

Válasz Dr. Széll Márta, az MTA doktora, egyetemi tanár opponensi bírálatára

Köszönöm szépen disszertációm részletes és segítő szándékú bírálatát, nagyon örülök kedvező véleményének és annak, hogy azt vitára tűzésre alkalmasnak tartja és elfogadásra javasolja.

Kérdéseire, észrevételeire az alábbiakban igyekszem kérésének megfelelően tömören, a bírálat szerkezetéhez igazodva, pontokban válaszolni:

Általános megjegyzések.

Nagyon köszönöm, hogy Professzor Asszony elismerően nyilatkozik a témaválasztásról, általánosságban a doktori műről és munkásságomról. A disszertáció címében valóban szerencsésebb lett volna „Génexpressziók...” helyett a „Génexpressziós mintázatok...” kifejezést használni.

A bevezetéssel kapcsolatos észrevételek:

1. *„...az emlődaganatok esetében az incidencia és a mortalitás között nagyon nagy a különbség. A Jelölt megítélése, ill. epidemiológiai adatok szerint ez melyik tényezőnek tudható be elsősorban: a szűrések miatti korai stádiumú daganatészlelésnek és az azt követő sebészi beavatkozásnak, vagy az elmúlt években a terápiás eljárások terén tapasztalható nagyléptékű fejlődésnek?”*

Természetesen mind a terápia fejlődésének, mind a szűrések kapcsán történő koraibb felismerésnek is szerepe van a relatíve jó túlélésekben, de egyelőre még úgy gondolom, hogy a fő tényező a hatékony terápia. Ezt illusztrálja Boncz és munkatársai közleménye, amelyben a szervezett lakossági emlőszűrési programot elemzik (Boncz, 2013). Az utolsó elemzett évben, 2007-ben a mammográfiával azonosított és műtetre került betegek közül 550-nek volt rosszindulatú daganata. Ugyanebben az évben a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 6593 új emlőrákos beteget regisztráltak. Sajnos tehát az emlőrákos betegeknek még mindig viszonylag kisebb részét azonosítják szűrővizsgálatokkal, de remélhetőleg ez az arány folyamatosan és jelentősen javul majd.

2. *„A 7. ábrán ötféle daganat hazai incidencia változását mutatja be, de az ábramagyarázatban csak hármat említ meg.”*

Elnézést kérek, amiért a 7. ábra magyarázatáról az Excelből való konverzió során a „Prosztata (C61)” és az „Emlő (C50)” feliratok eltűntek.

3. *„A 9. ábra esetében nem kap az olvasó kellő mértékű tájékoztatást sem a szövegben, sem az ábraalírásban arról, hogy a jobb oldalon található számsor pontosan mit jelent. ... a Jelölt megítélése, ill. epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint a rossz szociális-gazdasági státuszú rétegek esetében elsősorban a*

hajlamosító környezeti/életmódbeli tényezők vagy az egészségügyi ellátáshoz való nehezített hozzáférés a fontosabb tényező?”

A 9. ábránál úgy gondoltam, hogy az ábra címe tartalmazza a számsorok jelentését, és a standardizálási eljárás pontosabb leírását mellőztem, mivel az ábra az egyenlőtlenségeket enélkül is illusztrálja. Professzor Asszony kérdésére a tömörséget is szem előtt tartva nehéz lenne egyértelmű választ adni, figyelembe véve, hogy a különböző daganatok incidenciájának alakulásánál a gazdasági-szociális helyzet és más tényezők szerepe is eltérő, és rengeteg irodalmi adat ismeretes, amelyek az egyik vagy a másik oldal szerepét hangsúlyozzák. Az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés jelentőség úgyszintén eltérő, például a szűrhető és nem szűrhető daganatok vonatkozásában. Mindkét tényezőcsoport fontos szerepet játszik a szegények közti magasabb daganatos halálozás kialakulásában, de én magam, prevencióban/prevencióért dolgozóként összességében a környezeti/életmódi tényezők elsődlegességében hiszek.

