

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A csökkent HDL-koleszterin szint magas
prevalenciájával összefüggő genetikai tényezők
alakulása a magyar általános és roma
populációkban: összehasonlító elemzés**

Pikó Péter

Témavezető: Prof. Dr. Ádány Róza



DEBRECENI EGYETEM
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

A csökkent HDL-koleszterin szint magas prevalenciájával összefüggő genetikai tényezők alakulása a magyar általános és roma populációkban: összehasonlító elemzés

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Pikó Péter okleveles biológus

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája
(Megelőző Orvostan és Népegészségtan programja programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora
tagok: Dr. Márk László, PhD
Dr. Seres Ildikó, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2021. február 17. 9:30 (online formátum)

Az értekezés bírálói:

Dr. Bereczki Zsuzsa, PhD
Prof. Dr. Kiss István, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora
tagok: Dr. Bereczki Zsuzsa, PhD
Prof. Dr. Kiss István, az MTA doktora
Dr. Márk László, PhD
Dr. Seres Ildikó, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2021. február 17. 11:30 (online formátum)

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben részt kíván venni, úgy jelezze az egdi@unideb.hu e-mail címre küldött üzenetben 2021. február 16. 14:00 óráig. A határidő lejárátát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

BEVEZETÉS

Az etnikummal kapcsolatos biológiai, környezeti, társadalmi és pszichológiai tulajdonságok tanulmányozása mindig is lényeges eleme volt a betegségek megelőzésével és célzott beavatkozásával kapcsolatos multidiszciplináris tudományos vizsgálatoknak, különös hangsúlyt fektetve azokra, amelyek az etnikai csoportok körében nagy gyakorisággal fordulnak elő.

Roma etnikum

A roma népesség, amely Európában a legnagyobb etnikai kisebbség, az etnikai alapú kutatások egyik fő témája. Becslések szerint 10-12 millió roma él szétszórva az európai kontinensen, főként Közép-, Kelet- és Dél-Európa országaiban (mint például: Bulgáriában, Magyarországon, Szlovákiában, Romániában és Észak-Macedóniában). A romák gyakran súlyosan hátrányos helyzetű régiókban, szegregált telepeken koncentrálódnak, amelyekre a legkedvezőtlenebb környezeti viszonyok jellemzők. A legutóbbi népszámlálás (2011) szerint Magyarországon a teljes népesség körülbelül 3,2%-a vallotta magát romának; becsült reprezentáltságuk azonban jóval magasabb, és eléri az ország teljes népességének mintegy 8,5%-át. Ez az eltérés abból fakad, hogy a széles körben elterjedt előítéletek miatt sok roma nem vallja be etnikai származását. Noha a roma népességről szóló tanulmányok számos kihívással néznek szembe mind az adatgyűjtés, mind a módszertan területén, a rendelkezésre álló adatok határozottan arra utalnak, hogy a roma lakosság egészségi állapota rosszabb, mint az általános

populációé, várható élettartamuk alacsonyabb és az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférésük akadályozott.

Lehetséges genetikai okok a kardiovaszkuláris betegségek hátterében a romák körében

A roma népesség kockázati profilját összehasonlító tanulmányok azt mutatják, hogy a roma népesség esetében lényegesen magasabb a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) rizikója, összehasonlítva a többségi lakosságával, függetlenül attól, hogy hol élnek. Bár néhány tanulmány vizsgálta a roma populációban a környezeti és életmódbeli tényezők lehetséges szerepét az egyes metabolikus tulajdonságokkal kapcsolatban, azonban olyan tanulmány nem született, amely vizsgálta volna genetikai tényezők hozzájárulását a CVD-k fokozott kockázatához.

Az alacsony plazma HDL-koleszterin szintet a koszorúér-betegség független rizikófaktoraként határozták meg az 1980-as években, és egyike a legfontosabb kockázati tényezőknek, amelyet a klinikusok használnak azóta is, hogy felmérjék a kardiovaszkuláris rizikó jelenlegi vagy jövőbeni jelenlétét (Framingham kockázati pontszám, SCORE). A HDL-C anyagcsere erősen genetikailag meghatározott, vizsgálatok igazolták, hogy a szérumkoncentráció egyéni változásai 40-60%-ban genetikai szinten szabályozott.

Kutatások megállapították, hogy a metabolikus szindróma és annak komponensei, különösen a csökkent HDL-C szint (normális értéke férfiaknál <1,03 mmol/l, nőknél <1,29 mmol/l) és/vagy célzott lipidkezelés

prevalenciája a magyar roma lakosság minden korcsoportjában szignifikánsan magasabb volt a magyar általános népességgel összevetve.

HDL-koleszterin

A HDL a lipoproteinek öt fő csoportjának egyike, főként több fehérjéből álló komplex részecskék, amelyek a lipidek (köztük koleszterint, foszfolipideket és triglicerideket) véráramban való szállításában vesz részt. A HDL főleg a májban és a vékonybélben termelődik, a máj a HDL ~70-80% -át választja ki a plazmában jelen lévő teljes HDL-C-ből.

