrözik.



5. Ábra Roma populációk eloszlása Európában
(<http://romateaching.eu/index.php/en/roma-education>)

Magyarország népessége heterogén, több etnikai kisebbség is megtalálható az országban, melyek közül a roma kisebbség alkotja a legnagyobb csoportot. A 2001-es népszámlálás során körülbelül 200.000 ember, míg a 2008-as adatok alapján már 600.000- 800.000 közötti ember vallotta magát a roma kisebbséghez tartozónak (www.ksh.hu). Szociológusok statisztikai felmérése szerint a romák száma 600.000-1.000.000 között van Magyarországon. A **6. Ábra** a roma lakosság területi megoszlását mutatja hazánkban.



6. Ábra Roma lakosság területi megoszlása Magyarországon
(<http://cimok.hu/node/16>)

A magyarországi romák történelmük és a nyelvük alapján 3 nagy csoportba sorolhatók: romungró, oláh és beás. A magyarországi romák többsége (71%) a magyar nyelvű romungrók közé tartozik. Többségükben a kárpáti cigányoktól származnak, letelepedésük a 16.-17. századra tehető. Magyarország szinte minden jelentősebb településén élnek, valamint a Kárpát-medence több más magyarlakta vidékén (Felvidék, Kárpátalja, Székelyföld) is laknak. Foglalkozásukat tekintve a romungrók régiség-, ékszer-, használcikk-, és színesfém-kereskedelemből, valamint zenélésből éltek meg. Régen sokan vályogvetők, szegkovácsok, körhintások, míg egyesek főként a famunkák szakértői voltak. A magyar romák kb. 21%-át kitevő oláh alpopuláció elnevezése havasalföldi román eredetűre utal. Társadalmi rendszerüket tekintve az oláh-cigányok nem egységesek, hanem tíz-tizenkét egymástól kulturálisan és nyelvjárásváltozat szerint is elkülönülő csoportra oszthatók (lovárik, csurárik, kelderások stb.), melyek hagyományosan egy-egy mesterség művelőit is jelentették. Napjainkban az oláh romák Magyarország minden régiójában élnek, a magyar nyelv mellett előszeretettel alkalmazzák a lovári nyelvet is. A beás cigányok magyarországi elterjedésüket tekintve három fő csoportra oszthatók. A leginkább Somogy, Tolna és Baranya megyében élőket árgyelánoknak, az Alsószentmárton környékén előfordulókat muncsánoknak, míg a Füzesabonyban, Tiszafüreden és az észak-alföldi területen élőket ticsánoknak nevezzük. A legtöbb beás roma a dél-dunántúli régió falvaiban él, ahol a roma lakosság mintegy 30%-át alkotják. Baranya és Somogy megyében a romák többsége a beás alpopulációhoz tartozik. A beás romák magyarul és románul beszélnek, és a magyarországi roma populáció 8%-át teszik ki. Fő foglalkozásuk a famegmunkálás volt, azonban a hagyományos mesterségek kiszorulása óta többnyire mezőgazdasági segédmunkások lettek, illetve a férfiak jellemzően az építőiparban dolgoznak [163,164].

A nagy egyedszámú roma populáció a Magyarországon eltöltött évszázadok alatt integrálódott a magyar populációba. Tagjai általában a saját közösségükből választanak párt maguknak zárt genetikai rendszert képezve, hozzájárulva ezzel, a magyarokétól eltérő, belterjes genetikai összetétel kialakulásához.

Korábbi nemzetközi tanulmányok szerint a ritka betegségek kategóriájában néhány speciális örökletes betegség a roma népességben már ismert, mint például az öröklött motoros és szenzoros neuropátia, veleszületett szürke hályog, arc dysmorphia, neuropátia szindróma, veleszületett myasthenia szindróma, végtaggöv típusú izomsorvadás, galaktokináz hiány és a policisztás vesebetegség, melyekről ismert, hogy felhalmozódnak a különböző európai roma populációkban. A zárt genetikai rendszer következtében megnövekedett autozigócia mértékének okán autoszómális recesszív öröklődésű multiplex rendellenességek felhalmozódását figyelték meg néhány magyarországi roma kolóniában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk célja a szerves anion transzporter fehérjéket kódoló *SLCO1B1* és *SLCO1B3* génekben leírt 5 polimorfizmus genetikai vizsgálata, gyakoriságuk és eloszlásuk meghatározása roma és magyar populációs mintákban.

Kitűzött céljaink a következő polimorfizmusok vizsgálatára terjedtek ki:

1. *SLCO1B1* gén c.388A>G (rs2306283) polimorfizmus
2. *SLCO1B1* gén c.521T>C (rs4149056) polimorfizmus
3. *SLCO1B1* gén c.1498-1331T>C (rs4363657) polimorfizmus
4. *SLCO1B3* gén c.334T>G (rs4149117) polimorfizmus
5. *SLCO1B3* gén c.1683-5676A>G (rs11045585) polimorfizmus

Célunk volt továbbá a három *SLCO1B1* és két *SLCO1B3* polimorfizmusok között fennálló kapcsoltság vizsgálata, az általuk alkotott haplocsoportok meghatározása, valamint azok gyakoriságának megállapítása roma és magyar populációban.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Vizsgált populációk

A vizsgálatainkhoz használt magyar és roma DNS mintákat egészséges, magyarországi roma és magyar személyektől gyűjtöttük. A vizsgálatainkban résztvevő személyek valamennyien előzetes tájékoztatást követően beleegyezésüket adták a vizsgálatok elvégzéséhez. A roma emberek nyilatkoztak etnikai hovatartozásukról. A roma és magyar DNS minták a Pécsi Tudományegyetem központi biobankjából származtak, mely része a Páneurópai Nemzetközi Biobankhálózatnak (BBMRI; Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure). A minták gyűjtésében és tárolásában az 1975-ben az Orvos-világszövetség által megalkotott Helsink-i deklarációban megfogalmazott etikai alapelvek voltak irányadók, a biobank vezetésében és fenntartásában az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT-TUKEB) által jóváhagyott elveket követtük.

Kutatásaink az *SLCO1B1* és az *SLCO1B3* gének 5 funkcionálisan jelentős polimorfizmusának vizsgálatára terjedtek ki.

Az *SLCO1B1* rs2306283 (c.388A>G), rs4149056 (c.521T >C) és rs4363657 (c.1498-1331T>C) polimorfizmusai esetében 470 roma (170 férfi és 300 nő; átlag életkor 39±16 év) valamint 442 magyar (183 férfi és 259 nő; átlag életkor 45±10 év) egyént vizsgáltunk. Az *SLCO1B3* rs4149117 (c.334T>G) és rs11045585 (c.1683-5676A>G) polimorfizmusai esetében 467 roma (172 férfi és 295 nő, átlag életkor 39±15 év) és 448 magyar (204 férfi és 244 nő; átlag életkor 45±11 év) személyt vizsgáltunk.

3.2. Molekuláris biológiai módszerek

DNS izolálás

A DNS-izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük az alább részletezett kisózási technika segítségével. A vérmintákat 4°C-os RBC lízispufferrel egészítettük ki 50 ml-es térfogatra centrifugacsőben, melyet 30 perces jeges inkubáció követett, közben 4-5-ször forgattuk meg. Ezután 30 percig tartó centrifugálás (5000 rpm-en és 4°C-on), majd a felülúszó gondos eltávolítása következett. A térfogatot ismét kiegészítettük lízispufferrel és a fenti folyamatot még 4 alkalommal megismételtük. Az utolsó lépésnél 5 ml SE puffert (pH=8, 4,39g (75mmol) nátrium-klorid + 8,41g (25 mmol) Na-EDTA), 25 µl proteináz-K-t (10mg/ml) és 500 µl 10%-os SDS-t adtunk az üledékhez, majd vortexelést követően 37°C hőmérsékleten egy

éjszakán át 200 rpm-en rázógépen inkubáltuk a mintákat. Másnap kiegészítettük az oldatot 3 ml telített nátrium-klorid-oldattal (6 M), majd 15 másodpercig tartó vortexelést követően 15 percig 3000 rpm-en centrifugáltuk. A DNS-t tartalmazó felülúszót egy másik 50 ml térfogatú csőbe óvatosan átöntöttük és 40 ml térfogatra kiegészítettük 96%-os etanollal, majd 5-10 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk, amíg a DNS ki nem csapódott. A kivált DNS-t egy eppendorf-csőbe helyeztük, 200 µl 70%-os etanolt adtunk hozzá és 20 percig inkubáltuk, később az etanolt pipettával eltávolítottuk. Ezt követően a DNS-t 30 percig száradni hagytuk szobahőmérsékleten, majd hozzáadtunk 500 µl TE puffer oldatot (pH=8, 0,78 g Tris-HCl + 0,14 EDTA) a DNS-hez és egy éjszakán át 37°C-os hőmérsékleten inkubáltuk, így lehetővé tettük a DNS teljes beoldódását.

Polimeráz láncreakció

A DNS-analízis kiindulópontja a polimeráz láncreakcióval (PCR) végzett amplifikáció volt, mely 50µl-es végtérfogatban történt és standard módon az adott szekvenciára specifikus, szintetikus oligonukleotid primerek - forward és reverse primerek -, dNTP, Taq polimeráz, puffer és genomiális DNS-templát alkalmazásával zajlott.

Az *SLCO1B1* eltérései során a következő, saját tervezésű primereket alkalmaztuk: rs10889677 SNP esetén a forward primer 5'-CTG TGT TGT TAA TGG GCG AA-3' a reverse primer 5'-GGG GAA GAT AAT GGT GCA AA-3'; rs4149056 SNP esetében a forward primer 5'-TTG TCA AAG TTT GCA AAG TG-3' a reverse primer 5'- GAA GCA TAT TAC CCA TGA GC-3'; rs4363657 esetében a forward primer 5'-CAG TTT GCT AGT GTT TTG TTG AGG-3' a reverse primer 5'-ACC ATC CAA GAC GAA CAA AGA G-3' volt.

Az *SLCO1B3* eltéréseinek vizsgálatakor a következő primereket alkalmaztuk: rs4149117 SNP esetén a forward primer 5'-GAA ATT AGC TTG TGA TTG TAT TTG-3' a reverse primer 5'-CTT ACT ATC CCA TGA AGA AAT GTG G-3'; az rs11045585 SNP esetében a forward primer 5'-GTG GGT AAA AGG CAG GTA AAT G-3' a reverse primer 5'-GAA TTC AAA CAT CTC ACT GTG CTC-3' volt.

A PCR reakció kivitelezése 30 cikluson keresztül a következő paraméterekkel történt az *SLCO1B1* polimorfizmusok esetében: denaturáció 30 s 95°C-on, primerkötődés 1 min 57°C-on (rs10889677), 52°C-on (rs4149056) és 55°C-on (rs4363657), polimerizáció 72°C-on 30 s, majd a ciklusok végén végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 percig. Az *SLCO1B3* polimorfizmusainak vizsgálatakor a PCR kondíciók 35 cikluson keresztül a következők voltak: denaturáció 95°C-on 30 s, primerkötődés 58°C-on 30 s mindkét polimorfizmus esetében (rs4149117 és rs11045585), polimerizáció 72°C-on 30 s, majd a ciklusok végén végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 percig. Az amplifikáció MJ Research PTC 200 thermal cycler PCR készülékkel valósult meg. A PCR termék

további vizsgálata gélelektroforézissel, etídium-bromidos festéssel és UV megvilágítással történt. A polimeráz láncreakción kívül restrikciós fragmenthossz polimorfizmus (RFLP), valamint Sanger-féle bidirekcionális szekvenálás vizsgálatokat végeztünk.

Restrikciós fragmenthossz polimorfizmus

A PCR termék emésztése restrikciós endonukleázzal történt. A módszer tervezésekor és a restrikciós endonukleáz kiválasztásakor (az *SLCO1B1* rs4149056 SNP kivételével) a polimorfizmusok esetében fontos szempont volt, hogy az amplifikált target szekvencia tartalmazzon egy obligát hasító helyet is a keresett SNP-n kívül a módszer hatékonyságának ellenőrzése szempontjából. A restrikciós enzimmel történő hasítás után az emésztett PCR termékeket agaróz gélelektroforézissel választottuk szét. A genotípusok elkülönítése 3%-os agaróz gélben etídium-bromid festéssel, UV megvilágítással történt standard DNS létra mellett.

Az rs2306283 polimorfizmus 406 bp nagyságú PCR termékének emésztéséhez TaqI restrikciós endonukleázt alkalmaztunk. A homozigóta variáns allél enzimhasítási mintázata 159+247 bp, a heterozigóta genotípusé 23+136+159+247 bp, míg a homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata 23+136+247 bp hosszúságú szakaszok szerint alakult. Az rs414056 variáns 209 bp méretű PCR termékének emésztéséhez a Hin6I enzimet alkalmaztunk. A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata a 209 bp méretű szakasz volt mivel ez a módszer nem tartalmazott kontroll hasítási helyet, a heterozigóta genotípus a 21+188+209 bp, a homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata a 21+188 bp hosszúság szerint alakult. Az rs4363657 polimorfizmus esetén a 369 bp méretű termék emésztéséhez KpnI enzimet használtunk. A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata a következő volt: 133+236 bp, a heterozigóta genotípus mintázata 84+133+152+236 bp, míg a homozigóta ritka allél enzimhasítási 84+133+152 mintázata bp volt. Az rs4149117 variáns 138 bp hosszúságú PCR termékének emésztéséhez AluI restrikciós endonukleázt alkalmaztuk. A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 8+130 bp, a heterozigóta genotípusé 8+30+100+130 bp, míg a homozigóta ritka allél esetén 8+30+100 bp nagyságú bandeket kaptunk. Az rs11045585 variáns 286 bp hosszúságú PCR termékének emésztése során Csp6I restrikciós endonukleázt alkalmaztuk. A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 24+262 bp, a heterozigóta genotípusé 24+107+155+262 bp, míg a homozigóta ritka allél esetén 24+107+155 bp nagyságú bandeket kaptunk.