4. *„A 12. oldal első bekezdésében leírtakat nem találtam indokoltnak: elsősorban Prof. Dr. Melegh Béla és Dr. Karcagi Veronika munkájának köszönhetően sokat tudunk a hazai roma lakosság körében diagnosztizált ritka monogén betegségekről, de ez nem képezi tárgyát ennek a dolgozatnak.”*
Opponens Asszony megjegyzésével természetesen egyetérték.
5. *„A 15. oldal utolsó mondatának megfogalmazását (...nem százszázalékosan egyértelmű eredményekkel.) egy kicsit köznyelvinek találtam és hiányoltam a vonatkozó citációkat.”*
Ez valóban kissé pongyola megfogalmazás. Az irodalmi hivatkozásokat csatoltan pótolom (Chen, 2007; Yao, 2010; Sergeantanis, 2010; Jin, 2011; Guo, 2012; Han, 2012; Zheng, 2012), illetve kiegészítem még a disszertáció beadása után megjelent két releváns publikációval (Qin, 2014; He, 2014).
6. *„A 16. oldalon említi a Jelölt a CYP1A1 és CYP1A2 gén közös 5' nem transzlálódó régióját ill. a többi génszakasz nagyfokú homológiáját. Ebből adódik, hogy feltehetően génduplikációval jöhetett létre a két gén. Ismert-e az irodalomból, hogy ez a génduplikáció az evolúció során mikor következett be?”*
Professzor Asszony feltevésének megfelelően, a CYP1A2 a valamivel „idősebb” CYP1A1 gén duplikációjával jöhetett létre, mintegy 420 millió évvel ezelőtt (Nelson, 1996; Jorge-Nebert, 2010).
7. *„A 17. oldalon a Jelölt azt írja, hogy a CYP2E1 gén intronikus polimorfizmusainak jelentőségét nehéz értelmezni. Nem lehet, hogy a splicing szabályozásában vesznek részt?”*
Természetesen logikus a feltételezés, hogy ennek a polimorfizmusnak esetleg a splicing szabályozásában van szerepe. Bauer és mtsai azonban tanulmányozták az alternatív splicing jelenségét humán CYP2E1 mRNS-ek vonatkozásában (Bauer, 2005), találtak is több különböző mRNS transzkriptumot, de nem találtak összefüggést a splicing és az említett polimorfizmus között.
8. *„A 20. oldalon a Jelölt említi, hogy lehetnek olyan GST proteinek is, amelyek nem rendelkeznek enzimaktivitással, hanem strukturális fehérjeként funkcionálnak. Itt hiányoltam a citációt. Nagy hangsúlyt kap, hogy a GST fehérjék a környezeti szennyezés, dohányzás által szervezetünkbe juttatott aromás szénhidrogének ártalmatlanítását végzik. Ezen szennyező anyagok megjelenése előtt mi volt a szerepe ezeknek a fehérjéknek, melyek a természetes szubsztrátjai?”*

A GST szupercsaláddal kapcsolatos összefoglaló irodalmat mellékelem (Tew, 1993). Napjaink jellegzetes szennyező anyagának megjelenése előtt a GST-enzimek természetes szubsztrátjai feltehetően azok az oxidatív folyamatokból származó vegyületek voltak (pl. epoxidok, orto-kinonok), amelyek részben a táplálkozási eredetű expozíciók hatására, részben pedig a normális sejtműködés során keletkeztek (Ames, 1983; Mannervik, 1986; Tew, 1993).

9. *„Ugyanezen az oldalon nem tartom kellően informatívnak a 11. ábrát. Mi volt a forrás, mit jelent az „ND” jelölés a kappa osztálynál, mint jelent az „allélok” az utolsó sorban?”*

Az ábra Strange és mtsai Mutation Research-ben megjelent közleményéből származik (Strange, 2001). A kappa osztálynál az ND (not determined) az eredeti ábrában arra utalt, hogy a publikáció időpontjában még nem határozták meg a lokalizációt, azt majd csak később azonosították (Morel, 2004). Az „allélok” az utolsó sorban azt jelenti, hogy találtak-e allépolimorfizmust az adott osztály valamely tagjára vonatkozóan.