Közismert tény, hogy a vér HDL-C szintje fordított összefüggést mutat a szív- és érrendszeri betegségek előfordulásával. A reverz koleszterin transzport mellett a HDL-nek más egészségügyi hatásai is vannak (antitrombotikus, gyulladáscsökkentő, antioxidáns és értágító hatású). Ezért a vérplazmában mérhető szintje átfogó indikátorként szolgál az egyénben számos nem fertőző betegség kockázatára.

A koleszterin-észter transzfer protein (CETP) elősegíti a koleszteril-észterek átjutását a HDL-C-ből (antiaterogén hatás) az apolipoprotein B-t tartalmazó lipoproteinekbe (proaterogén hatás), ideértve a nagyon alacsony sűrűségű lipoproteineket (VLDL), a közepes sűrűségű lipoproteineket (IDL) és az alacsony sűrűségű lipoproteineket (LDL). A CETP csökkent szintje megnövekedett HDL-C és csökkent LDL-C szinttel jár, amely egy tipikusan antiaterogén lipidprofil.

A máj lipáz a lipáz egy olyan formája, amelynek kettős funkciója van, mint triglicerid/foszfolipid hidroláz és ligandum faktor a receptor által közvetített lipoprotein felvételhez. A máj lipázt (vagy más néven lipáz C) a *LIPC* gén kódolja, és főleg hepatocitákban és endoteliális sejtekben expresszálódik.

Fontos szerepet játszik a vér triglicerid-hidrolízisében azáltal, hogy stabil IDL-, HDL- és LDL-szintet tart fenn. A máj lipáz és az ABCL1 fehérje szintén elősegíti a szabad zsírsavak átvitelét az artériák plakkjaiból a HDL-C-be.

Genetikai kockázati pontszám számítása

A genetikai variációk leírják az egyének között előforduló különbségeket. Egy pontos nukleotid-polimorfizmusnak (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) nevezzük, amikor a genom egy bizonyos pontján egy nukleotid eltér a referencia nukleotidtól. Az SNP-k a leggyakoribb genetikai variációk, amelyek az emberi genomban léteznek, és mindannyian legkevesebb 4-5 milliót hordozunk ezekből a variációkból, amelyek közül néhány valódi hatással van a különböző tulajdonságokra (lipid-anyagcserére, szénhidrát-anyagcserére, vérnyomásra, stb.), míg mások nem. Az ezekhez a tulajdonságokhoz kapcsolódó kockázati alléloknak csak csekély egyéni hatásuk van, a legtöbb genotípus relatív kockázata az 1,1–2,0 tartományba esik; következésképpen egyetlen SNP prediktív értéke általában nagyon alacsony.

A genetikai kockázati pontszám (súlyozatlan – GRS és súlyozott - wGRS) számítása nagyon hatékony módszer a kiválasztott SNP-k biológiai tulajdonságra gyakorolt kumulatív hatásának becslésére. Ezen számítások elvégzéséhez azonban a vizsgát populációtól függetlenül publikált, genom asszociációs vizsgálatokra van szükség, amelyek becsülik az SNP-k egyéni hatását. A GRS számos előnye mellett az egyik kritikus pont ellene, hogy az SNP-k hatását főként európai származású populációkon írták le, és fenn áll

a lehetőség, hogy nem alkalmazhatók nem-európai származású csoportokon végzett rizikóbecslésre, mint például a romák (ázsiai eredetük ismert).

Az európai populációkon leírt SNP-k alkalmazhatósága nem európai eredetű népességre

A lipid anyagcserével összefüggő SNP-k hatása kevésbé ismert nem európai származású populációkban. Az etnikai kisebbségekkel foglalkozó genetikai vizsgálatok többsége alulteljesít a viszonylag kis mintaszám eredményeként. Sőt, a legtöbb genotipizáló platformot úgy tervezték, hogy optimálisan lefedje az európai populációkban korábban azonosított genetikai variánsokat és csak fenntartásokkal alkalmazhatók nem-európai populációkon. Nem zárható ki, hogy az SNP-k HDL-C koncentrációra gyakorolt hatásána jelentősen eltér az Európán kívüli populációkban, összehasonlítva az európai eredetű populációkban azonosítottaktól.

A HDL-C szintre vonatkozó publikált GWAS tanulmányok (NHGRI-EBI katalógus) túlnyomó többségét európai származású populációkon írták le, a fennmaradó kis részét ázsiai vagy afrikai eredetűn, és jelenleg nem ismert romákon végzett tanulány.

A genetikai kockázati pontszám számításához mindenképpen átfogó kutatásra van szükség annak felderítésére, hogy a különböző populációkon leírt SNP-k hatása, alkalmazható-e olyan népességen, amely a forráspopulációtól eltérő származással bírnak. Továbbá ezen vizsgálatok bizonyítják, hogy a GWAS-ok által azonosított SNP-k egyszerűen (valós funkcióval nem bíró) tagSNP-k, vagy nagy valószínűséggel valódi funkcionális SNP-k.