Direkt szekvenálás

Valamennyi általunk tervezett PCR-RFLP módszer specificitását és eredményeink megerősítését véletlenszerűen választott mintákon Sanger-féle bidirekcionális szekvenálással végeztünk, BigDye Terminator v.1.1 cycle sequencing kit alkalmazásával, ABI 3500 Genetic Analyser szekvenátor segítségével.

3.3. Statisztikai elemzés

A populációk és a vizsgált genetikai variánsok között fennálló összefüggések feltárására χ^2 -tesztet és regressziós analízist alkalmaztunk SPSS 20.0 programcsalád felhasználásával, a szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél húztuk meg. A haplotípus analízishez Phase 2.1. programot alkalmaztunk, a kapcsoltsági vizsgálat elvégzéséhez pedig Haploview 3.3 szoftvert használtunk.

4. EREDMÉNYEK

A populációgenetika egyik törvénye, a Hardy–Weinberg-törvény alapján a relatív allélgyakoriság evolúciós hatás híján egy populáción belül nemzedékről nemzedékre változatlan marad. Ez a törvény alapesetben csak ideális populációkra igaz, melyek esetén feltételezhető, hogy a populáció szexuálisan szaporodik, diploid, végtelen nagy, elszigetelt, mutáció nem fordul elő benne, valamint a populáción belül a párválasztás véletlenszerű és nincs szelekció. A törvény alapján az allélok relatív gyakoriságát két egyenlettel írhatjuk le: $p + q = 1$, valamint $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, ahol a p a domináns allél gyakorisága, a q a recesszív allél gyakorisága, p^2 a homozigóta domináns egyedek gyakorisága, a q^2 a homozigóta recesszív egyedek gyakorisága és a $2pq$ a heterozigóta egyedek gyakorisága. Nagy egyedszámú populáció esetében a nagy számok törvénye miatt, jó eredménnyel alkalmazhatjuk a törvényt a gyakorlatban is.

A rekombinációs események döntő többsége rövid „hot-spot” szakaszokon belül történik, melyek hosszabb, együtt rekombinálódó egységeket szegélyeznek. E mintázat leírására a kapcsoltsági egyensúlytalanságot (linkage disequilibrium, LD) alkalmazzuk a gyakorlatban. Ugyanazon a kromoszómán elhelyezkedő két polimorf lókuszt (A/a, B/b) kapcsoltsági egyensúlyban van, ha bizonyos alléljeinek véletlenszerű, együttes megjelenése p_{AB} szorzattal megadható. Ha az egyik lókuszt allélja gyakrabban fordul elő a másik lókuszt alléljével, mint ahogyan azt a véletlenszerű előfordulásuk alapján várhatnánk, a két lókuszt nincs kapcsoltsági egyensúlyban. E kapcsoltsági egyensúlytól való eltérés mértéke a „linkage disequilibrium”, melynek számítása során, a két allél tényleges gyakoriságából (p_{AB}) levonjuk a két allél véletlenszerű előfordulási gyakoriságát (p_{AB}): $D = p_{AB} - p_{AB}$.

4.1. *SLCO1B1* gén

Az *SLCO1B1* 388A>G, 521T>C és 89595T>C polimorfizmusok genotipizálását követően a kapott genotípusok és allélok frekvenciáját roma és magyar populációban a **3. Táblázat** foglalja össze. Az allél- és genotípus frekvencia értékek eloszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a roma, mind pedig a magyar mintákban.

Az *SLCO1B1* rs2306283 polimorfizmus vizsgálatát követően eredményeinkről elmondható, hogy statisztikailag szignifikáns különbséget észleltünk a variáns és a vad típusú homozigóta genotípusok gyakoriságában roma és magyar populáció között. Az *SLCO1B1* 388AA vad genotípus előfordulási gyakorisága roma populációs mintákban 24,5% volt, magyar mintákban 45,5%. A homozigóta variáns 388GG genotípus frekvenciája 33,4% volt roma és 17,9% volt magyar populációban. Az AG+GG (75,5% vs. 54,5%) variáns SNP-t hordozók

gyakoriságában szintén szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két vizsgált csoportban, valamint az *SLCO1B1* 388G allél frekvenciájában is (54,5% vs. 36,2%, $p < 0,001$).

Az *SLCO1B1* rs4149056 polimorfizmust illetően megállapíthatjuk, hogy az *SLCO1B1* 521TT vad genotípus gyakoriságában a két populáció között talált eltérés statisztikailag szignifikánsnak mutatkozott. Ez az érték romákban 67,0%, magyarokban pedig 65,2% volt ($p = 0,05$). Ezzel szemben a homozigóta *SLCO1B1* 521CC genotípus (1,49% vs. 2,94%) és a variáns *SLCO1B1* 521C allél frekvenciájában (17,2% vs. 18,9%) szintén találtunk különbséget, de ez már nem volt szignifikáns.

Az intronikus *SLCO1B1* c.1498-1331T>C rs4363657 polimorfizmust vizsgálva, a roma és magyar populációkat összehasonlítva eredményeink hasonlóságot mutattak a két csoportban. A homozigóta CC genotípus és ezzel együtt a variáns *SLCO1B1* 1498-1331C allél frekvenciája a magyar mintákban enyhén emelkedett volt a romákhoz viszonyítva, egyenként 3,6% vs. 2,6% és 19,6% vs. 18,5%. Ugyanakkor az *SLCO1B1* 1498-1331 TC heterozigóta genotípusok frekvenciája a két csoportban teljesen megegyezett, 31,9%-ra tehető a roma és a magyar populációban is.

3. Táblázat A vizsgált *SLCO1B1* polimorfizmusok genotípus- és allélfrekvencia értékei roma és magyar populációban

Polimorfizmus	rs	Genotípus	Genotípus frekvencia	
			Roma n=470 (%)	Magyar n=442 (%)
c.388A>G	rs2306283	AA	115 (24,5)	201 (45,5)
		AG	198 (42,1)	162 (36,6)
		GG	157 (33,4) ^x	79 (17,9)
		G allélfrekvencia	54,5% ^x	36,2%
c.521T>C	rs4149056	TT	315 (67,0) ^y	288 (65,2)
		TC	148 (31,5)	141(31,9)
		CC	7 (1,5)	13 (2,9)
		C allélfrekvencia	17,2%	18,9%
c.1498-1331T>C	rs4363657	TT	308 (65,5)	285 (64,5)
		TC	150 (31,9)	141 (31,9)
		CC	12 (2,6)	16 (3,6)
		C allélfrekvencia	18,5%	19,6%

^xp<0,001

^yp=0,05

Haplotípus analízis

Az *SLCO1B1* gén 3 vizsgált variánsának együttállásából 8 fő haplotípust (ht) kaptunk. Az rs4363657, rs2306283 és rs4149056 polimorfizmusok által kialakított haplotípusokat a **4. Táblázat** foglalja össze. Az **5. Táblázat** szemlélteti a különböző *SLCO1B1* haplotípusok frekvenciájának eloszlását roma és magyar populációban.

A leggyakrabban előforduló haplotípus a ht8 (GTT) volt mindkét populáció mintáiban, romákban 43,6%-os, magyarokban pedig 59,1%-os előfordulási gyakorisággal. A ht6-os haplotípus (GCT) roma mintákban nem volt kimutatható, magyarokban is mindössze 0,18%-os frekvenciával. A haplotípus analízis statisztikailag jelentős különbségeket eredményezett a ht4 (ATT, 37,2% vs 20,8%), ht5 (GCC, 1,15% vs. 3,62%) és ht8 (GTT, 43,6% vs. 59,1%) haplotípusok gyakoriságában. E három értékpár között a szignifikancia érték minden esetben $p < 0,01$ -nek bizonyult.

4. Táblázat A vizsgált *SLCO1B1* variánsok által kialakított fő haplotípusok

Haplotípus	rs2306283	rs4149056	rs4363657
ht1	A	C	C
ht2	A	C	T
ht3	A	T	C
ht4	A	T	T
ht5	G	C	C
ht6	G	C	T
ht7	G	T	C
ht8	G	T	T

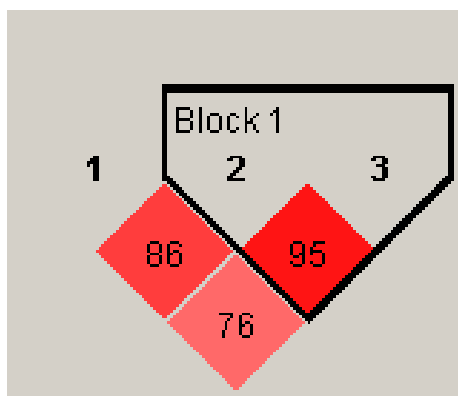
5. Táblázat Az *SLCO1B1* haplotípusok gyakorisága roma és magyar populációs mintákban

	Roma (%)	Magyar (%)
ht1	15,4	14,7
ht2	0,66	0,39
ht3	1,19	0,32
ht4^a	37,2	20,8
ht5^a	1,15	3,62
ht6	-	0,18
ht7	0,74	0,93
ht8^a	43,6	59,1

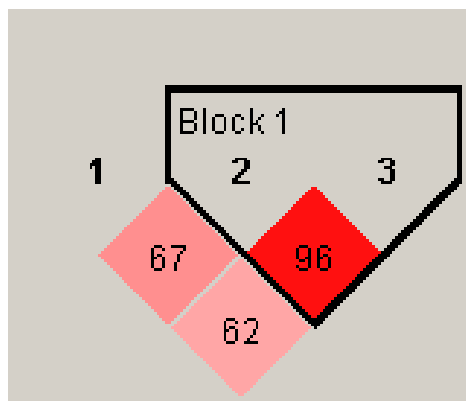
^a p<0,01

Kapcsoltsági analízis

A Linkage disequilibrium (LD) analízisünk eredményei a tanulmányozott *SLCO1B1* rs2306283, rs4149056 és rs4363657 variáns allélok kapcsán, a **7. és 8. Ábrán** kerültek feltüntetésre. Az LD térkép különböző kapcsoltsági mintázatot mutat a két populációban. Az rs4149056 és rs4363657 polimorfizmusok között közel teljes linkage disequilibrium áll fent mind roma (LD=95), mind pedig magyar (LD=96) populációban. Roma populációban ezen kívül szintén erős kapcsoltság volt kimutatható az *SLCO1B1* rs2306283 és rs4149056 SNP-k között (LD=86).



7. Ábra. Linkage disequilibrium analízis kapcsoltsági térképe az *SLCO1B1* (1) rs2306283, (2) rs4149056 és (3) rs4363657 polimorfizmusok esetén roma populációs mintákon



8. Ábra. Linkage disequilibrium analízis kapcsoltsági térképe az *SLCO1B1* (1) rs2306283, (2) rs4149056 és (3) rs4363657 polimorfizmusok esetén magyar populációs mintákon

4.2. *SLCO1B3* gén

Az *SLCO1B3* gén c.334T>G és c.1683-5676A>G SNP-k vizsgálata során kapott allél- és genotípus frekvencia értékek Hardy-Weinberg egyensúlyban voltak. Ezek gyakoriságát roma és magyar populációban a **6. Táblázat** szemlélteti.

Az *SLCO1B3* c.334T>G (rs4149117) polimorfizmus vizsgálatát követően az *SLCO1B3* 334GG homozigóta genotípus gyakorisága roma mintákban szignifikánsan magasabbnak mutatkozott, mint magyarokban (41,54% vs. 8,04%, $p < 0,001$). A roma és magyar mintákat összehasonlítva további szignifikáns különbséget észleltünk az *SLCO1B3* 334G variáns allél frekvenciájában (70,56% vs. 52,23%, $p = 0,001$).

Az intronikus *SLCO1B3* c.1683-5676A>G (rs11045585) variánst illetően szignifikáns különbséget észleltünk az 1683-5676G allél gyakoriságában roma és magyar populációs mintákban (3,43% vs. 15,07%, $p<0,001$). A homozigóta variáns *SLCO1B3* 1683-5676GG genotípus szignifikánsan gyakoribb volt a magyarokban, mint romákban (2,01% vs. 0,43%, $p=0,028$).

6. Táblázat Az *SLCO1B3* polimorfizmusok genotípus- és allélfrekvencia értékei roma és magyar populációban

Polimorfizmus	rs	Genotípus	Genotípus frekvencia	
			Roma n=467 (%)	Magyar n=448 (%)
c.1683-5676A>G	rs11045585	AA	437 (93,57)	322 (71,87)
		AG	28 (6,00)	117 (26,12)
		GG	2 (0,43)***	9 (2,01)
		G allélfrekvencia	3,43%*	15,07%
c.334T>G	rs4149117	TT	2 (0,43)	16 (3,57)
		TG	271 (58,03)	396 (88,39)
		GG	194 (41,54)*	36 (8,04)
		G allélfrekvencia	70,56%**	52,23%

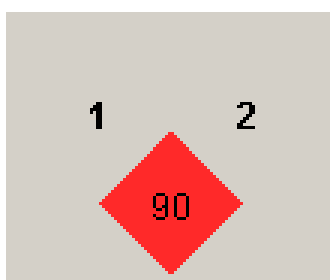
* $p<0,001$

** $p=0,001$

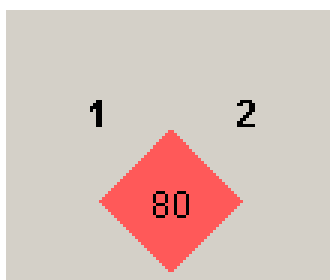
*** $p=0,028$

Kapcsoltsági analízis

Linkage disequilibrium analízist elvégeztük a tanulmányozott *SLCO1B3* kódoló c.334T>G (rs4149117) és az intronikus c.1683-5676A>G (rs11045585) polimorfizmusok kapcsoltságának vizsgálatához, melyek kapcsoltsági térképeit magyar és roma populációban a **9.** és **10. Ábra** mutatja be. Az LD értékek ($|D'| \times 100$) roma és magyar populációs mintákban egyenként 80 és 90 voltak, melyek erős kapcsoltságra utalnak mindkét csoportban.