10. *„23. oldal: Magam is szembesültem többször azzal, hogy egyes irodalmi források kettő, mások pedig három csoportot képeznek a populációkban az acetilátor státusz szerint. Jelölt megítélése szerint nem lehetséges, hogy bizonyos populációkban kettő, másokban három csoport különíthető el?”*

A különböző populációk valóban jelentősen eltérő allélgyakoriságokat mutatnak. Kaukázusi populációkban például jóval magasabb a lassú acetilálók aránya, ázsiai népekségekben pedig viszonylag alacsony (Sabbagh, 2011; Di Pietro, 2012;). Mivel az intermedier acetilálók egy lassú és egy rapid allélt hordoznak, ezért ilyen csoportot elvileg mégis bármelyik populációban elkülöníthetünk. Az egyes szerzők által alkalmazott dichotom felosztásnak talán a legfőbb oka, hogy funkcionálisan az intermedier acetilálók a rapid acetilálókhoz állnak közelebb (Sabbagh, 2011; Di Pietro, 2012), így az összevonással túl nagy hibát nem követünk el, az elemzést viszont megkönnyíti.

11. *„A 23. oldalon az utolsó bekezdésben hiányoltam a NATP pszeudogénre vonatkozó citációt. Mi volt a forrás a mikroRNS szabályozásban betöltött funkciójával kapcsolatosan?”*

A Professzor Asszony által kért referenciák az alábbiak: A NATP pszeudogénre: Patin, 2006; a pszeudogének mikroRNS-kötő és ezáltal szabályozó funkciójára: Swami, 2010; Poliseño, 2010.

12. *„29-31. oldal: A p53 fehérje degradációjával kapcsolatosan egyre több információnk van a COP1, az MDM2 és a Pirh2 fehérjékről, amelyek a p53 ubikvitinációját végzik. A Jelöltnek van-e tudomása olyan p53 mutációról, amely „megakadályozza” hogy ezen fehérjék ubikvitinálják, és ily módon stabilizálja a p53 fehérjét?”*

Több közlemény is említi a p53 mutációk ubikvitinációs mechanizmusokon keresztül a p53 proteinre kifejtett stabilizáló hatását (Blagosklonny, 2000; Yang, 2004). Egyes p53 mutációk például gátolták a p53-MDM2 (Lukaschuk, 2007) kölcsönhatást, ami az MDM2 általi ubikvitinációt gátolta. MIndazonáltal a p53 stabilizációja ubikvitin-független mechanizmusokkal is történhet (Blagosklonny, 2000; Asher, 2003).

Az „Anyag és módszer” fejezettel kapcsolatos észrevételek:

1. „A 43. oldalon a CYP1A1 polimorfizmus vizsgálat leírásánál a Jelölt úgy hivatkozik a p53 polimorfizmus vizsgálatára, mintha az már korábban részletezésre került volna, holott arra 4 oldallal később, a 47. oldalon kerít sort.”

Valóban, a helyes az lett volna, ha a p53 polimorfizmus leírását a CYP1A1 leírása elé teszem.

2. „A primereket a leírás szerint nagy koncentráció különbséggel használta a Jelölt az egyes PCR reakciók során. ... Minek volt ez köszönhető? Nagyon különbözött a reakciók hatásfoka?”

A primerek koncentrációján a genotipizálás során végzett PCR-eknél általában nem változtattam, hanem a forrásként használt közlemények leírása alapján végeztük el azokat, és ha megbízhatóan működtek, nem törekedtem a paraméterek további optimalizálására vagy egységesítésre.

3. „Szinte minden reakció detektálásánál részletezte a Jelölt, hogy hogyan történt a végtermékek detektálása, a HPV PCR-ok esetében ez elmaradt.”

A HPV-PCR-nél is 2%-os agaróz gélen történt a detektálás.

4. „Az 50. oldalon leírja a Jelölt, hogy fej-nyaki daganatos betegek 116 fős csoportjából 2 év elteltével mindössze 18 beteggel sikerült folytatni a génexpressziós vizsgálatokat. Mi volt az elsődleges oka annak, hogy csak ilyen kisszámú beteggel tudták folytatni a vizsgálatokat?”