Haplotípus elemzés

A haplotípusanalízis olyan allélok/SNP-k együttállásának vizsgálatára szolgál, amelyek ugyanazon géneken/kromoszómákon együtt öröklődnek és genetikai értelemben közel helyezkednek el egymáshoz. A haplotípus vizsgálat magában foglal egy azonosítási folyamatot, ahol a rekombinációs események különböző markerek között helyezkednek el. A wGRS vizsgálat során azon SNP-k közül, amelyek együtt öröklődnek, egy kerül kiválasztásra a multikollinearitás elkerülése érdekében. A haplotípuselemzés lehetőséget nyújt ezen SNP-k kombinált hatásának vizsgálatára a megfigyelt tulajdonságra, sőt, a GRS-számítás kiterjesztésének is tekinthető.

Célok

Vizsgálataink célja annak meghatározása volt, hogy a kedvezőtlen környezeti és életmódbeli tényezők (pl. egészségtelen táplálkozás, dohányzás, alkoholfogyasztás) hatásai mellett a genetikai faktorok hozzájárulnak-e a romák körében tapasztalt csökkent HDL-C szint magasabb előfordulási arányához.

Tanulmányunkban törekedtünk

1. Strukturált szakirodalmi kutatás lefolytatása azon polimorfizmusok azonosítására, amelyről feltételezhető, hogy hozzájárulnak az csökkent HDL-C szint előfordulásához/kialakulásához, és kiválasztani közül a legrelevánsabbakat a genotipizáláshoz a magyar általános és roma populációkban.

2. Annak meghatározása, hogy az európai származású népességeken alapú vizsgálatokban ismertetett SNP-k hatása alkalmazható-e az ázsiai származású roma népességen.
3. SNP-k roma populáción való alkalmazhatóságának igazolódása esetén, súlyozatlan és súlyozott genetikai kockázati pontszám számítása mindkét vizsgálati populációban. Biostatisztikai módszerekkel megvizsgálni, hogy a számított GRS-ek korrelálnak-e a HDL-C szinttel. Ha beigazolódik a GRS-ek és a HDL-C-szint közötti szignifikáns összefüggés, akkor lehetőség nyílik összehasonlítani a vizsgálati populációk genetikai terheltségét.
4. Haplotípusanalízis elvégzése az azonos génben lévő SNP-k együttes HDL-C szintre gyakorolt hatásának jellemzésére, valamint az SNP-k egyedi kombinációjának azonosítására a magyar általános és roma populációkban.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Mintapopulációk

A jelen tézisben leírt vizsgálatok random módon kiválasztott 757 északkelet-magyarországi szegregált telepi körülmények között élő roma, valamint 1783 magyar általános populációból származó személy bevonásával történt.

Szegregált telepeken élő roma populáció (HR)

A roma résztvevők mintáit két északkelet-magyarországi megyéből (Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg) gyűjtötték be, rétegzett többlépcsős mintavételi módszerrel. A romák szegregált telepeit a roma származású kérdezőbiztosok azonosították a Magyar Környezetvédelmi Minisztérium és

a Debreceni Egyetem projektje keretében. Az egyének etnikai hovatartozását önbevallással értékelték.

Ezen egészségi állapotfelmérés részeként kórtörténet valamint szocio-demográfiai jellemzőket (életkor, nem, családi állapot, végzettség, anyagi helyzet, háztartásban élők száma és foglalkoztatás) rögzítettek és fizikai vizsgálatokat végeztek (súly-, magasság-, derékbőség- és vérnyomásmérés) minden résztvevőn. A kórtörténeti információkat a háziorvos töltötte ki. Ez magában foglalta az ismert hipertónia, ismert szénhidrát-anyagcsere-rendellenesség, ismert lipid-anyagcserezavar, ismert elhízás és ismert metabolikus szindróma előfordulását. Valamint a kórházi vagy szakorvosi diagnózis alapján társult kórképeket a stroke, a perifériás érrendszeri megbetegedések, az akut miokardiális infarktus, az iszkémiás szívbetegségek, a szívelégtelenség, a diabéteszes nephropathia, az asztma, az AV blokk, a beteg sinus szindróma és a vesebetegség szempontjából. A vérnyomásméréseket ugyanazon a napon kétszer, standard higany vérnyomásmérővel végezték, legalább 3 perces időközönként. A két mérés átlagát használtuk az elemzéshez. Vértétel történt laboratóriumi célokra (többek között meghatározták a szérum triglicerid-, HDL-koleszterin-, glükózszintet) és genotípusvizsgálatokhoz.

Magyar általános mintapopuláció (HG)

A Magyar Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) 1998-ban hozták létre a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskolája és az Országos Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat. A HMAP fő célja a közegészségügyi szempontból fontos nem fertőző krónikus betegségek (pl.: lipid rendellenességek, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegségek, magas

vérnyomás, stroke, akut miokardiális infarktus, májcirrhosis és a vastagbél és a végbél valamint emlő, méhnyak és a légzőrendszer rosszindulatú daganatai) kialakulásának és előfordulásának figyelemmel kísérése.