9. Ábra Linkage disequilibrium analízis kapcsoltsági térképe az *SLCO1B3* (1) rs4149117 és (2) rs11045585 polimorfizmusok esetén magyar populációs mintákon



10. Ábra Linkage disequilibrium analízis kapcsoltsági térképe az *SLCO1B3* (1) rs4149117 és (2) rs11045585 polimorfizmusok esetén roma populációs mintákon

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Jelen dolgozatban a transzporter-mediálta gyógyszerfelvételben szerepet játszó szerves anion transzporter fehérjét kódoló *SLCO1B1* és *SLCO1B3* gének rs2306283, rs4149056, rs4363657, rs4149117 és rs11045585 variánsainak - mint funkcionálisan releváns polimorfizmusoknak - genetikai vizsgálatát követően, azok gyakoriságát, valamint egészséges roma és magyar populációkban való eloszlását tárgyalom. Az egy nukleotidot érintő polimorfizmusok az *SLCO1B3* génben különböző mértékben magyarázhatják a betegek közötti variabilitást a módosult transzporter aktivitásnak köszönhetően a klinikumban alkalmazott immunszuppresszáns és daganat ellenes gyógyszerek farmakokinetikájában.

SLCO1B1

A statin gyógyszerek transzportjában fontos szerepet játszó *SLCO1B1* gén variánsainak vizsgálata képezte kutatásunk egyik fontos irányvonalát, mivel a statinok farmakokinetikájának interindividuális és interetnikai variabilitása rendkívül nagyfokú [165,166].

Az *SLCO1B1* c.388G>A (rs2306283) SNP vizsgálatát követően hasonlóan más kaukázusi populációkhoz, az *SLCO1B1* 388G allél tekinthető a minor allélnek a magyarok körében, míg romákban - hasonlóan a szingapúri indiai populációhoz - a 388A allélt ismerhetjük el, mint minor allélt (**7. Táblázat és 11. Ábra**).

Az *SLCO1B1* c.521T>C (rs4149056) SNP-t vizsgálva elmondható, hogy ez egy gyakori polimorfizmus különböző népcsoportokban; kaukázusiban 8-20%-os, kínaiában 16%-os, japánban 10-16%-os előfordulási gyakorisággal. Az *SLCO1B1* 521C minor allél frekvenciaértéke romákban majdnem háromszorosa más indiai populációs értékeknek (17,2% vs. 6,5%).

A magyar populációból származó 18,9%-os *SLCO1B1* 521C allélfrekvencia érték hasonlóan magas, mint más kaukázusi populációban kapott érték (**7. Táblázat és 12. Ábra**). Az *SLCO1B1* 521C variáns hozza létre az *SLCO1B1**15 haplotípust, melyet összefüggésbe hoztak rifampin-indukálta májkárosodással, továbbá ennek a misszensz polimorfizmusnak az előfordulása jelentősen növeli simvastatin gyógyszer alkalmazása esetén a szisztémás expozíciót, ezzel együtt a simvastatin-indukálta myopathia kialakulásának rizikóját [97,167].

Az *SLCO1B1* rs4363657 nem-kódoló variáns allél és genotípus értékeit vizsgálva roma és magyar populációban, összevetve a HapMap projekt adataival, a **8. Táblázat és a 13. Ábra** foglalja össze. Magyar populációs mintákban a 89595C allél frekvenciája enyhén magasabbnak adódott, mint romákban, vagy, mint más európai populációkban (CEU) (www.hapmap.org). Meglepő módon az *SLCO1B1* 89595C allél gyakorisága a vizsgált roma populációban közel

háromszorosa volt más indiai (gujarati) populációhoz viszonyítva, de hasonlóan magasnak bizonyult, mint korábbi kutatók afrikai értékei. **(14. Ábra)** Ha összehasonlítjuk roma és magyar allélfrekvencia értékeinket más kutatók nem-HapMap adataival, melyeket az *SLCO1B1* rs4363657 SNP-t vizsgálva kaptunk, feltűnik, hogy hasonló eredményhez jutottunk, mint a korábbi kutatócsoportok kaukázusi egyének genotipizálását követően [168,86]. A 89595C intronikus variáns jelenléte, hasonlóan az 521T>C SNP-hez az *SLCO1B1* génben, szintén fokozott kockázatot jelent simvastatin-indukálta myopathiára [95,169].

Az *SLCO1B1* rs2306283, rs4149056 és rs4363657 SNP-k együttállásából való haplotípus analízis eredményből megállapítható, hogy a leggyakoribb haplotípus az *SLCO1B1* génben a ht8 (rs2306283G/rs4149056T/rs4363657T) volt mind roma, mind pedig magyar populációban. Ezt követte a vad típusú ht4 (rs2306283A/rs4149056T/rs4363657T), majd a ht1 (rs2306283A/rs4149056C/rs4363657C) konstelláció.

A ht6 (rs2306283G/rs4149056C/rs4363657T) magyar mintákban alacsony frekvenciával ugyan (0,18%), de jelen volt, míg roma mintákban nem volt detektálható. A ht2 haplotípus (rs2306283A/rs4149056C/rs4363657T), mely az 521T>C variánst reprezentálja és csökkent transzporter aktivitással jellemezhető roma populációban közel kétszer gyakoribb volt, mint magyar mintákban.

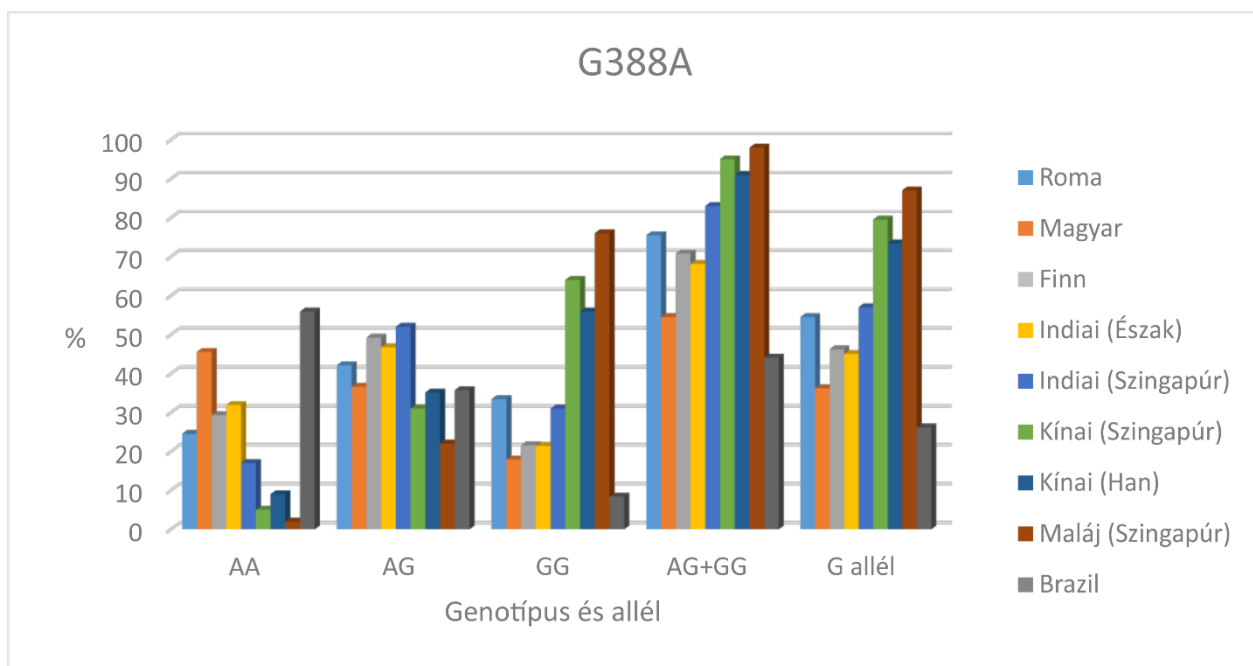
A linkage disequilibrium analízisből származó kapcsoltsági térképeket összevetve **(7. és 8. Ábra)** megállapíthatjuk, hogy az *SLCO1B1* gén rs2306283, rs4149056 és rs4363657 variánsainak kapcsoltsági viszonyairól roma és magyar populációban hasonló következtetések vonhatók le, miszerint az rs4149056 és rs4363657 polimorfizmusok között közel teljes kapcsoltság áll fent mind roma, mind pedig magyar populációban (LD=95 vs. LD=96).

7. Táblázat Genotípus- és allélfrekvencia értékek gyakorisága különböző populációkban az *SLCO1B1* G388A és T521C polimorfizmusok kapcsán

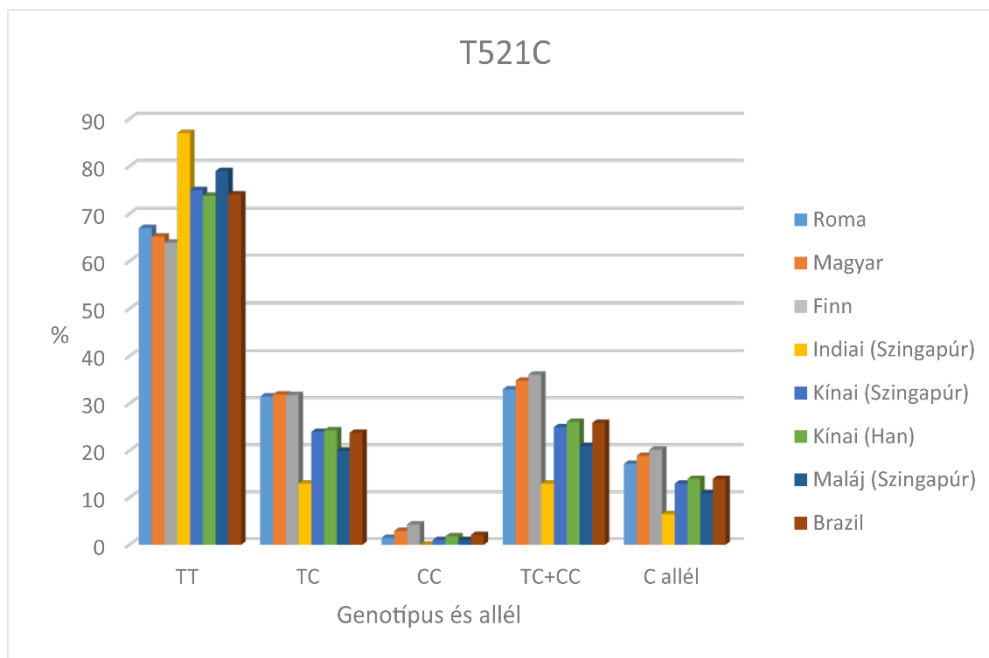
Populáció	n	G388A					T521C					Ref.
		%					%					
		AA ¹	AG	GG ¹	AG+GG ¹	G allél ¹	TT ²	TC	CC	TC+CC	C allél	
Roma	470	24,5	42,1	33,4	75,5	54,5	67,0	31,5	1,49	33,0	17,2	
Magyar	442	45,5	36,6	17,9	54,5	36,2	65,2	31,9	2,94	34,8	18,9	
Finn	468	29,3	49,2	21,6	70,8	46,2	63,9	31,8	4,30	36,1	20,2	[170]
Indiai (Észak)	270	31,9	46,7	21,4	68,1	45,0	-	-	-	-	-	[171]
Indiai (Szingapúr)	100	17,0	52,0	31,0	83,0	57,0	87,0	13,0	0,00	13,0	6,50	[172]
Kínai (Szingapúr)	100	5,00	31,0	64,0	95,0	79,5	75,0	24,0	1,00	25,0	13,0	[172]
Kínai (Han)	111	9,00	35,1	55,9	91,0	73,4	73,8	24,3	1,80	26,1	14,0	[173]
Maláj (Szingapúr)	100	2,00	22,0	76,0	98,0	87,0	79,0	20,0	1,00	21,0	11,0	[172]
Brazil	143	55,9	35,7	8,40	44,1	26,2	74,1	23,8	2,10	25,9	14,0	[174]