A betegek egy része sajnos elhunyt, más csoportjukat illetően pedig meglehetősen rossz volt a compliance, azaz sokan közülük még a kontroll-vizsgálatokon sem vettek részt, a kutatásba való bevonásuk pedig komoly nehézségekbe ütközött. E daganatok etiológiájában az alkoholfogyasztás és az igen erős dohányzás kiemelkedő szerepet játszik, így a betegek együttműködése az átlagnál alacsonyabb.

Az „Eredmények” fejezettel kapcsolatos észrevételek:

1. „Az állatkísérletek génexpressziós vizsgálatait szemléltető grafikonokon nem került feltüntetésre az Y tengelyen, hogy milyen egységekben adja meg a Jelölt a génexpressziós változásokat.”

A génexpressziók vizsgálata során a slot-blot hibridizáció szokásos protokollját alkalmaztuk. A vizsgált gének (p53, Ha-ras, c-myc) kemilumineszcensen jelölt próbáival hibridizáltuk a membránokat (melyekhez az izolált RNS-t kötöttük), majd ezután a pozitív kontrollként alkalmazott β -aktin génnel történt rehibridizáció. A vizsgált gének expresszióit a β -aktin-expresszió százalékában adtuk meg.

2. „A 17-23. ábrákon az egyes szervekben a kezelésekre bekövetkező időbeli változásokat is bemutatja a Jelölt, szerencsésebbnek tartottam volna ezeket a változásokat vonalas ábrázolással szemléltetni, az oszlopdigramok erre – véleményem szerint - kevésbé alkalmasak.”

A több időpontot magukba foglaló változások ábrázolására valóban vonaldiagramot kellett volna használni. Mentségemre legyen mondva, hogy megpróbálkoztam vele, de úgy láttam, hogy a 12 vonal

egy ábrán nehezen áttekinthető, viszont tovább bontani sem mertem az ábrákat, így maradtam végül a jelenlegi formátum mellett.

3. *„62. oldal: Az alfejezet címeként jobban hangzott volna „Génexpressziós változások humán vizsgálatokban”*

Köszönöm az észrevételt, az Opponens Asszony által javasolt alfejezetcím valóban frappánsabb.

4. *A humán génexpressziós vizsgálatok eredményeit bemutató grafikonokkal kapcsolatosan Professzor Asszony az 1. kérdéshez hasonlóan az Y tengelyre, illetve a százalékos értékek jelentésére kérdez.*

A kérdést lényegében az 1. kérdésnél leírtak válaszolják meg, hiszen az állatkísérletek és a humán vizsgálatok között nem volt különbség a génexpressziók detektálásánál. A kontroll százalékok tehát ugyanúgy β -aktin %-ot jelentenek, mint a betegek értékei.

5. *„... a 26. és 27. ábrák aláírása szerint genotípusok eloszlását szemlélteti, ugyanakkor a szövegben allélgyakoriságokat említ. Ha genotípusokat szeretett volna szemléltetni a Jelölt, akkor hol jelenik meg a szövegben is említett Val-homozigóta genotípus a grafikonon? Nekem az a meglátásom, hogy a Jelölt igazán allélgyakoriságokat ábrázolt, akkor viszont az ábra aláírásban, ill. a grafikon alá beszúrt kis táblázatban hibás a „genotípus eloszlás” kifejezés és az Ile/Ile és Ile/Val genotípusok feltüntetése.”*