A program kezdetén négy megyéből (Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megye) gyűjtöttek mintákat, amelyeket később további négy megyével (Komárom-Esztergom, Bács-Kiskun, Baranya és Heves megye) egészítettek ki. A mintagyűjtemény forráspopulációja 59 résztvevő háziorvosi praxisban a 20-69 éves magyar állampolgárok közül került kialakításra. A mintákat véletlenszerűen a vonzáskörzetben lakók dossziéiból választották ki. 2006 személy került bele a vizsgálatba, arányosan a területi eloszlásnak megfelelően, életkoruk és nemük szerintés rétegezve. Az így kapott mintapopuláció az életkor, a nem és a földrajzi megoszlás alapján reprezentatívnak tekinthető a magyar népesség számára.

A tanulmány a romákhoz hasonló módszertant követett: az egészségügyi vizsgálati felmérések során kórtörténeteket és szocio-demográfiai jellemzőket rögzítettek, és minden résztvevő számára fizikális vizsgálatot végeztek (súly-, magasság-, haskörfogat- és vérnyomásmérés). Vérmintákat vettek laboratóriumi (többek között szérum triglicerid, HDL-C, éhomi glükózszintet mértek) és genotípus vizsgálatokhoz.

DNS izolálás

A DNS-t egy MagNA Pure LC rendszer (Roche Diagnostics, Basel, Svájc) alkalmazásával izoláltuk MagNA Pure LC DNS izoláló készlettel, a gyártói utasításoknak megfelelően. A kivont DNS-t 200 µl MagNA Pure LC DNS elúciós pufferrel eluáltuk.

SNP-k kiválasztása

Szisztematikus szakirodalmi áttekintést végeztünk a PubMed, HuGE Navigator és Ensembl adatbázisok segítségével, hogy azonosítsuk a HDL-koleszterin szintézissel és a koleszterin-transzporttal szoros összefüggést mutató SNP-ket az alábbi kulcsszavak és kifejezések különböző kombinációi felhasználásával: HDL-C, koleszterin transzport és szintézis, egyponyos nukleotid-polimorfizmus, kandidáns gén és metaanalízis. Azokat a vizsgálatokat használtuk fel az SNP-k azonosítására, amelyek emberi mintákon végzett, original kutatások voltak, és amelyek vagy a kandidáns gén, vagy a GWAS megközelítést alkalmazták, mivel mindkettő segítségével azonosíthatók a rizikó és/vagy protektív allélok, valamint hatásuk nagysága. A kiválasztott cikkek referenciáit áttekintettük és megvizsgáltuk további kapcsolódó tanulmányok azonosítására.

Az irodalmi kutatás eredményezte 130 SNP-t sikerült azonosítanunk, amelyek irodalmi adatok alapján befolyásolják az egyén HDL-C szintjének alakulását. Az SNP-k priorizálását követően 33 került kiválasztásra, amely továbbításra került a genotipizálást Szolgáltatóhoz (a svéd Karolinska Egyetemi Kórház, Mutation Analysis Core Facility-je). A Szolgáltató 23 SNP genotipizálását végezte el, 21 SNP esetében volt sikeres Ezen SNP-k képezték további vizsgálataink tárgyát. A multikollinearitás elkerülése érdekében minden azonosított LD blokkból csak egy SNP került kiválasztásra a súlyozott genetikai rizikó/kockázati pontszám számítása során.

Genotipizálás

A genotipizálást MassARRAY platformon (Sequenom Inc., San Diego, Kalifornia, USA) végezték, iPLEX Gold kémia segítségével, a Szolgáltató. Az validálást, a konkordancia-elemzést és a minőségellenőrzést a Szolgáltató végezte protokolljaiknak megfelelően.

Az SNP-k HDL-C szintre gyakorolt egyéni hatásainak összehasonlítása a magyar általános és roma populációkban

Becsültük és összehasonlítottuk az SNP-k HDL-C szintre gyakorolt egyedi hatásait az általános és roma populációk között; továbbá a rendelkezésre álló irodalmi adatokkal. A genotípusok HDL-C szintre gyakorolt hatásainak teszteléséhez lineáris regressziós elemzéseket hajtottunk végre, és az eredményeinket a releváns kovariánsra korrigáltuk (kor, nem, BMI, szisztolés és diasztolés vérnyomás, lipidsökkentő, vérnyomás csökkentő és antidiabetikus kezelés). Az SNP-k abban az esetben alkalmazhatóak GRS kalkuláció elvégzésére a magyar általános és roma populáción egységesen, ha nincs szignifikáns különbség az SNP-k HDL-C szintre gyakorolt hatásában a csoportok között. Ez a meghatározás azon a feltételezésen alapul, hogy az SNP-k magyar általános populáción leírt hatása összhangban áll az európai származású populációkból tapasztalt eredményekkel.

GRS és wGRS számítás

A súlyozatlan és súlyozott genetikai kockázati pontszám (GRS és wGRS) került kiszámításra, hogy meghatározzuk több a HDL-C szinttel irodalmi adatok alapján szignifikáns összefüggést mutató SNP együttes hatását. Azon

személyek, amelyek hiányos adatokkal rendelkeztek a geno- vagy fenotípus vonatkozásában, kizárásra kerültek további vizsgálatainkból.