¹p<0,001

²p=0,05



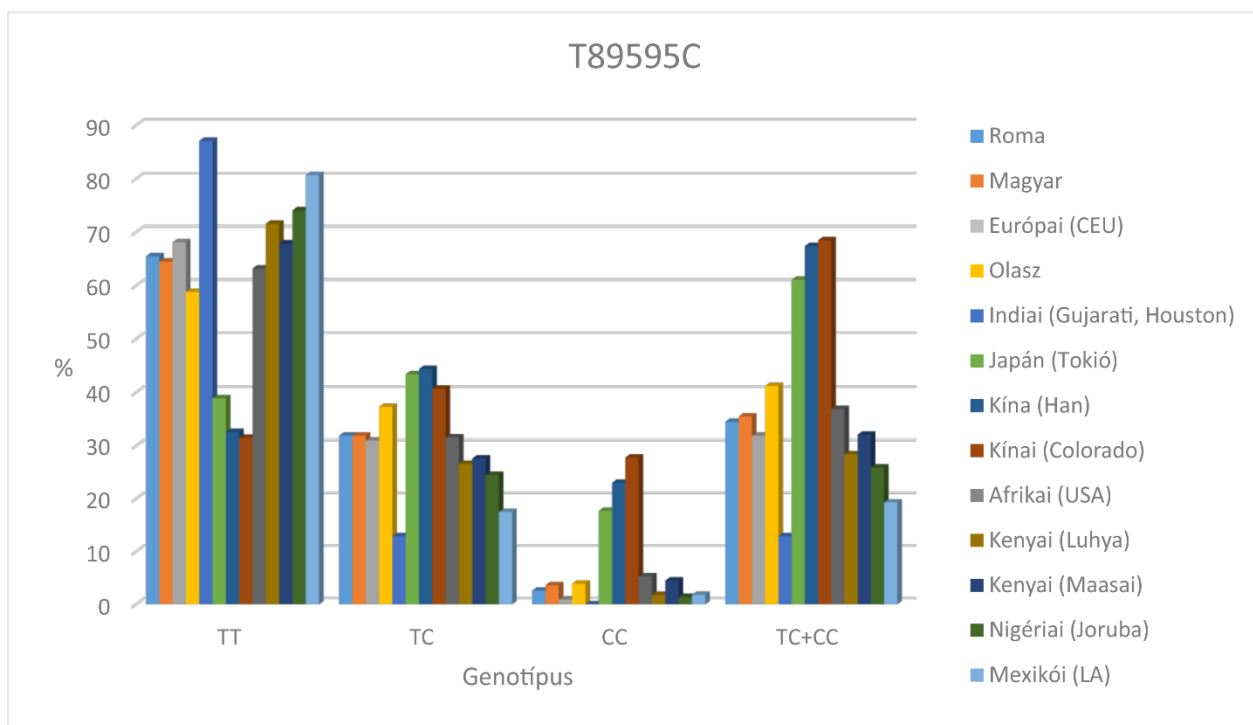
11. Ábra Genotípus- és allélfrekvencia értékek gyakorisága különböző populációkban az *SLCO1B1* G388A polimorfizmus kapcsán



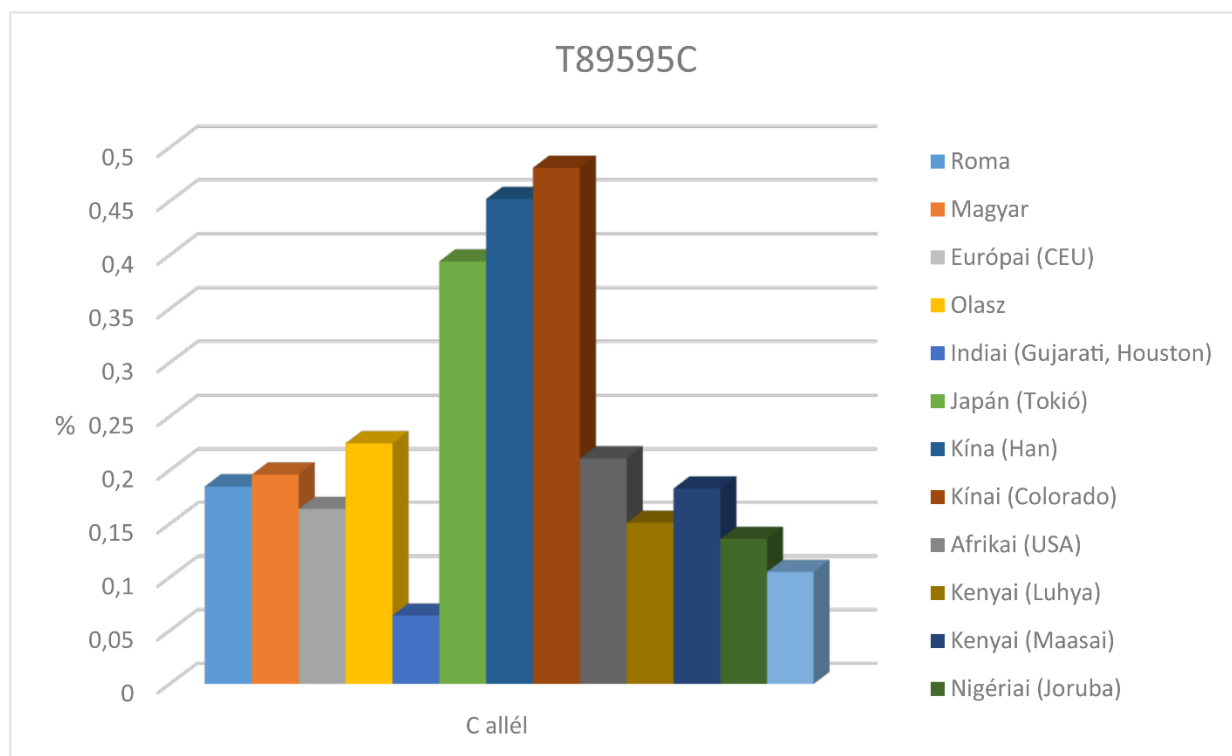
12. Ábra Genotípus- és allélfrekvencia értékek gyakorisága különböző populációkban az *SLCO1B1* T521C polimorfizmus kapcsán

8. Táblázat Az *SLCO1B1* intronikus (T89595C) polimorfizmus genotípus- és allélfrekvencia értékei roma és magyar populációs mintákban, összevetve a HapMap projekt populációs adataival

Populáció	n	T89595C %				
		TT	TC	CC	TC+CC	C allél
Roma	470	308 (65,5)	150 (31,9)	12 (2,60)	162 (34,5)	0,185
Magyar	442	285 (64,5)	141 (31,9)	16 (3,60)	157 (35,5)	0,196
Európai (CEU)	113	77 (68,1)	35 (31,0)	1 (0,90)	36 (31,9)	0,164
Olasz	102	60 (58,8)	38 (37,3)	4 (3,90)	42 (41,2)	0,225
Indiai (Gujarati, Houston)	101	88 (87,1)	13 (12,9)	0 (0,00)	13 (12,9)	0,064
Japán (Tokió)	113	44 (38,9)	49 (43,4)	20 (17,7)	69 (61,1)	0,394
Kína (Han)	135	44 (32,6)	60 (44,4)	31 (23,0)	91 (67,4)	0,452
Kínai (Colorado)	108	34 (31,5)	44 (40,7)	30 (27,8)	74 (68,5)	0,481
Afrikai (USA)	57	36 (63,2)	18 (31,6)	3 (5,30)	21 (36,9)	0,211
Kenyai (Luhya)	109	78 (71,6)	29 (26,6)	2 (1,80)	31 (28,4)	0,151
Kenyai (Maasai)	156	106 (67,9)	43 (27,6)	7 (4,50)	50 (32,1)	0,183
Nigériai (Joruba)	147	109 (74,1)	36 (24,5)	2 (1,40)	38 (25,9)	0,136
Mexikói (LA)	57	46 (80,7)	10 (17,5)	1 (1,80)	11 (19,3)	0,105



13. Ábra Az *SLCO1B1* intronikus (T89595C) polimorfizmus genotípusfrekvencia értékei roma és magyar populációs mintákban, összevetve a HapMap projekt populációs adataival



14. Ábra Az *SLCO1B1* intronikus (T89595C) polimorfizmus allélfrekvencia értékei roma és magyar populációs mintákban, összevetve a HapMap projekt populációs adataival

SLCO1B3

Jelentős különbségeket észleltünk az *SLCO1B3* gén vizsgálatát követően a roma és magyar populációk között a c.334T>G és a c.1683-5676A>G polimorfizmusok tekintetében, mely a variáns allélok és a homozigóta variáns genotípusok gyakoriságában egyaránt megmutatkozott. Ezek a genetikai különbségek hatással lehetnek az alkalmazott gyógyszer hepatikus felvételére, a szisztémás clearance értékre, ezáltal a gyógyszeres kezelésre adott válaszra.

Az *SLCO1B3* c.334T>G variánst illetően a 334GG homozigóta genotípus több mint ötször gyakrabban fordult elő roma mintákban, összehasonlítva a magyar populációk mintákkal. Az *SLCO1B3* 334G allél frekvenciája a roma csoportban szintén szignifikánsan magasabb volt. Ellentmondásos eredményekkel találkozhatunk az irodalomban az *SLCO1B3* c.334T>G polimorfizmus farmakokinetikai befolyását illetően. Míg Miura és munkatársai az *SLCO1B3* 334GG genotípust a mikofenolsav emelkedett AUC (dose-adjusted area under the curve) értékével hozták összefüggésbe mikofenolát mofetillel történő kezelés során vese transzplantáción átesett betegek körében, addig Picard és kutatócsoportja szerint az *SLCO1B3* 334T allél hordozása állhat a mikofenolsav magasabb AUC értékének hátterében [115,111]. Ezekkel szemben, Bouamar és munkatársai 2012-ben publikált eredményei nem mutatnak szignifikáns asszociációt az *SLCO1B3* gén polimorfizmusai és a gyógyszer expozíció között [175].

Az általunk vizsgált intronikus *SLCO1B3* c.1683-5676A>G variánst tekintve elmondható, hogy az *SLCO1B3* 1683-5676G allél és a GG homozigóta variáns genotípus frekvenciája közel ötször magasabbnak bizonyult magyar minták vizsgálatát követően, szemben a romákkal. Következésképpen ez az emelkedett érték a magyar populáció tagjainak körében csökkent OATP1B3 funkcióval társulhat, mely egy potenciális módosulást eredményezhet a gyógyszeres terápia hatékonyságában [176].

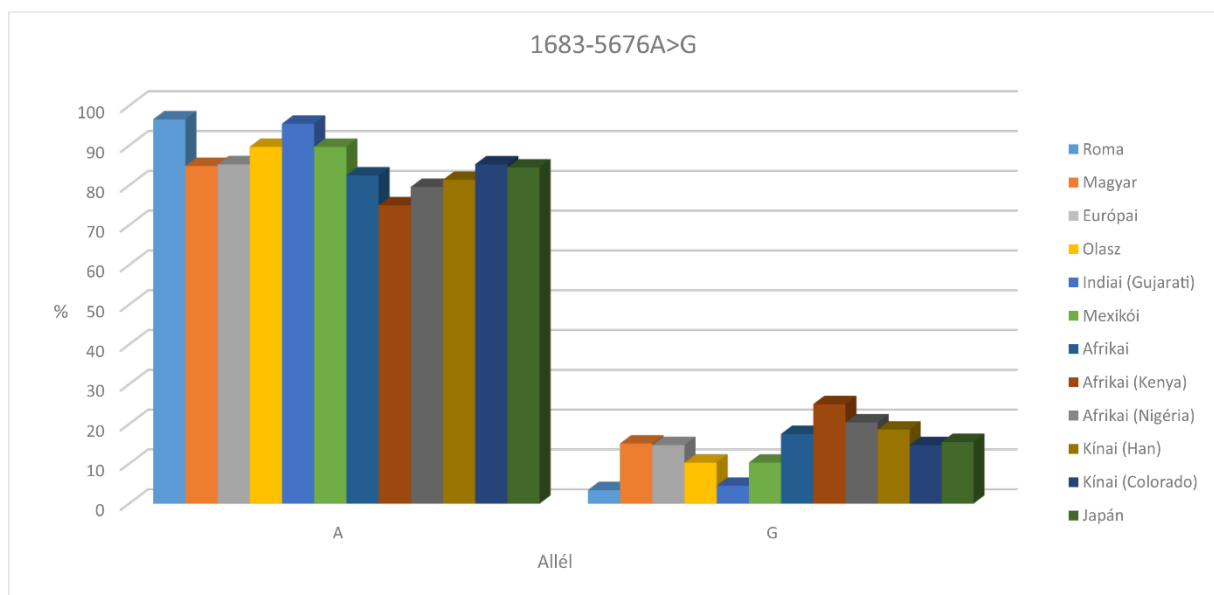
Az *SLCO1B3* c.1683-5676A>G és c.334T>G polimorfizmusok vizsgálatából származó eredményeinket összevetve a HapMap projekt adataival (**9. Táblázat, valamint 15. és 16. Ábra**), összefoglalva elmondható, hogy a kapott intronikus *SLCO1B3* 1683-5676G allél frekvenciája roma populációban hasonlóan alacsonynak mutatkozott, mint más indiai populációkban. Az *SLCO1B3* 334G allél frekvenciája roma mintákban viszont a gujarati indiai allélfrekvencia értékeknél alacsonyabbnak bizonyult (70,6% vs. 94,1%), inkább a kínai és japán adatokkal állt összhangban.

Magyar minták genetikai vizsgálatát követően megállapítottuk, hogy az észlelt *SLCO1B3* 1683-5676G allél gyakorisága hasonlóságot mutat más európai populációk variáns allélfrekvencia értékeivel (15,1% vs. 14,7%). Azonban az *SLCO1B3* 334G allél frekvenciája az általunk genotipizált magyar mintákban sokkal alacsonyabbnak adódott, mint más kutatók korábbi, olasz és egyéb európai populációk vizsgálatából származó értékei (**9. Táblázat, valamint 15. és 16. Ábra**).