A 26-27. ábrákkal kapcsolatban egy, az eredeti közleményben szereplő fontos mondat kimaradt a szöveges magyarázatból: Val/Val homozigóta résztvevő mindössze egyetlen egy volt (a beteg-csoportban), ezért ezt a genotípust a heterozigótákkal összevonva ábrázoltam és a statisztikai elemzésnél is együtt kezeltem. Az ábrákon tehát genotípusokat ábrázoltam, az ábraaláírás helyes, sajnos viszont az ábrát megelőző bekezdésben a tumoros alcsoportokra bontásnál „allélgyakoriság” szerepel a „genotípus” helyett. Az elemzést egyébként a genotípusokra és az allélgyakoriságokra vonatkozóan is elvégeztem, de végül úgy döntöttem, hogy a genotípusok szerinti megoszlásokat (és csak azokat) tüntetem fel a disszertációban. Az allélgyakoriságokon alapuló összehasonlítások eredménye nem hozott semmi újat, ezért megadásukat feleslegesnek ítéltam, ráadásul a hasonló közlemények többségében szintén a genotípusok megoszlását adják meg.

6. *„A 28. és 29. ábrákon a szöveg, az ábraaláírás és az ábrázolt genotípus eloszlások egymással összhangban vannak, amikor a Jelölt az UGT1A1 genotípusok eloszlását mutatja be a daganatos betegekben és a kontroll csoportban.”*

Igen, a 28-29. ábrákon is a genotípusok eloszlását ábrázolom.

7. *„A „high risk” angol kifejezés helyett szerintem bátran lehetett volna használni a „magas kockázatú” ill. „kettős magas kockázatú” kifejezéseket (66-68. oldal).”*

Köszönöm és elfogadom Professzor Asszony kritikáját a „high-risk” helyett a magyar kifejezések használatát illetően.

8. *„A Jelölt a 67-68. oldalakon Kaplan-Meier féle túlélési görbéken szemlélteti az egyes genotípusok túlélését. Sem az „Anyag és módszer”, sem az „Eredmények” részben nem találtam arra utalást, hogy mennyire volt egységes ezeknek a pécsi betegeknek az onkoterápiai kezelése. Ugyanez vonatkozik a*

későbbiekben bemutatott szombathelyi fej-nyak daganatos ill. kolorektális daganatos betegcsoportra is. Erre vonatkozóan a Megbeszélés részben sem találtam további információt...

Sajnos valóban nem említettem a kezelések egységességének kérdését. Túl azon, hogy minden beteg valamilyen szempontból sajátos, a Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikán (az Onkoterápiás Intézettel együttműködve), illetve a másik vizsgálatot illetően a Szombathelyi Markusovszky Kórház Onkoradiológiai osztályán egységes elvek alapján kezelték a betegeket, amit az érintett betegek dokumentációjának áttekintése megerősített. Hiba volt, hogy ezt nem írtam le egyértelműen, mert így az olvasóban hiányérzet vagy kétely ébredhetett.

9. *„A Jelölt a 69-73. oldalon egy rendkívül gondosan megtervezett, végrehajtott gén-környezeti kölcsönhatás vizsgálat eredményeit mutatja be, amellyel igazolja a pre-miR-146 rs2910164 polimorfizmus kockázatemelő hatását. A beteg és kontroll csoportok illesztése, az alcsoportok kialakítása (stratifikálás), a kapott eredmények analízise és értelmezése példaértékű.”*

Nagyon köszönöm Opponens Asszony dicsérő szavait, örülök, hogy a vizsgálatot rendkívül gondosan megtervezettnek, az illesztést, stratifikálást és az analízist pedig példaértékűnek tartja.

10. *„A 74. a 81. és a 94. oldalon bemutatott VI. VII. és VIII. táblázatok esetében ismét ellentmondás van a szöveg (allélgyakoriságok), táblázat aláírása (allélmegoszlások) és a táblázatban valóban bemutatott adatok (genotípusok) között.”*

Amint az 5. kérdésre adott válasznál kifejtettem, allélgyakoriság-alapú számításokat is végeztem, és így sajnos néhány helyen valóban az eredmények bemutatására végül egységesen alkalmazott „genotípus” helyett tévesen „allélgyakoriság” szó szerepel, ahogy azt Opponens Asszony észrevételezte.

11. *„Az allélpolimorfizmus vizsgálatok eredményeit bemutató alfejezetek címeit furcsállottam...”*

Az alfejezetek címére vonatkozóan az Opponens Asszony által javasolt változatok valóban szabatosabbak lettek volna.