A GRS-ben minden egyénhez pontszámot rendeltünk a hordozott kockázati allélok száma alapján. Így a kockázati allélra homozigóták genotípusokat „2”, a heterozigótákat „1”-el kódoltuk, míg a „0” jelezte a kockázati allél hiányát. Amikor a hatásallél protektíva hatásra történő kódolás megfordul, „0” volt a hatásallélra homozigótáknál és „2” a reverz allél homozigótáinál. Ezeknek a kódoknak a felhasználásával egyszerű (súlyozatlan) pontszámot számoltunk, amelyet az (1) egyenlet leír, ahol G_i az i SNP kockázati alléljeinek száma. Ez a modell összesíti az összes lokusz összes kockázati allélját, feltételezve, hogy az összes allélnek azonos a hatása.

$$GRS = \sum_{i=1}^I G_i \quad (1)$$

Súlyozott megközelítésben ahelyett, hogy minden SNP-nek egyenlő súlyt adnánk, a súlyként az irodalomban leírt hatásokat használtuk, és azok, amelyek nagyobb hatással vannak a HDL-C szintre, jobban hozzájárulnak a wGRS-hez. A súlyokat az egyes lokuszok kockázati együttthatójából származtattuk, a korábbi HDL-C-hez kapcsolódó vizsgálatokban megállapított beta-értékek alapján. A HDL-C szintre gyakorolt becsült hatás 18 SNP-re volt elérhető 7 génben (*ABCA1* gén: rs4149268; *CETP* gén: rs1532624, rs5882, rs708272, rs7499892 és rs9989419; *GALNT2* gén: rs2144300 és rs4846914; *LIPC* gén: rs10468017, rs1077834, rs1532085, rs1800588, rs2070895 és rs4775041; *LIPG* gén: rs2000813 és rs4939883; *LPL* gén: rs328). A súlyozott genetikai kockázati pontszám kiszámítását a (2) egyenlet írja le. wGRS esetében a súlyokat ($w\beta_i$) az egyes SNP-k

kockázati hatásából származtattuk a korábbi vizsgálatok által meghatározott (béta értékben) relatív hatásméret alapján. Ezeket a súlyokat (w_{β_i}) megszoroztuk 0-val, 1-vel vagy 2-vel az egyes személyek által hordozott kockázati allélok száma szerint (X_i).

$$wGRS = \sum_{i=1}^I w_{\beta_i} X_i \quad (2)$$

Student-féle t-próbát alkalmaztunk a GRS-ek eloszlásának összehasonlítására a vizsgált populációk között. Annak feltárására, hogy a genetikai kockázat és az etnicitás közötti összefüggés fennáll-e függetlenül a demográfiai tényezők hatásától, többváltozós lineáris regressziós elemzést alkalmaztunk, amelyekben a súlyozatlan és súlyozott GRS volt a függő változó, míg a populáció típusa (magyar általános és roma), nem és életkor a független változók. A wGRS alapján kvintiliseket képeztünk, és trendanalízissel vizsgáltuk a kvintilisek kapcsolatát a HDL-C szint valamint a csökkent HDL-C prevalenciának változásával. A csökkent plazma HDL-C szinttel (mint bináris kimenetel) és a plazma HDL-C szinttel (mint folyamatos kimenetel) a GRS-ek összefüggését tovább vizsgáltuk külön HR és HG alanyokban. Többszörös logisztikus regresszió segítségével vizsgáltuk az etnikai hovatartozással összefüggő, a HDL-C szintet befolyásoló hatások meglétének lehetőségét, melynek során a két populációt együtt vizsgáltuk és az etnicitást mint kovariáns használtuk. A csökkent szérum HDL-koleszterinszint alkalmazott küszöbértéke férfiaknál <1,03 mmol/l, a nőknél pedig <1,29 mmol/l volt. A Nemzetközi Diabetes Szövetség metabolikus szindrómára vonatkozó konszenzusos meghatározása alapján.

Haplotípus blokk elemzések

Az etnikai hovatartozással összefüggő tényezőkből (pl.: környezeti és életmódbeli) eredő hatásokra való korrekció érdekében a vizsgált populációkat együttesen vizsgáltuk, és az etnikai hovatartozást kovariátorként szerepeltet számításaink során. Valamennyi eredmény esetében a HDL-C szint szempontjából releváns kovariánsokra (etnikai hovatartozás, nem, életkor, BMI, szisztolés és diasztolés vérnyomás, éhomi éhomi glükózsztint, vérnyomáscsökkentő, antidiabetikus és lipidcsökkentő kezelés) korrigáltuk.

Bonferroni-korrigált p-értékeket alkalmaztunk a haplotípus elemzéséhez. Az egyes génekben meghatároztuk a független SNP-k számát az SNPsnap webalapú eszköz segítségével, amely a *CETP* gén esetében 4-nek, míg a *LIPC* esetében 2-nek adódott. A haplotípus-elemzés szempontjából azon eredményeket tekintettük szignifikánsnak, ahol a p-érték kisebb, mint 0,0125 a *CETP* gén esetében, valamint amelyek kisebbek mint 0,025 a *LIPC*-gén esetében.