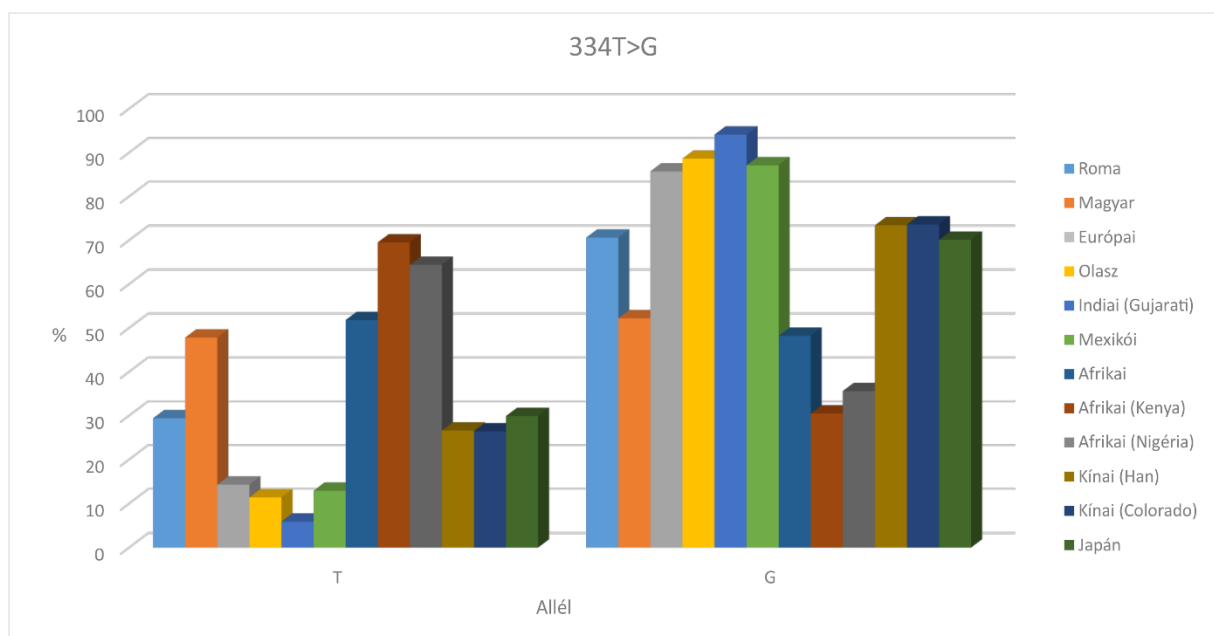
Az LD analízisből származó eredményeket összefoglalva elmondható a két populációról, hogy mindkettő népcsoportban erős kapcsoltság áll fent a két vizsgált SNP között, de a magyar mintákban erősebb a kapcsoltság a roma mintákkal összehasonlítva (LD=90 vs. LD=80) (**9. és 10. Ábra**).

9. Táblázat Az *SLCO1B3* c.1683-5676A>G és c.334T>G polimorfizmusok allélfrekvencia értékei különböző populációkban a HapMap projekt adatai alapján

Populáció	1683-5676A>G		334T>G	
	A %	G %	T %	G %
Roma	96,6	3,4	29,4	70,6
Magyar	84,9	15,1	47,8	52,2
Európai	85,3	14,7	14,3	85,7
Olasz	89,7	10,3	11,4	88,6
Indiai (Gujarati)	95,5	4,5	5,9	94,1
Mexikói	89,7	10,3	12,9	87,1
Afrikai	82,5	17,5	51,8	48,2
Afrikai (Kenya)	75,0	25,0	69,5	30,5
Afrikai (Nigéria)	79,6	20,4	64,4	35,6
Kínai (Han)	81,4	18,6	26,6	73,4
Kínai (Colorado)	85,3	14,7	26,4	73,6
Japán	84,5	15,5	29,9	70,1



15. Ábra Az *SLCO1B3* c.1683-5676A>G polimorfizmus allélfrekvencia értékei különböző populációkban a HapMap projekt adatai alapján



16. Ábra Az *SLCO1B3* c.334T>G polimorfizmus allélfrekvencia értékei különböző populációkban a HapMap projekt adatai alapján

6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Az *SLCO1B1* c.388A>G SNP-t tekintve roma populációban szignifikánsan emelkedett frekvenciával vannak jelen a 388GG és AG+GG genotípusok, valamint az *SLCO1B1* 388G allél.
2. Magyar populációban nagyobb gyakorisággal észleltük az *SLCO1B1* c.521C variáns allélt és a CC homozigóta genotípust.
3. Az intronikus *SLCO1B1* c.1498-1331T>C SNP-re nézve a magyar populációs mintákban kissé emelkedett frekvenciával van jelen a 1498-1331CC genotípus és a C variáns, szemben a roma mintákkal.
4. A vizsgált rs4363657, rs2306283 és rs4149056 polimorfizmusok együttállásai magyar mintákban 8, roma mintákban 7 különböző haplotípust alakítottak ki.
5. A leggyakrabban előforduló haplotípus a ht8 (GTT) volt romákban és magyarokban egyaránt.
6. A haplotípus analízis statisztikailag jelentősen emelkedett gyakoriságot eredményezett a ht4 (ATT) haplotípus gyakoriságában roma populációban, a ht5 (GCC) és ht8 (GTT) viszont a magyar populációs mintákban volt gyakoribb.
7. Az *SLCO1B1* rs4149056 és rs4363657 polimorfizmusok között erős linkage disequilibrium áll fent roma és magyar populációban.
8. Az *SLCO1B3* rs4149117 GG homozigóta genotípus gyakorisága és a variáns *SLCO1B3* 334G allél frekvenciája roma mintákban szignifikánsan magasabbnak mutatkozott, mint magyarokban.
9. Az *SLCO1B3* rs11045585 variáns frekvenciája magyar populációban szignifikánsan magasabb volt, mint roma minták esetén.
10. A homozigóta variáns *SLCO1B3* rs11045585 GG genotípus szignifikánsan gyakoribb volt a magyarokban, mint romákban.
11. Az *SLCO1B3* rs4149117 és rs11045585 polimorfizmusok LD értékei roma és magyar populációs mintákban erős kapcsoltságra utalnak.

7. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

7.1. Értekezés alapjául szolgáló közlemények

Nagy A, Szalai R, Magyar L, Bene J, Toth K, Melegh B.

Extreme differences in SLCO1B3 functional polymorphisms in Roma and Hungarian populations. Environ Toxicol Pharmacol. 2015 May;39(3).

(IF:2,084)

Nagy A, Sipeky Cs, Szalai R, Melegh B I, Matyas P, Ganczer A, Toth K, Melegh B.

Marked differences in frequencies of statin therapy relevant SLCO1B1 variants and haplotypes between Roma and Hungarian populations. BMC Genetics. 2015.

(IF:2,40)

7.2. Egyéb közlemények

1. Bock I, Melegh B, **Nagy A**, Losonczy H, Csete B, Schroder W, Kardos M, István L, Jager R, Tóth AM, Tóth A, Falko H, Mózsik G.

Molecular biologic study and the factor VIII gene in hemophilia A. Orv Hetil. 1996 Nov 17;137(46):2573-5.

2. **Nagy A**, Melegh B, Losonczy H.

Study of the Leiden mutation (factor VQ 506), the most frequent cause of thrombophilia, in 116 thrombosis patients. Orv Hetil. 1997 Nov 2;138(44):2797-800. Hungarian.

3. Melegh B, Stankovics J, Kis A, **Nagy A**, Storcz J, Losonczy H, Mehes K.

Increased prevalence of factor V Leiden mutation in neonatal intracranial haemorrhage. Eur J Pediatr. 1998 Mar;157(3):261.

IF: 1,050

4. Stankovics J, Melegh B, **Nagy A**, Kis A, Molnar J, Losonczy H, Schuler A, Kosztolanyi G.
Incidence of factor V G1681A (Leiden) mutation in samplings from the Hungarian population. Orv Hetil. 1998 May 10;139(19):1161-3. Hungarian.

5. Stankovics J, **Nagy A**, Mehes K, Melegh B.

Umbilical venous catheterization and development of Banti syndrome: the possible role of the factor V Leiden mutation. Eur J Pediatr. 1998 Aug;157(8):696.

IF: 1,050

6. David M, Losonczy H, **Nagy A**, Kutscher G, Meyer M.

Screening methods in genetic diagnosis of hereditary protein C deficiency. Orv Hetil. 1999 Jan 17;140(3):125-32. Review. Hungarian.

7. Gasztonyi B, Par A, Szomor A, Battyany I, **Nagy A**, Kereskai L, Losonczy H, Mozsik G. **Hepatitis C virus infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Hungarian patients.** Br J Haematol. 2000 Aug;110(2):497-8.

IF: 3,068

8. David M, Losonczy H, Sas G, **Nagy A**, Kutscher G, Meyer M.

Identification of mutations in 15 Hungarian families with hereditary protein C deficiency. Br J Haematol. 2000 Oct;111(1):129-35.

IF: 3,068

9. Szomor A, Molnár L, **Nagy A**, David M, Alizadeh H, Kecskes M, Vidra T, Kereskai L, Pajor L, Losonczy H.

Treatment of chronic myeloid leukemia with interferon-alpha. Orv Hetil. 2000 Nov 26;141(48):2601-4. Hungarian.

10. Gasztonyi B, Par A, Szomor A, **Nagy A**, Kereskai L, Losonczy H, Pajor L, Horanyi M, Mozsik G.

Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Orv Hetil. 2000 Dec 3;141(49):2649-51. Hungarian.

11. Kecskes M, **Nagy A**, Vidra T, Kispál G, Radványi G, Vezendi K, Hajnal L, Kellner R, Losonczy H.

Screening for carrier state of Haemophilia B using indirect genomic detection. Orv Hetil. 2001 Feb 18;142(7):341-4. Hungarian.

12. Komlosi K, Havasi V, Bene J, Ghosh M, Szolnoki Z, Melegh G, **Nagy A**, Stankovics J, Csaszar A, Papp E, Gasztonyi B, Toth K, Mozsik G, Romics L, ten Cate H, Smits P, Mehes K, Kosztolanyi G, Melegh B.

Search for factor V Arg306 Cambridge and Hong Kong mutations in mixed Hungarian population samples. Acta Haematol. 2003;110(4):220-2.

IF: 1,874

13. Molnar L, **Nagy A**, David M, Szomor A, Mehes G, Kovacs G, Losonczy H.
Results of imatinib therapy in late-stage chronic myeloid leukemia after treatment with interferon-alpha. Orv Hetil. 2004 Apr 25;145(17):901-7. Hungarian

14. Toth O, David M, Habon T, **Nagy A**, Keszthelyi Z, Kovacs N, Losonczy H.
Type I antithrombin deficiency as a cause of arterial and venous thrombosis in a family with severe thrombophilia. Orv. Hetil. 2005 Oct 9;146(41):2121-5. Review. Hungarian.

15. Szilagyi A, **Nagy A**, Tamas P, Vizer M, Szabo I, Losonczy H.
Two successful pregnancies following eight miscarriages in a patient with antithrombin deficiency. Gynecol Obstet Invest. 2006;61(2):111-4. Epub 2005 Oct 21.
IF: 0,874

16. Toth O, Szabo C, Kecskes M, Poto L, **Nagy A**, Losonczy H.
In vitro effect of the potent poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor INO-1001 alone and in combination with aspirin, eptifibatide, tirofiban, enoxaparin or alteplase on haemostatic parameters. Life Sci. 2006 Jun 20;79(4):317-23.
IF: 2,389

17. Szendrei T, Magyarlaki T, Kovacs G, **Nagy A**, Szomor A, Molnar L, David M, Tokes-Fuzesi M, Rideg O, Poto L, Pajor L, Kajtar B, Losonczy H.
Multidrug resistance in chronic lymphocytic leukemia.
Orv Hetil. 2008 Jan 27;149(4):161-7. Hungarian.

18. Gerlinger I, Torok L, **Nagy A**, Patzko A, Losonczy H, Pytel J.
Frequency of coagulopathies in cases with post-tonsillectomy bleeding. Orv Hetil. 2008 Mar 9;149(10):441-6. Hungarian.

19. Molnar TF, Benko I, Szanto Z, **Nagy A**, Horvath OP.
Complications after ultrasonic lung parenchyma biopsy: a strong note for caution. Surg Endosc. 2008 Mar;22(3):679-82.
IF: 3,231

20. **Nagy A**, Losonczy H, Toth O, Kosztolanyi Sz, Miko A, Mozes R, David M.

Masszív vérzés kezelése magas titerű inhibitoros haemophiliás betegeknél, szekvenciális áthidaló kezeléssel Hematológia- 44:(3-4) pp. 148-151. (2011)

21. Cziráki A, Ajtay Z, **Nagy A**, Marton L, Verzar Z, Szabados S.

Early post-operative thrombosis of the prosthetic mitral valve in patient with heparin-induced thrombocytopenia. J Cardiothorac Surg. 2012 Mar 13;7:23.

IF: 0,900

22. Labadi A, **Nagy A**, Szomor A, Miseta A, Kovacs GL.

Factitious hyperkalemia in hematologic disorders. Scand J Clin Lab Invest. 2017 Feb;77(1):66-72.