12. *„Nagyon tetszett a 92. és 93. oldalon bemutatott elemzés a magas kockázatú allélek együttes előfordulására vonatkozóan: szépen kirajzolódik az a tankönyvi szemléltetés, amellyel a hallgatóknak a „threshold” elméletet bemutatjuk a multifaktoriálisan öröklődő betegségekre való hajlam kialakításával kapcsolatosan. Ugyancsak kiválóan találtam a 95. oldalon a XII. táblázatban bemutatott gén-gén kölcsönhatási vizsgálat eredményeit, amely ismét jól szemlélteti a gyakori betegségek poligénes hajlamosító hátterének kialakulását.”*

Köszönöm az elismerő szavakat a magas kockázatú allélek együttes előfordulását, illetve gén-gén kölcsönhatásokat bemutató elemzéseket illetően. Ennek különösen azért örülök, mert úgy érzem, hogy a genetikai tényezőkkel kapcsolatban a „személyre szabott prevenció” egyelőre messze nem tart még ott, ahol a „személyre szabott terápia”. Véleményem szerint a számos magas rizikójú allélt egyidejűleg hordozó személyek kockázata már olyan mértékben magasabb lehet az átlagnál, hogy az ő számukra majd kidolgozandó személyre szabott prevenciók stratégiák fontos mérföldkövet jelenthetnek e területen.

13. *„Szingén a legnagyobb elismeréssel kell szólni arról a rendkívül körütekintő betegbevonásról, a kontroll csoport illesztéséről, az adatok értékeléséről és értelmezéséről, amelyet a cervixrákra hajlamósító polimorfizmus vizsgálátok kapcsán bemutatott a Jelölt.”*

Köszönöm a vizsgálat e részéről írott nagyon pozitív értékelést.

A „Megbeszélés” fejezettel kapcsolatos észrevételek:

1-2.

Nagyon örülök, hogy Opponens Asszony ilyen jó véleménynel volt a génexpressziós vizsgálatok diszkussziójáról.

3. *„... a Jelölt témaválasztása abszolút indokolt. Ezt az is nagyon jól mutatja, hogy a saját eredményeit igen sok, egyéb populációkban végzett vizsgálatok eredményeivel, valamint egyes polimorfizmusok esetében meta-analízisek eredményével is össze tudta vetni. A diszkusszió (és az egész dolgozat) nagy erősségének tartom a kapott eredmények rendkívül gondos, minden aspektusra kiterjedő megbeszélését. A Megbeszélésben ugyanakkor nekem úgy tűnt, hogy a Jelölt elsősorban az irodalomban fellelhető eset-kontroll tanulmányokkal és ezek meta-analízisével vetette össze saját eredményeit. Van-e tudomása olyan GWAS vizsgálati eredményről, amely a dolgozat tárgyát képező daganatos betegségek hajlamósító genetikai faktoraként azonosította az általa vizsgált géneket, ill. azok polimorfizmusait?”*

A dicsérő szavakat itt is nagyon köszönöm. Ahogy Professzor Asszony is írja, valóban elsősorban azokkal a vizsgálatokkal vettem össze saját eredményeinket, amelyek hasonló jellegűek voltak. Mind fej-nyaki, mind kolorektális daganatok vonatkozásában végeztek teljes genom asszociációs vizsgálatokat (pl. McKay, 2011, Bhatnagar, 2012; Tomlinson, 2008; Zhang, 2014), sőt már meta-analízisek is születtek e tárgyban (Peters, 2012; Whiffin, 2014). Mindazonáltal tudomásom szerint az általam is vizsgált polimorfizmusok nem szerepelnek az ezekben a vizsgálatokban hajlamósító faktorként azonosított tényezők között. Ez összhangban van Chang és mtsai elemzésével, akik összevetették a daganatokkal kapcsolatos GWAS és kandidáns gén megközelítésű vizsgálatokat (Chang, 2014). Úgy találták, hogy a két megközelítéssel összesen azonosított 577 genetikai tényező közül mindössze 41 (7,4%) mutatott átfedést, és ezért felhívták a figyelmet arra, hogy a két stratégia jelenleg egymást kiegészítve lehet igazán hatékony.