Statisztikai elemzés

Statisztikai tesztek a Stata (13. verzió) és a PLINK (1.07 verzió) szoftverek segítségével végeztük. Mann-Whitney U tesztet használtunk a populációk életkorának, BMI valamint HDL-C szintjének összehasonlítására. A prevalencia adatokat χ^2 teszttel hasonlítottuk össze. Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk az adatok normalitásának tesztelésére. Szükség esetén a függő kvantitatív változókat a Templeton által javasolt kétlépcsős megközelítéssel transzformáltuk a nem normal eloszlás hatásának csökkentésére. Bonferroni

korrekciót a GRS számítást során is alkalmaztuk, a $p < 0,0023$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Khi-négyzet teszttel alkalmaztunk a Hardy-Weinberg egyensúly (HWE) meglétének vizsgálatára valamint az allélfrekvenciák különbségeinek meghatározására az összes SNP esetében a magyar általános és a magyar roma populációk között. A polimorfizmusok közötti kapcsolati kiegyensúlyozatlanságot (LD) Haploview szoftverrel (4.2 verzió) elemeztük. Ezen vizsgálatok során az általánosan alkalmazott $p < 0,5$ -ös értéket alkalmaztuk.

EREDMÉNYEK

A vizsgálati populációk jellemzői

A vizsgálatba azon szemnélyek mintái kerültek be, akiknek a klinikai és demográfiai adatok mellett rendelkezésre állt a teljes genotípus-adatuk is. Összesen 616 magyar roma és 1497 magyar általános minta képezte a vizsgálati populációkat. A roma mintákban a férfiak aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (HG: 47,3% vs. HR: 38,3%; $p < 0,001$). A roma alanyok életkor szerinti megoszlása a fiatalabb korosztályok felé tolódott el, és eltért a HG-től (HG: 44,16 vs. HR: 40,30; $p < 0,001$). Jelentős különbségek voltak az átlagos plazma HDL-C szintekben (HG: 1,43 mmol/l vs. HR: 1,21 mmol/l; $p < 0,001$). A BMI (kg/m^2) megoszlása nem különbözött szignifikánsan a vizsgálat populációk között (HG: 27,43 kg/m^2 vs. HR: 27,49 kg/m^2 ; $p = 0,898$). A csökkent plazma HDL-C szinttel rendelkező személyek részaránya szignifikánsan magasabb volt a romák körében a magyar általános populációhoz képest (HG: 28,20% vs. HR: 53,00%; $p < 0,001$). A

lipid-csökkentő (HG: 13,90% vs. HR: 10,80%; $p=0,050$) és a vérnyomáscsökkentő kezelés (HG: 29,90% vs. HR: 25,40%; $p=0,042$) alkalmazása gyakoribb volt a magyar lakosság körében, mint a romákban. A vizsgált populációk között nem volt különbség az antidiabetikus kezelés prevalenciájában.

A genetikai kapcsoltság elemzésének eredményei

A *CETP* gén SNP-i (rs708272 - rs1532624), a *LIPC* gén SNP-i (rs4775041 - rs104688017 - rs1077843 - rs1800588 - rs2070895) és a *GALNT2* gén SNP-i (rs2144300 - rs4846914) kapcsoltági kiegyensúlyozatlanságot mutattak. A kapcsolt SNP-k közül a *CETP* esetében a rs708272, a *LIPC* esetében a rs4775041 és rs1077843, a *GALNT2* esetében a rs2144300 SNP-ét vettük figyelembe a súlyozott genetikai kockázati pontszám számításánál, ami 13 SNP-ből álló wGRS-t eredményezett.

A Hardy-Weinberg egyensúly meglétének tesztelése valamint az allél frekvenciák összehasonlítása

A Hardy-Weinberg egyensúlytól (HWE) való eltérést huszonegy SNP esetében teszteltük annak megállapítására, hogy a megfigyelt genotípus frekvenciák összhangban vannak-e a várt értékekkel a vizsgálati populációkban. Szignifikáns eltérés a HWE-től nem volt mérhető egyik SNP esetében sem.

Tizenöt SNP prevalenciája tért el szignifikánsan a vizsgált populációk között. A HDL-C szintet növelő hatású SNP-k közül hat (rs1532085, rs1800588, rs2070895, rs2000813, rs4939883 és rs328) gyakoribb volt a roma populációban, és három (rs4149268, rs2144300 és rs38466629) a HG-

ben. A 7 rizikó SNP közül négy (rs7499892, rs4846914, rs2338104 és rs2548861) gyakoribb volt a roma népességben, és kettő (rs5882 és rs9989419) a magyar általánosban volt gyakoribb. Ezen eredmények alapján következtetés nem vonható le a populációk genetikai terheltségéről.

Az SNP-k HDL-C szintre gyakorolt egyéni hatásának összehasonlítása a magyar általános és roma populációk között

A magyar általános populáció esetében 11, míg a roma populáció esetében 4 SNP mutatott szignifikán összefüggést a HDL-C szint alakulásával. A roma populációban azonosított 4 SNP közül három (rs1532624, rs708272 és rs7499892) a *CETP* génben található és hatásuk a HG populációban is szignifikánsnak adódott, míg a *LIPC* génben szereplő rs2000813 csak a roma populációban mutatott nominálisan szignifikáns összefüggést a HDL-C szinttel.