IF: 1,11

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: **4,484**

Egyéb közlemények összesített impakt faktora: **18,614**

Összesített impakt faktor: **23,098**

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J (1999) The multidrug resistance protein family. *Biochim Biophys Acta* 1461 (2):347-357. doi:S0005-2736(99)00167-4 [pii]
2. Armstrong CM (2003) Voltage-gated K channels. *Sci STKE* 2003 (188):re10. doi:10.1126/stke.2003.188.re10
3. Chen TY (2003) Coupling gating with ion permeation in CIC channels. *Sci STKE* 2003 (188):pe23. doi:10.1126/stke.2003.188.pe23
4. Decoursey TE (2003) Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev* 83 (2):475-579. doi:10.1152/physrev.00028.2002
5. Jiang Y, Ruta V, Chen J, Lee A, MacKinnon R (2003) The principle of gating charge movement in a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature* 423 (6935):42-48. doi:10.1038/nature01581
6. Dean M, Hamon Y, Chimini G (2001) The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res* 42 (7):1007-1017
7. Glavinas H, Krajcsi P, Cserepes J, Sarkadi B (2004) The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Curr Drug Deliv* 1 (1):27-42
8. Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, Pearce SR, Gallagher MP, Gill DR, Hubbard RE, Higgins CF (1990) Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature* 346 (6282):362-365. doi:10.1038/346362a0
9. Karpowich N, Martsinkevich O, Millen L, Yuan YR, Dai PL, MacVey K, Thomas PJ, Hunt JF (2001) Crystal structures of the MJ1267 ATP binding cassette reveal an induced-fit effect at the ATPase active site of an ABC transporter. *Structure* 9 (7):571-586. doi:S0969212601006177 [pii]
10. Borst P, Elferink RO (2002) Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 71:537-592. doi:10.1146/annurev.biochem.71.102301.093055
11. Juliano RL, Ling V (1976) A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 455 (1):152-162. doi:0005-2736(76)90160-7 [pii]
12. Chaudhary PM, Roninson IB (1991) Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 66 (1):85-94. doi:0092-8674(91)90141-K [pii]
13. Randolph GJ, Beaulieu S, Pope M, Sugawara I, Hoffman L, Steinman RM, Muller WA (1998) A physiologic function for p-glycoprotein (MDR-1) during the migration of dendritic cells from skin via afferent lymphatic vessels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (12):6924-6929
14. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L, Smit JJ, van der Valk MA, Voordouw AC, Spits H, van Tellingen O, Zijlmans JM, Fibbe WE, Borst P (1997) Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (8):4028-4033
15. Bello-Reuss E, Ernest S, Holland OB, Hellmich MR (2000) Role of multidrug resistance P-glycoprotein in the secretion of aldosterone by human adrenal NCI-H295 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 278 (6):C1256-1265
16. Eckford PD, Sharom FJ (2005) The reconstituted P-glycoprotein multidrug transporter is a flippase for glucosylceramide and other simple glycosphingolipids. *Biochem J* 389 (Pt 2):517-526. doi:BJ20050047 [pii]
17. Ernest S, Bello-Reuss E (1999) Secretion of platelet-activating factor is mediated by MDR1 P-glycoprotein in cultured human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 10 (11):2306-2313
18. Lam FC, Liu R, Lu P, Shapiro AB, Renoir JM, Sharom FJ, Reiner PB (2001) beta-Amyloid efflux mediated by p-glycoprotein. *J Neurochem* 76 (4):1121-1128

19. Liu Y, Huang L, Hoffman T, Gosland M, Vore M (1996) MDR1 substrates/modulators protect against beta-estradiol-17beta-D-glucuronide cholestasis in rat liver. *Cancer Res* 56 (21):4992-4997
20. Romsicki Y, Sharom FJ (2001) Phospholipid flippase activity of the reconstituted P-glycoprotein multidrug transporter. *Biochemistry* 40 (23):6937-6947. doi:bi0024456 [pii]
21. Terao T, Hisanaga E, Sai Y, Tamai I, Tsuji A (1996) Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. *J Pharm Pharmacol* 48 (10):1083-1089
22. Zhang Y, Benet LZ (2001) The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 40 (3):159-168. doi:10.2165/00003088-200140030-00002
23. Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DK, Borst P, Nooijen WJ, Beijnen JH, van Tellingen O (1997) Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (5):2031-2035
24. Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, Maliepaard M, Beijnen JH, Schellens JH, Schinkel AH (2000) Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. *J Natl Cancer Inst* 92 (20):1651-1656
25. Fromm MF (2000) P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38 (2):69-74
26. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, Stewart AJ, Kurz EU, Duncan AM, Deeley RG (1992) Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 258 (5088):1650-1654
27. Conseil G, Deeley RG, Cole SP (2005) Polymorphisms of MRP1 (ABCC1) and related ATP-dependent drug transporters. *Pharmacogenet Genomics* 15 (8):523-533. doi:01213011-200508000-00001 [pii]
28. Letourneau IJ, Deeley RG, Cole SP (2005) Functional characterization of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the gene encoding human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). *Pharmacogenet Genomics* 15 (9):647-657. doi:01213011-200509000-00005 [pii]
29. Konig J, Nies AT, Cui Y, Leier I, Keppler D (1999) Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 1461 (2):377-394. doi:S0005-2736(99)00169-8 [pii]
30. Young AM, Allen CE, Audus KL (2003) Efflux transporters of the human placenta. *Adv Drug Deliv Rev* 55 (1):125-132. doi:S0169409X02001746 [pii]
31. Meyer zu Schwabedissen HE, Jedlitschky G, Gratz M, Haenisch S, Linnemann K, Fusch C, Cascorbi I, Kroemer HK (2005) Variable expression of MRP2 (ABCC2) in human placenta: influence of gestational age and cellular differentiation. *Drug Metab Dispos* 33 (7):896-904. doi:dmd.104.003335 [pii]
- 10.1124/dmd.104.003335
32. Keppler D, Leier I, Jedlitschky G (1997) Transport of glutathione conjugates and glucuronides by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *Biol Chem* 378 (8):787-791
33. Gerk PM, Vore M (2002) Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther* 302 (2):407-415. doi:10.1124/jpet.102.035014
34. Payen L, Sparfel L, Courtois A, Vernhet L, Guillouzo A, Fardel O (2002) The drug efflux pump MRP2: regulation of expression in physiopathological situations and by endogenous and exogenous compounds. *Cell Biol Toxicol* 18 (4):221-233
35. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RW, van Gelder T (2005) Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant* 5 (5):987-994. doi:AJT779 [pii]
- 10.1046/j.1600-6143.2005.00779.x
36. Allikmets R, Schriml LM, Hutchinson A, Romano-Spica V, Dean M (1998) A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res* 58 (23):5337-5339

37. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD (1998) A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (26):15665-15670
38. Bailey-Dell KJ, Hassel B, Doyle LA, Ross DD (2001) Promoter characterization and genomic organization of the human breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette transporter G2) gene. *Biochim Biophys Acta* 1520 (3):234-241. doi:S0167478101002706 [pii]
39. Kage K, Tsukahara S, Sugiyama T, Asada S, Ishikawa E, Tsuruo T, Sugimoto Y (2002) Dominant-negative inhibition of breast cancer resistance protein as drug efflux pump through the inhibition of S-S dependent homodimerization. *Int J Cancer* 97 (5):626-630. doi:10.1002/ijc.10100 [pii]
40. Ito K, Suzuki H, Horie T, Sugiyama Y (2005) Apical/basolateral surface expression of drug transporters and its role in vectorial drug transport. *Pharm Res* 22 (10):1559-1577. doi:10.1007/s11095-005-6810-2
41. Meyer zu Schwabedissen HE, Grube M, Dreisbach A, Jedlitschky G, Meissner K, Linnemann K, Fusch C, Ritter CA, Volker U, Kroemer HK (2006) Epidermal growth factor-mediated activation of the map kinase cascade results in altered expression and function of ABCG2 (BCRP). *Drug Metab Dispos* 34 (4):524-533. doi:dmd.105.007591 [pii]
10.1124/dmd.105.007591
42. Krishnamurthy P, Schuetz JD (2006) Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46:381-410. doi:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141238
43. Jonker JW, Buitelaar M, Wagenaar E, Van Der Valk MA, Scheffer GL, Scheper RJ, Plosch T, Kuipers F, Elferink RP, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH (2002) The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (24):15649-15654. doi:10.1073/pnas.202607599
202607599 [pii]
44. Hediger MA, Romero MF, Peng JB, Rolfs A, Takanaga H, Bruford EA (2004) The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteinsIntroduction. *Pflugers Arch* 447 (5):465-468. doi:10.1007/s00424-003-1192-y
45. Povey S, Lovering R, Bruford E, Wright M, Lush M, Wain H (2001) The HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). *Hum Genet* 109 (6):678-680. doi:10.1007/s00439-001-0615-0
46. Saier MH, Jr. (2000) A functional-phylogenetic classification system for transmembrane solute transporters. *Microbiol Mol Biol Rev* 64 (2):354-411
47. Saier MH, Jr., Yen MR, Noto K, Tamang DG, Elkan C (2009) The Transporter Classification Database: recent advances. *Nucleic Acids Res* 37 (Database issue):D274-278. doi:gkn862 [pii]
10.1093/nar/gkn862
48. Forrest LR, Kramer R, Ziegler C (2011) The structural basis of secondary active transport mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1807 (2):167-188. doi:S0005-2728(10)00722-X [pii]
10.1016/j.bbabo.2010.10.014
49. Jardetzky O (1966) Simple allosteric model for membrane pumps. *Nature* 211 (5052):969-970
50. Fredriksson R, Nordstrom KJ, Stephansson O, Hagglund MG, Schioth HB (2008) The solute carrier (SLC) complement of the human genome: phylogenetic classification reveals four major families. *FEBS Lett* 582 (27):3811-3816. doi:S0014-5793(08)00831-4 [pii]
10.1016/j.febslet.2008.10.016
51. Hoglund PJ, Nordstrom KJ, Schioth HB, Fredriksson R (2011) The solute carrier families have a remarkably long evolutionary history with the majority of the human families present before divergence of Bilaterian species. *Mol Biol Evol* 28 (4):1531-1541. doi:msq350 [pii]
10.1093/molbev/msq350
52. Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczyński MJ, Zhang L (2010) Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 9 (3):215-236. doi:nrd3028 [pii]
10.1038/nrd3028

53. Zamek-Gliszczynski MJ, Hoffmaster KA, Tweedie DJ, Giacomini KM, Hillgren KM (2012) Highlights from the International Transporter Consortium second workshop. *Clin Pharmacol Ther* 92 (5):553-556. doi:clpt2012126 [pii]
10.1038/clpt.2012.126
54. Kanai Y, Clemencon B, Simonin A, Leuenberger M, Lochner M, Weisstanner M, Hediger MA (2013) The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. *Mol Aspects Med* 34 (2-3):108-120. doi:S0098-2997(13)00002-2 [pii]
10.1016/j.mam.2013.01.001
55. Carayannopoulos MO, Schlein A, Wyman A, Chi M, Keembiyehetty C, Moley KH (2004) GLUT9 is differentially expressed and targeted in the preimplantation embryo. *Endocrinology* 145 (3):1435-1443. doi:10.1210/en.2003-1264
en.2003-1264 [pii]
56. Manolescu AR, Augustin R, Moley K, Cheeseman C (2007) A highly conserved hydrophobic motif in the exofacial vestibule of fructose transporting SLC2A proteins acts as a critical determinant of their substrate selectivity. *Mol Membr Biol* 24 (5-6):455-463. doi:779595460 [pii]
10.1080/09687680701298143
57. Bibert S, Hess SK, Firsov D, Thorens B, Geering K, Horisberger JD, Bonny O (2009) Mouse GLUT9: evidences for a urate uniporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 297 (3):F612-619. doi:00139.2009 [pii]
10.1152/ajprenal.00139.2009
58. Mueckler M, Thorens B (2013) The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med* 34 (2-3):121-138. doi:S0098-2997(12)00084-2 [pii]
10.1016/j.mam.2012.07.001
59. Mazur L, Opydo-Chanek M, Stojak M (2011) Glufosfamide as a new oxazaphosphorine anticancer agent. *Anticancer Drugs* 22 (6):488-493. doi:10.1097/CAD.0b013e328345e1e0
60. Mazei-Robison MS, Bowton E, Holy M, Schmudermaier M, Freissmuth M, Sitte HH, Galli A, Blakely RD (2008) Anomalous dopamine release associated with a human dopamine transporter coding variant. *J Neurosci* 28 (28):7040-7046. doi:28/28/7040 [pii]
10.1523/JNEUROSCI.0473-08.2008
61. Martinez-Munoz C, Rosenberg EH, Jakobs C, Salomons GS (2008) Identification, characterization and cloning of SLC6A8C, a novel splice variant of the creatine transporter gene. *Gene* 418 (1-2):53-59. doi:S0378-1119(08)00151-0 [pii]
10.1016/j.gene.2008.04.003
62. Hahn MK, Blakely RD (2007) The functional impact of SLC6 transporter genetic variation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:401-441. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105242
63. Rask-Andersen M, Almen MS, Schioth HB (2011) Trends in the exploitation of novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 10 (8):579-590. doi:nrd3478 [pii]
10.1038/nrd3478
64. Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK (2013) SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol Aspects Med* 34 (2-3):197-219. doi:S0098-2997(12)00085-4 [pii]
10.1016/j.mam.2012.07.002
65. Bergeron MJ, Clemencon B, Hediger MA, Markovich D (2013) SLC13 family of Na(+)-coupled di- and tri-carboxylate/sulfate transporters. *Mol Aspects Med* 34 (2-3):299-312. doi:S0098-2997(12)00135-5 [pii]
10.1016/j.mam.2012.12.001
66. Lohoff FW (2010) Genetic variants in the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1/SLC18A1) and neuropsychiatric disorders. *Methods Mol Biol* 637:165-180. doi:10.1007/978-1-60761-700-6_9
67. Guillot TS, Miller GW (2009) Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. *Mol Neurobiol* 39 (2):149-170. doi:10.1007/s12035-009-8059-y
68. Guillot TS, Richardson JR, Wang MZ, Li YJ, Taylor TN, Ciliax BJ, Zachrisson O, Mercer A, Miller GW (2008) PACAP38 increases vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression

- and attenuates methamphetamine toxicity. *Neuropeptides* 42 (4):423-434. doi:S0143-4179(08)00051-6 [pii]
10.1016/j.npep.2008.04.003
69. Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, Arioka S, Omote H, Moriyama Y (2005) A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (50):17923-17928. doi:0506483102 [pii]
10.1073/pnas.0506483102
70. Meyer zu Schwabedissen HE, Verstuyft C, Kroemer HK, Becquemont L, Kim RB (2010) Human multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter: functional characterization, interaction with OCT2 (SLC22A2), and single nucleotide polymorphisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 298 (4):F997-F1005. doi:00431.2009 [pii]
10.1152/ajprenal.00431.2009
71. Leabman MK, Huang CC, DeYoung J, Carlson EJ, Taylor TR, de la Cruz M, Johns SJ, Stryke D, Kawamoto M, Urban TJ, Kroetz DL, Ferrin TE, Clark AG, Risch N, Herskowitz I, Giacomini KM (2003) Natural variation in human membrane transporter genes reveals evolutionary and functional constraints. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (10):5896-5901. doi:10.1073/pnas.0730857100
0730857100 [pii]
72. Koepsell H, Schmitt BM, Gorboulev V (2003) Organic cation transporters. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 150:36-90. doi:10.1007/s10254-003-0017-x
73. Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, Sheardown SA, Yue L, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM (2008) Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 83 (2):273-280. doi:6100275 [pii]
10.1038/sj.clpt.6100275
74. Shu Y, Leabman MK, Feng B, Mangravite LM, Huang CC, Stryke D, Kawamoto M, Johns SJ, DeYoung J, Carlson E, Ferrin TE, Herskowitz I, Giacomini KM (2003) Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (10):5902-5907. doi:10.1073/pnas.0730858100
0730858100 [pii]
75. Dresser MJ, Gray AT, Giacomini KM (2000) Kinetic and selectivity differences between rodent, rabbit, and human organic cation transporters (OCT1). *J Pharmacol Exp Ther* 292 (3):1146-1152
76. Meyer Zu Schwabedissen HE, Boettcher K, Steiner T, Schwarz UI, Keiser M, Kroemer HK, Siegmund W (2014) OATP1B3 is expressed in pancreatic beta-islet cells and enhances the insulinotropic effect of the sulfonylurea derivative glibenclamide. *Diabetes* 63 (2):775-784. doi:db13-1005 [pii]
10.2337/db13-1005
77. Hagenbuch B (2007) Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21 (2):209-221. doi:S1521-690X(07)00025-5 [pii]
10.1016/j.beem.2007.03.004
78. Niemi M (2007) Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics* 8 (7):787-802. doi:10.2217/14622416.8.7.787
79. Gui C, Hagenbuch B (2008) Amino acid residues in transmembrane domain 10 of organic anion transporting polypeptide 1B3 are critical for cholecystokinin octapeptide transport. *Biochemistry* 47 (35):9090-9097. doi:10.1021/bi8008455
80. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, Wu Y, Sasseville V, Yang WP, Kirchgessner TG (1999) A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 274 (52):37161-37168
81. Konig J, Cui Y, Nies AT, Keppler D (2000) A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278 (1):G156-164
82. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ (2011) Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 63 (1):157-181. doi:pr.110.002857 [pii]

- 10.1124/pr.110.002857
83. Mangravite LM, Krauss RM (2007) Pharmacogenomics of statin response. *Curr Opin Lipidol* 18 (4):409-414. doi:10.1097/MOL.0b013e328235a5a2
00041433-200708000-00006 [pii]
 84. Kivisto KT, Niemi M (2007) Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans. *Pharm Res* 24 (2):239-247. doi:10.1007/s11095-006-9159-2
 85. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F (1999) New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 84 (3):413-428. doi:S0163725899000455 [pii]
 86. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 359 (8):789-799. doi:NEJMoa0801936 [pii]
10.1056/NEJMoa0801936
 87. Nozawa T, Nakajima M, Tamai I, Noda K, Nezu J, Sai Y, Tsuji A, Yokoi T (2002) Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 302 (2):804-813
 88. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ (2010) The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J* 10 (1):1-11. doi:tpj200954 [pii]
10.1038/tpj.2009.54
 89. Mwinyi J, John A, Bauer S, Roots I, Gerloff T (2004) Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 75 (5):415-421. doi:10.1016/j.clpt.2003.12.016
S0009923604000116 [pii]
 90. Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, Backman JT, Kerb R, Schwab M, Neuvonen PJ, Eichelbaum M, Kivisto KT (2004) High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 14 (7):429-440. doi:00008571-200407000-00006 [pii]
 91. Gong IY, Kim RB (2013) Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response. *Drug Metab Pharmacokinet* 28 (1):4-18. doi:DN/JST.JSTAGE/dmpk/DMPK-12-RV-099 [pii]
 92. Giacomini KM, Balimane PV, Cho SK, Eadon M, Edeki T, Hillgren KM, Huang SM, Sugiyama Y, Weitz D, Wen Y, Xia CQ, Yee SW, Zimdahl H, Niemi M (2013) International Transporter Consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 94 (1):23-26. doi:clpt201312 [pii]
10.1038/clpt.2013.12
 93. Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R (2010) PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1. *Pharmacogenet Genomics* 20 (3):211-216. doi:10.1097/FPC.0b013e328333b99c
 94. Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M (2008) Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics* 9 (1):19-33. doi:10.2217/14622416.9.1.19
 95. Francesca Notarangelo M, Marziliano N, Antonietta Demola M, Pigazzani F, Guidorossi A, Angelica Merlini P, Ardissino D (2012) Genetic predisposition to atorvastatin-induced myopathy: a case report. *J Clin Pharm Ther* 37 (5):604-606. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01337.x
 96. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM (2013) Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J* 165 (6):1008-1014. doi:S0002-8703(13)00085-9 [pii]
10.1016/j.ahj.2013.01.025
 97. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-Dehoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M (2012) The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 92 (1):112-117. doi:clpt201257 [pii]
10.1038/clpt.2012.57

98. Ho RH, Tirona RG, Leake BF, Glaeser H, Lee W, Lemke CJ, Wang Y, Kim RB (2006) Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics. *Gastroenterology* 130 (6):1793-1806. doi:S0016-5085(06)00390-8 [pii]
10.1053/j.gastro.2006.02.034
99. Briz O, Serrano MA, Macías RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ (2003) Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placenta-maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J* 371 (Pt 3):897-905. doi:10.1042/BJ20030034
BJ20030034 [pii]
100. Ogane N, Yasuda M, Kameda Y, Yokose T, Kato H, Itoh A, Nishino S, Hashimoto Y, Kamoshida S (2013) Prognostic value of organic anion transporting polypeptide 1B3 and copper transporter 1 expression in endometrial cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Biomed Res* 34 (3):143-151. doi:DN/JST.JSTAGE/biomedres/34.143 [pii]
101. Kounnis V, Ioachim E, Svoboda M, Tzakos A, Sainis I, Thalhammer T, Steiner G, Briasoulis E (2011) Expression of organic anion-transporting polypeptides 1B3, 1B1, and 1A2 in human pancreatic cancer reveals a new class of potential therapeutic targets. *Onco Targets Ther* 4:27-32. doi:10.2147/OTT.S16706
102. Hays A, Apte U, Hagenbuch B (2013) Organic anion transporting polypeptides expressed in pancreatic cancer may serve as potential diagnostic markers and therapeutic targets for early stage adenocarcinomas. *Pharm Res* 30 (9):2260-2269. doi:10.1007/s11095-012-0962-7
103. Chew SC, Sandanaraj E, Singh O, Chen X, Tan EH, Lim WT, Lee EJ, Chowbay B (2011) Influence of SLCO1B3 haplotype-tag SNPs on docetaxel disposition in Chinese nasopharyngeal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 73 (4):606-618. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04123.x
104. Abe T, Unno M, Onogawa T, Tokui T, Kondo TN, Nakagomi R, Adachi H, Fujiwara K, Okabe M, Suzuki T, Nunoki K, Sato E, Kakyo M, Nishio T, Sugita J, Asano N, Tanemoto M, Seki M, Date F, Ono K, Kondo Y, Shiiba K, Suzuki M, Ohtani H, Shimosegawa T, Iinuma K, Nagura H, Ito S, Matsuno S (2001) LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology* 120 (7):1689-1699. doi:S0016508501858492 [pii]
105. de Graan AJ, Lancaster CS, Obaidat A, Hagenbuch B, Elens L, Friberg LE, de Bruijn P, Hu S, Gibson AA, Bruun GH, Corydon TJ, Mikkelsen TS, Walker AL, Du G, Loos WJ, van Schaik RH, Baker SD, Mathijssen RH, Sparreboom A (2012) Influence of polymorphic OATP1B-type carriers on the disposition of docetaxel. *Clin Cancer Res* 18 (16):4433-4440. doi:1078-0432.CCR-12-0761 [pii]
10.1158/1078-0432.CCR-12-0761
106. Smith NF, Acharya MR, Desai N, Figg WD, Sparreboom A (2005) Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biol Ther* 4 (8):815-818. doi:1867 [pii]
107. König J, Cui Y, Nies AT, Keppler D (2000) Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J Biol Chem* 275 (30):23161-23168. doi:10.1074/jbc.M001448200
M001448200 [pii]
108. Smith NF, Marsh S, Scott-Horton TJ, Hamada A, Mielke S, Mross K, Figg WD, Verweij J, McLeod HL, Sparreboom A (2007) Variants in the SLCO1B3 gene: interethnic distribution and association with paclitaxel pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 81 (1):76-82. doi:6100011 [pii]
10.1038/sj.clpt.6100011
109. Laitinen A, Niemi M (2011) Frequencies of single-nucleotide polymorphisms of SLCO1A2, SLCO1B3 and SLCO2B1 genes in a Finnish population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 108 (1):9-13. doi:PTO605 [pii]
10.1111/j.1742-7843.2010.00605.x
110. Sanna S, Busonero F, Maschio A, McArdle PF, Usala G, Dei M, Lai S, Mulas A, Piras MG, Perseu L, Masala M, Marongiu M, Crisponi L, Naitza S, Galanello R, Abecasis GR, Shuldiner AR, Schlessinger D, Cao A, Uda M (2009) Common variants in the SLCO1B3 locus are

- associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia. *Hum Mol Genet* 18 (14):2711-2718. doi:ddp203 [pii]
10.1093/hmg/ddp203
111. Picard N, Yee SW, Woillard JB, Lebranchu Y, Le Meur Y, Giacomini KM, Marquet P (2010) The role of organic anion-transporting polypeptides and their common genetic variants in mycophenolic acid pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 87 (1):100-108. doi:clpt2009205 [pii]
10.1038/clpt.2009.205
 112. Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, Zembutsu H, Sugiyama Y, Nakamura Y (2008) Association of genetic polymorphisms in SLCO1B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia. *Cancer Sci* 99 (5):967-972. doi:CAS765 [pii]
10.1111/j.1349-7006.2008.00765.x
 113. Bedewy AM, El-Maghraby SM (2013) Do SLCO1B3 (T334G) and CYP3A5*3 polymorphisms affect response in Egyptian chronic myeloid leukemia patients receiving imatinib therapy? *Hematology* 18 (4):211-216. doi:hcm133 [pii]
10.1179/1607845412Y.0000000067
 114. Boivin AA, Cardinal H, Barama A, Naud J, Pichette V, Hebert MJ, Roger M (2013) Influence of SLCO1B3 genetic variations on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Drug Metab Pharmacokinet* 28 (3):274-277. doi:DN/JST.JSTAGE/dmpk/DMPK-12-SH-093 [pii]
 115. Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Suzuki T, Habuchi T (2007) Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 63 (12):1161-1169. doi:10.1007/s00228-007-0380-7
 116. Wright JL, Kwon EM, Ostrander EA, Montgomery RB, Lin DW, Vessella R, Stanford JL, Mostaghel EA (2011) Expression of SLCO transport genes in castration-resistant prostate cancer and impact of genetic variation in SLCO1B3 and SLCO2B1 on prostate cancer outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (4):619-627. doi:1055-9965.EPI-10-1023 [pii]
10.1158/1055-9965.EPI-10-1023
 117. Staatz CE, Tett SE (2007) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 46 (1):13-58. doi:4612 [pii]
10.2165/00003088-200746010-00002
 118. Lu AF, Zhong DN (2014) [Research progress on the relationship between SLCO1B1 gene and neonatal jaundice]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 16 (11):1183-1187. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2014.11.024 [pii]
 119. Mandery K, Balk B, Bujok K, Schmidt I, Fromm MF, Glaeser H (2012) Inhibition of hepatic uptake transporters by flavonoids. *Eur J Pharm Sci* 46 (1-2):79-85. doi:S0928-0987(12)00073-5 [pii]
10.1016/j.ejps.2012.02.014
 120. Panel NE (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106 (25):3143-3421
 121. Cooper A, O'Flynn N (2008) Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 336 (7655):1246-1248. doi:336/7655/1246 [pii]
10.1136/bmj.39554.624086.AD
 122. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366 (9493):1267-1278. doi:S0140-6736(05)67394-1 [pii]
10.1016/S0140-6736(05)67394-1
 123. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R (2011) Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 376 (9753):1658-1669. doi:S0140-6736(10)60310-8 [pii]
10.1016/S0140-6736(10)60310-8

124. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376 (9753):1670-1681. doi:S0140-6736(10)61350-5 [pii]
10.1016/S0140-6736(10)61350-5
125. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350 (15):1495-1504. doi:10.1056/NEJMoa040583
NEJMoa040583 [pii]
126. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E (2004) Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292 (11):1307-1316. doi:10.1001/jama.292.11.1307
292.11.1307 [pii]
127. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J (2005) High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294 (19):2437-2445. doi:294/19/2437 [pii]
10.1001/jama.294.19.2437
128. Whayne TF, Jr. (2011) Statin myopathy: significant problem with minimal awareness by clinicians and no emphasis by clinical investigators. *Angiology* 62 (5):415-421. doi:0003319710395560 [pii]
10.1177/0003319710395560
129. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH (2003) Statin-associated myopathy. *JAMA* 289 (13):1681-1690. doi:10.1001/jama.289.13.1681
289/13/1681 [pii]
130. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Musliner TA, Olsson AG, Pyorala K, Thorgeirsson G, Tobert JA, Wedel H, Wilhelmsen L (1996) Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 156 (18):2085-2092
131. Boccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF, Shapiro DR, Keegan ME (1991) Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 68 (11):1127-1131. doi:0002-9149(91)90182-K [pii]
132. Wortmann RL (2005) Dose-related statin myopathy: is it an issue? *Cleve Clin J Med* 72 (9):751-753, 756
133. Peters BJ, Klungel OH, Visseren FL, de Boer A, Maitland-van der Zee AH (2009) Pharmacogenomic insights into treatment and management of statin-induced myopathy. *Genome Med* 1 (12):120. doi:10.1186/gm120
134. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH (2007) Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 50 (5):409-418. doi:S0735-1097(07)01557-4 [pii]
10.1016/j.jacc.2007.02.073
135. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH (2005) The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation* 111 (23):3051-3057. doi:CIRCULATIONAHA.105.555482 [pii]
10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555482
136. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371 (9607):117-125. doi:S0140-6736(08)60104-X [pii]
10.1016/S0140-6736(08)60104-X
137. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno

- K, Ray KK, Ford I (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375 (9716):735-742. doi:S0140-6736(09)61965-6 [pii]
10.1016/S0140-6736(09)61965-6
138. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF (2015) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 140 (1):176-183. doi:S0090-8258(15)30183-9 [pii]
10.1016/j.ygyno.2015.11.011
139. Treatment of Advanced Prostate Cancer. <http://www.aboutcancer.com/proad.htm>.
140. Chin SN, Wang L, Moore M, Sridhar SS (2010) A review of the patterns of docetaxel use for hormone-resistant prostate cancer at the Princess Margaret Hospital. *Current oncology* 17 (2):24-29
141. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, Yang W, Fan Y, Winick NJ, Martin PL, Cheng C, Devidas M, Pui CH, Evans WE, Hunger SP, Loh M, Relling MV (2013) Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood* 121 (6):898-904. doi:10.1182/blood-2012-08-452839 [pii]
10.1182/blood-2012-08-452839
142. Nadasi E, Gyurus P, Czako M, Bene J, Kosztolanyi S, Fazekas S, Domosi P, Melegh B (2007) Comparison of mtDNA haplogroups in Hungarians with four other European populations: a small incidence of descents with Asian origin. *Acta Biol Hung* 58 (2):245-256. doi:10.1556/ABiol.58.2007.2.11
143. Semino O, Passarino G, Quintana-Murci L, Liu A, Beres J, Czeizel A, Santachiara-Benerecetti AS (2000) MtDNA and Y chromosome polymorphisms in Hungary: inferences from the palaeolithic, neolithic and Uralic influences on the modern Hungarian gene pool. *Eur J Hum Genet* 8 (5):339-346. doi:10.1038/sj.ejhg.5200468
144. Serre D, Paabo S (2004) Evidence for gradients of human genetic diversity within and among continents. *Genome Res* 14 (9):1679-1685. doi:10.1101/gr.2529604
14/9/1679 [pii]
145. Tomory G, Csanyi B, Bogacsi-Szabo E, Kalmar T, Czibula A, Csosz A, Priskin K, Mende B, Lango P, Downes CS, Rasko I (2007) Comparison of maternal lineage and biogeographic analyses of ancient and modern Hungarian populations. *Am J Phys Anthropol* 134 (3):354-368. doi:10.1002/ajpa.20677
146. Csanyi B, Bogacsi-Szabo E, Tomory G, Czibula A, Priskin K, Csosz A, Mende B, Lango P, Csete K, Zsolnai A, Conant EK, Downes CS, Rasko I (2008) Y-chromosome analysis of ancient Hungarian and two modern Hungarian-speaking populations from the Carpathian Basin. *Ann Hum Genet* 72 (Pt 4):519-534. doi:10.1111/j.1469-1809.2008.00440.x [pii]
147. Zerjal T, Dashnyam B, Pandya A, Kayser M, Roewer L, Santos FR, Schiefenhover W, Fretwell N, Jobling MA, Harihara S, Shimizu K, Semjiddmaa D, Sajantila A, Salo P, Crawford MH, Ginter EK, Evgrafov OV, Tyler-Smith C (1997) Genetic relationships of Asians and Northern Europeans, revealed by Y-chromosomal DNA analysis. *Am J Hum Genet* 60 (5):1174-1183
148. Tambets K, Rootsi S, Kivisild T, Help H, Serk P, Loogvali EL, Tolk HV, Reidla M, Metspalu E, Pliss L, Balanovsky O, Pshenichnov A, Balanovska E, Gubina M, Zhadanov S, Osipova L, Damba L, Voevoda M, Kutuev I, Bermisheva M, Khusnutdinova E, Gusar V, Grechanina E, Parik J, Pennarun E, Richard C, Chaventre A, Moisan JP, Barac L, Pericic M, Rudan P, Terzic R, Mikerezi I, Krumina A, Baumanis V, Koziel S, Rickards O, De Stefano GF, Anagnou N, Pappa KI, Michalodimitrakis E, Ferak V, Furedi S, Komel R, Beckman L, Villems R (2004) The western and eastern roots of the Saami--the story of genetic "outliers" told by mitochondrial DNA and Y chromosomes. *Am J Hum Genet* 74 (4):661-682. doi:10.1086/383203 [pii]
S0002-9297(07)61892-8 [pii]
149. Sahi T, Isokoski M, Jussila J, Launiala K, Pyorala K (1973) Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* 2 (7833):823-826. doi:S0140-6736(73)90862-3 [pii]
150. Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P, Levitt MD (1997) Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 65 (5):1502-1506
151. Gudmand-Hoyer E, Skovbjerg H (1996) Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol Suppl* 216:111-121

152. Olds LC, Sibley E (2003) Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet* 12 (18):2333-2340. doi:10.1093/hmg/ddg244
ddg244 [pii]
153. Troelsen JT, Olsen J, Moller J, Sjostrom H (2003) An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology* 125 (6):1686-1694. doi:S0016508503015269 [pii]
154. Nagy D, Bogacsi-Szabo E, Varkonyi A, Csanyi B, Czibula A, Bede O, Tari B, Rasko I (2009) Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians. *Eur J Clin Nutr* 63 (7):909-912. doi:ejcn200874 [pii]
10.1038/ejcn.2008.74
155. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM (2009) Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet* 124 (6):579-591. doi:10.1007/s00439-008-0593-6
156. Kozlov AI, Balanovskaia EV, Nurbaev SD, Balanovskii OP (1998) [Genogeographic primary hypolactasia in the Old World populations]. *Genetika* 34 (4):551-561
157. Kalaydjieva L, Morar B, Chaix R, Tang H (2005) A newly discovered founder population: the Roma/Gypsies. *Bioessays* 27 (10):1084-1094. doi:10.1002/bies.20287
158. Malyarchuk BA, Grzybowski T, Derenko MV, Czarny J, Miscicka-Sliwka D (2006) Mitochondrial DNA diversity in the Polish Roma. *Ann Hum Genet* 70 (Pt 2):195-206. doi:AHG222 [pii]
10.1111/j.1529-8817.2005.00222.x
159. Mendizabal I, Valente C, Gusmao A, Alves C, Gomes V, Goios A, Parson W, Calafell F, Alvarez L, Amorim A, Gusmao L, Comas D, Prata MJ (2011) Reconstructing the Indian origin and dispersal of the European Roma: a maternal genetic perspective. *PLoS One* 6 (1):e15988. doi:10.1371/journal.pone.0015988
160. Moorjani P, Patterson N, Loh PR, Lipson M, Kisfali P, Melegh BI, Bonin M, Kadasi L, Riess O, Berger B, Reich D, Melegh B (2013) Reconstructing Roma history from genome-wide data. *PLoS One* 8 (3):e58633. doi:10.1371/journal.pone.0058633
PONE-D-12-34280 [pii]
161. Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guergueltcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R, Kucinskas V, Kalaydjieva L (2004) Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet* 75 (4):596-609. doi:10.1086/424759
S0002-9297(07)62711-6 [pii]
162. Gresham D, Morar B, Underhill PA, Passarino G, Lin AA, Wise C, Angelicheva D, Calafell F, Oefner PJ, Shen P, Tournev I, de Pablo R, Kucinskas V, Perez-Lezaun A, Marushiakova E, Popov V, Kalaydjieva L (2001) Origins and divergence of the Roma (gypsies). *Am J Hum Genet* 69 (6):1314-1331. doi:S0002-9297(07)61261-0 [pii]
10.1086/324681
163. Kemény I Ethnographic and anthropological research on Roma
http://www.kemenyistvan.hu/images/pdf/A%20ciganyysag%20etnografiai%20%E9s%20antropol%C3%B3giai%20kutatasai%20_ANGOL.pdf.
164. Szuhay P THE SELF-DEFINITIONS OF ROMA ETHNIC GROUPS AND THEIR PERCEPTIONS OF OTHER ROMA GROUPS.
<http://www.kisebbsegkutato.tk.mta.hu/uploads/files/archive/313.pdf>.
165. Melo MS, Balanco L, Branco CC, Mota-Vieira L (2015) Genetic variation in key genes associated with statin therapy in the Azores Islands (Portugal) healthy population. *Ann Hum Biol* 42 (3):283-289. doi:10.3109/03014460.2014.955056
166. Hubacek JA, Dlouha D, Adamkova V, Zlatohlavek L, Viklicky O, Hrubá P, Ceska R, Vrablik M (2015) SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population. *Med Sci Monit* 21:1454-1459. doi:893007 [pii]
10.12659/MSM.893007

167. Hardy GH (1908) Mendelian Proportions in a Mixed Population. *Science* 28 (706):49-50. doi:28/706/49 [pii]
10.1126/science.28.706.49
168. Dendramis G (2011) [Interindividual differences in the response to statin therapy and gene polymorphisms related to myopathy during statin therapy]. *G Ital Cardiol (Rome)* 12 (3):182-185
169. Stephens M, Smith NJ, Donnelly P (2001) A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet* 68 (4):978-989. doi:S0002-9297(07)61424-4 [pii]
10.1086/319501
170. Pasanen MK, Backman JT, Neuvonen PJ, Niemi M (2006) Frequencies of single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide 1B1 SLCO1B1 gene in a Finnish population. *Eur J Clin Pharmacol* 62 (6):409-415. doi:10.1007/s00228-006-0123-1
171. Jindal C, Kumar S, Choudhari G, Goel H, Mittal B (2009) Organic anion transporter protein (OATP1B1) encoded by SLCO1B1 gene polymorphism (388A>G) & susceptibility in gallstone disease. *Indian J Med Res* 129 (2):170-175
172. Jada SR, Xiaochen S, Yan LY, Xiaoqiang X, Lal S, Zhou SF, Ooi LL, Chowbay B (2007) Pharmacogenetics of SLCO1B1: haplotypes, htSNPs and hepatic expression in three distinct Asian populations. *Eur J Clin Pharmacol* 63 (6):555-563. doi:10.1007/s00228-007-0285-5
173. Xu LY, He YJ, Zhang W, Deng S, Li Q, Zhang WX, Liu ZQ, Wang D, Huang YF, Zhou HH, Sun ZQ (2007) Organic anion transporting polypeptide-1B1 haplotypes in Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 28 (10):1693-1697. doi:10.1111/j.1745-7254.2007.00643.x
174. Santos PC, Gagliardi AC, Miname MH, Chacra AP, Santos RD, Krieger JE, Pereira AC (2012) SLCO1B1 haplotypes are not associated with atorvastatin-induced myalgia in Brazilian patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 68 (3):273-279. doi:10.1007/s00228-011-1125-1
175. Bouamar R, Hesselink DA, van Schaik RH, Weimar W, van der Heiden IP, de Fijter JW, Kuypers DR, van Gelder T (2012) Mycophenolic acid-related diarrhea is not associated with polymorphisms in SLCO1B nor with ABCB1 in renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 22 (6):399-407. doi:10.1097/FPC.0b013e32834a8650
176. Yamada A, Maeda K, Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Sugiyama Y (2014) Kinetic Interpretation of the Importance of OATP1B3 and MRP2 in Docetaxel-Induced Hematopoietic Toxicity. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 3:e126. doi:psp201423 [pii]
10.1038/psp.2014.23

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézetében végeztem, a Multidiszciplináris Orvostudományok keretén belül, Humán molekuláris genetika témában. Így elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Melegh Béla Professor Úrnak, aki lehetővé tette, hogy részt vegyek a kutatásban, szakmai tevékenységemet mindvégig figyelemmel kísérte, kutató munkámat hasznos meglátásaival irányította és segítette. Szakmai útmutatásával valósulhatott meg, hogy a vizsgálatokat elvégezzük és a disszertációm alapjául szolgáló közleményeim nemzetközi folyóiratokban megjelenhessenek.

Hálámat szeretném kifejezni Dr. Tóth Kálmán Professor Úrnak, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. számú Belgyógyászati Klinika igazgatójának szakmai segítségnyújtásáért, támogatásáért.

Hálás köszönettel tartozom az Orvosi Genetikai Intézet összes dolgozójának, legfőképpen Szalai Renátának, Dr. Berenténé Dr. Bene Juditnak, Dr. Kövesdi Erzsébetnek és Mátyás Petrának a rengeteg szakmai segítségért, amit nyújtottak, valamint az Intézet összes asszisztensnőjének, akik a vizsgálatok elvégzésében segítettek.

Továbbá köszönöm a hazai együttműködő kollégák, kolléganők segítségét, akik közreműködtek a minták gyűjtésével.