4. *„Szeretném felhívni a Jelölt figyelmét egy Szicíliában zajló kapcsolódó munkára, amelyben Antonella Agodi Professzor Asszony és munkatársai a cervix carcinoma-ra hajlamósító genetikai faktorokat vizsgálják, ők elsősorban a methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polimorfizmusára ill. a mediterrán diéta kapcsolatára fókuszálnak.”*

Köszönöm, hogy felhívta figyelmemet Agodi Professzor Asszony munkásságára, annál is inkább, mert az utóbbi időben magam is gondolkodtam az említett MTHFR polimorfizmus és a táplálkozás kölcsönhatásáról, de gondolataim nem terjedtek túl a koszorúér-betegség kockázatánál.

Külön köszönöm, hogy Professzor Asszony bírálata végén olyan aktualitásra is kitért, mint a 23andme cég tevékenységének felfüggesztése. Ezt az ügyet nagy érdeklődéssel követtem, és annyit szeretnék megjegyezni, hogy a genotipizálás és genetikai adatok szolgáltatása (valamint a származásra vonatkozó értelmezés) jelenleg elérhető náluk, viszont ezen adatoknak az egészségre vonatkozó értelmezése és ilyen jelentés készítése tilos. Ezzel persze valóban a tevékenység fő csapásirányát korlátozta az FDA, hiszen az értelmezés nélkül a potenciális vásárlók nem tudnak mit kezdeni a nyers adatokkal.

Végül ismét hálásan köszönöm az alapos és részletes bírálatot, a kritikai megjegyzéseket, az elismerő szavakat, a disszertáció erősségeinek méltatását, és természetesen azt, hogy Professzor Asszony javasolta az MTA doktori fokozat odaítélését.

dr. Kiss István

Pécs, 2014. május 19.

Ames, B. N. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science*. 1983; 221, 1256–1264.

Asher G, Lotem J, Tsvetkov P, Reiss V, Sachs L, Shaul Y. p53 hot-spot mutants are resistant to ubiquitin-independent degradation by increased binding to NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15065-70.

Audrey Sabbagh, Pierre Darlu, Brigitte Crouau-Roy, Estella S. Poloni Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey. *PLoS ONE* 6(4): e18507. 2011.

Bauer M, Herbarth O, Aust G, Graebisch C. Molecular cloning and expression of novel alternatively spliced cytochrome P450 2E1 mRNAs in humans. *Mol Cell Biochem*. 2005; 280(1-2):201-7.

Bhatnagar R, Dabholkar J, Saranath D. Genome-wide disease association study in chewing tobacco associated oral cancers. *Oral Oncol*. 2012;48(9):831-5.

Blagosklonny MV. p53 from complexity to simplicity: mutant p53 stabilization, gain-of-function, and dominant-negative effect. *The FASEB Journal* 2000;(14):13 1901-1907.

Boncz I, Döbrössy L, Péntek Z, Kovács A, Budai A, Vajda R, Sebestyén A: A szervezett emlőszűrési program harmadik (2006–2007) szűrési ciklusának részvételi arányai. *Magyar Onkológia* 57:140–146, 2013.

Chang CQ, Yesupriya A, Rowell JL, Pimentel CB, Clyne M, et al. A systematic review of cancer GWAS and candidate gene meta-analyses reveals limited overlap but similar effect sizes. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(3):402-8.

Chen C, Huang Y, Li Y, Mao Y, Xie Y. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) T3801C and A2455G polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2007;52(5):423-35.

Di Pietro G, Gadelha SR, Bispo Sousa SM, Santana de Melo PR, Santos FR. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open Journal of Genetics*. 2012; (2) 221-235.

Doll MA, Zang Y, Moeller T and Hein DW. Codominant Expression of N-Acetylation and O-Acetylation Activities Catalyzed by N-Acetyltransferase 2 in Human Hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 334(2) 540-544.

Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Liu M, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(4):297-306.