Ezzel szemben a 11 SNP-ből 8 hatása csak a magyar általános populációban volt szignifikáns a HDL-C szint alakulására. Ezen genetikai variánsok közül hat nominális szignifikáns összefüggést mutatott. Általánosságban elmondható, hogy a magyar általános populáció (európai eredet) és roma populáció (dél-ázsiai eredet) között jelentős különbségeket lehetett megfigyelni a hatással bíró SNP-k számában. Mindazonáltal az SNP-k hatása nem tért el szignifikánsan a két populáció között. A roma csoportban végzett statisztikai erő vizsgálat csökkent értéket mutattak az SNP-k hatásának kimutatására, ami az alacsonyabb mintaméretnek tudható be ($N_{HG}=1497$ vs. $N_{HR}=616$).

A vizsgálati populációkon mért eredményeink összehasonlítása az európai populációkra vonatkozó egyéb tanulmányokból származó adatokkal

A regressziós elemzéseink alapján az SNP-k hatásmutatóit (β -értékek) összehasonlítottuk az európai populációkra vonatkozó irodalmi adatokkal. Az általunk vizsgált SNP-k esetében nem volt mérhető különbség a hatás nagyságában és irányában, összehasonlítva az irodalmi adatokkal egyik vizsgálati populációban sem. Így megállapítható, hogy az általunk vizsgált 21 SNP alkalmazható a genetikai rizikó becslésére a roma populáció esetében is.

A genetikai kockázati pontszámok összehasonlítása a vizsgálati populációk között

A 21 SNP alapján számított súlyozatlan GRS (egyénenként hordozott rizikóallélok száma) a magyar népességben 11 és 31, a romák között 13 és 31 között mozgott. A GRS adatok mindkét vizsgálati populációban normál eloszlást mutattak. A pontszám átlagos értéke $21,5 \pm 3,3$ volt a HG populációban és $22,2 \pm 3,2$ a roma csoportban. A GRS megoszlása a roma népesség esetében erőteljes jobbra tolódást (magasabb kockázat $\rightarrow$ alacsonyabb HDL-C szint) mutat a magyar általános populációhoz képest, és t-próbával erős, szignifikáns különbséget ($p < 0,001$) mértünk a két csoport között. Az eredmények nemenként vizsgálva hasonló mintát mutattak, ahol mindkét nemnél a roma népességhez tartozó egyének átlagosan magasabb genetikai terheltséget mutatnak, összehasonlítva a magyar általános populációval (férfiak: $GRS_{HR} = 22,1 \pm 3,3$ vs. $GRS_{HG} = 21,5 \pm 3,1$; $p < 0,050$; nők: $GRS_{HR} = 22,3 \pm 3,4$, vs. $GRS_{HG} = 21,6 \pm 3,2$; $p < 0,001$).

A wGRS (egyénenként hordozott rizikóallélok súlyozva az irodalmi adatokkal) normál eloszlást mutattak mindkét vizsgálati populációban. Az átlagos wGRS-érték $0,53 \pm 0,1$ volt a magyar lakosság körében, míg a romák esetében ez az érték $0,57 \pm 0,1$ volt, amely szignifikánsan magasabb ($p < 0,001$).

Mindkét vizsgálati populációt kvintilisbe osztottuk a wGRS alapján. Az első kvintilbe a genetikailag legkevésbé sérülékeny (wGRS: $0,15 - \leq 0,30$), míg az ötödikbe a legkiszolgáltatottabb egyének tartoztak (wGRS: $0,75 - 0,88$). A harmadik kvintilisbe tartozó személyek genetikai kockázata átlagosnak tekinthető. Ezt követően megvizsgáltuk, hogyan alakult az egyedek megoszlása a kvintilisek között mindkét populációban.

A roma népességnek csupán fél százaléka tartozik a legkevésbé kiszolgáltatott csoportba, szemben a magyar népesség 1,83% -ával ($p=0,025$). A magyar általános népesség 19 százaléka és a romák csupán 11% -a tartozott az átlagnál alacsonyabb genetikai kockázati csoportokba (1. és 2.). A legmagasabb kockázati kvintilisbe (5.) a HG populáció 2,61%-a, míg a HR egyének 5,14% -a tartozott ($p = 0,004$).

A genetikai kockázati pontszámok összefüggése a plazma HDL-C szinttel

A leíró statisztikák alapján egyértelmű tendencia figyelhető meg a wGRS-alapján képzett kvintilisek és a HDL-C átlagos szintje, valamint a csökkent HDL-C előfordulása tekintetében mindkét populációban. Mindazonáltal, függetlenül a kvintilisektől, az alacsonyabb HDL-C szint, valamint a csökkent HDL-C szint magasabb reprezentációja gyakoribb volt a roma populációban összehasonlítva a magyar általánossal.