Guo R, Guo X. Quantitative assessment of the associations between CYP1A1 polymorphisms and gastric cancer risk. *Tumour Biol*. 2012; 33(4):1125-32.

Han F, Wang X, Wang X, Luo Y, Li W. Meta-analysis of the association of CYP1A1 polymorphisms with gastric cancer susceptibility and interaction with tobacco smoking. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(8):8335-44.

He XF, Wei W, Liu ZZ, Shen XL, Yang XB, Wang SL, Xie DL. Association between the CYP1A1 T3801C polymorphism and risk of cancer: evidence from 268 case-control studies. *Gene*. 2014; 534(2):324-44.

Jin JQ, Hu YY, Niu YM, Yang GL, Wu YY, Leng WD, Xia LY. CYP1A1 Ile462Val polymorphism contributes to colorectal cancer risk: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(2):260-6.

Jorge-Nebert LF, Jiang Z, Chakraborty R, Watson J, Jin L, McGarvey ST, et al. Analysis of human CYP1A1 and CYP1A2 genes and their shared bidirectional promoter in eight world populations. *Hum Mutat*. 2010; 31(1):27-40.

- Kenneth D. Tew, Cecil B. Pickett, Timothy J. Mantle, Bengt Mannervik. Structure and Function of Glutathione S-Transferases. CRC Press, 1993. ISBN: 0849345820.
- Liu G, Ghadirian P, Vesprini D, Hamel N, Paradis AJ, Lal G, et al. Polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2000; 82(10):1646-9.
- Lukashchuk N, Vousden KH. Ubiquitination and degradation of mutant p53. *Mol Cell Biol*. 2007;27(23):8284-95.
- Mannervik, B. Glutathione and the evolution of enzymes for detoxication of products of oxygen metabolism. *Chem. Scripta*. 1986; 26B, 281–284.
- McKay JD, Truong T, Gaborieau V, Chabrier A, Chuang S-C, Byrnes G, et al. A Genome-Wide Association Study of Upper Aerodigestive Tract Cancers Conducted within the INHANCE Consortium. 2011 7 (3): e1001333
- Meera Swami. Small RNAs: Pseudogenes act as microRNA decoys. *Nature Reviews Genetics* 2010;11, 530–531.
- Milne RL, Greenhalf W, Murta-Nascimento C, Real FX, Malats N. The inherited genetic component of sporadic pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2009;9(3):206-14.
- Morel F, Rauch C, Petit E, Piton A, Theret N, Coles B and Guillouzo A. Gene and Protein Characterization of the Human Glutathione S-Transferase Kappa and Evidence for a Peroxisomal Localization. *J. Biol Chem*. 2004; (279) 16246-16253.
- Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):1-42.
- Patin E, Barreiro LB, Sabeti PC, Austerlitz F, Luca F, Sajantila A, et al. Deciphering the ancient and complex evolutionary history of human arylamine N-acetyltransferase genes. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):423-36.
- Peters U, Hutter CM, Hsu L, et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk. *Hum Genet*. 2012;131:217–234.
- Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 2010; 465: 1033-1038
- Qin J, Zhang JX, Li XP, Wu BQ, Chen GB, He XF. Association between the CYP1A1 A2455G polymorphism and risk of cancer: evidence from 272 case-control studies. *Tumour Biol*. 2014; 35(4):3363-76.
- Sergentanis TN, Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 122(2):459-69.
- Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutation Research*. 2001; (482) 21–26.
- Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet*. 2008;40:623–630.
- Whiffin N, Hosking FJ, Farrington SM, Palles C, Dobbins SE, Zgaga L, et al. Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Hum Mol Genet*. 2014 Apr 29. [Epub ahead of print]
- Yang Y, Li C-CH and Weissman AM. Regulating the p53 system through ubiquitination. *Oncogene*. 2004;23, 2096–2106.

Yao L, Yu X, Yu L. Lack of significant association between CYP1A1 T3801C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 25,087 subjects. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122(2):503-7.

Zhang B, Jia WH, Matsuda K, Kweon SS, Matsuo K, Xiang YB, et al. Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet.* Epub 2014 May 18.