A súlyozatlan GRS szignifikáns korrelációt mutatott a HDL-C szinttel a befolyásoló tényezőkre való statisztikai korrekció után is a modellekben mindkét vizsgálati populáció esetében. Ezek az eredmények a korra és a nemre ($OR_{HG}=1,066$, $p<0,001$; $OR_{HR}=1,076$, $p=0,007$) valamint az összes releváns kovariánsra történő korrekció ($OR_{HG}=1,075$, $p<0,001$; $OR_{HR}=1,075$, $p=0,012$) követően sem változtak. A GRS-ben bekövetkező 1 egységnyi (rizikóallényi) változás átlagosan 6-7%-al növelte a csökkent HDL-C szint meglétének esélyét populációtól függetlenül.

A súlyozott GRS szintén szignifikáns összefüggést mutatott a HDL-C szint alakulására mindkét populációban ($OR_{HG}=3,411$, $p=0,029$; $OR_{HR}=10,385$, $p=0,005$), és ez az összefüggés a logisztikus regressziós modellekben az életkorra és nemre való korrekció után is megmaradt ($OR_{HG}=3,665$, $p=0,021$; $OR_{HR}=8,866$, $p=0,009$). Az összes releváns kovariánsra történő korrekció után mindkét populációban erős kapcsolatot mértünk a wGRS és a csökkent HDL-C koleszterinszint között ($OR_{HG}=4,331$, $p=0,015$; $OR_{HR}=9,303$, $p=0,012$).

Súlyozatlan GRS esetén az allélenkénti becsült hatás mindkét populációban hasonló volt (kb. 6-7%), míg a súlyozott GRS esetében az egy egységnyi változás nagyobb hatást mutatott a roma népességben, mint a magyar általánosban a statisztikai modellben alkalmazott kovariánsok számától függetlenül ($OR_{HG}=3,411$ vs. $OR_{HR}=10,382$; $OR_{HG}=3,665$ vs. $OR_{HR}=8,866$; $OR_{HG}=4,331$ vs. $OR_{HR}=9,303$).

A súlyozatlan és súlyozott GRS asszociációját a plazma HDL-C szinttel (mint folytonos változó) mindkét vizsgálati populációban megfigyelhető. A GRS esetében leírt eredményekhez hasonlóan a wGRS esetében is a roma

népességben az egy egységnyi változás nagyobb hatással volt a csökkent HDL-C szint kialakulására, mint a magyar általános populációban.

A GRS és a wGRS hatása a plazma HDL-C szintjének csökkenésére továbbra is szignifikáns maradt, amikor a két vizsgálati populációt együtt vizsgáltuk, azaz az etnikumot kovariátorként használtuk a regressziós modellekben (GRS: OR=1,076, 95%CI: 1,042 - 1,111, $p<0,001$; wGRS: OR=6,087, 95%CI: 2,306 - 16,071, $p<0,001$).

A GRS-ek mellett számos olyan tényezőt tudtunk azonosítani, amelyek befolyásolják a HDL-C szint alakulását mindkét populációban. A kockázatot növelő tényezők a roma etnikai hovatartozás, a női nem, a növekvő BMI és a növekvő glükózszenvek voltak. Az idősebb kor protektív hatással bírt.

A *CETP* és *LIPC* génekben található haplotípusblokkok azonosítása és gyakoriságuk alakulása a magyar általános és roma populációkban

Haplotípuselemzés a *CETP* génben található 5 SNP (rs1532624, rs5882, rs708272, rs7499892, rs9989419) és a *LIPC* génben található 6 SNP (rs10468017, rs1077834, rs1532085, rs1800588, rs2070895, rs4775041) segítségével végeztük.

A *CETP* esetében tíz, míg a *LIPC* génben hat haplotípus blokkot azonosítottunk, amelyek prevalenciája a kombinált populációban (HR és HG együttesen) 1%-nál magasabb volt. A haplotípus blokkok gyakorisága a *CETP* génben található 10-ből 8 esetében (H1, H2, H3, H4, H5 és H8, H9, H10), míg a *LIPC*-ben azonosított 6-ból 4 esetében (H1, H4, H5, H6) szignifikáns különbséget mutatott a vizsgált populációk között. A H8_{CETP} szinte kizárólag a roma népességben fordul elő (HR: 7,28% vs. HG: 0,14%; $p<0,001$).

CETP és LIPC génekben található haplotípusok asszociációjának vizsgálata a HDL-C szintre

A kombinált populációban vizsgált két gén leghatározottabb haplotípusát ($H1_{CETP}$: AGACG és $H1_{LIPC}$: CTGCGG) használtuk referenciaként a haplotípusok és a HDL-C szint közötti kapcsolat vizsgálatára.

A $H3_{CETP}$ ($\beta = -0,05$, $p = 0,016$ és $OR = 1,34$, $p = 0,040$) és a $H8_{CETP}$ ($\beta = -0,14$, $p = 0,001$ és $OR = 2,60$, $p = 0,002$) szignifikáns HDL-C csökkentő hatással bír.

A $H3_{CETP}$ prevalenciája a magyar általános populációban (HG: 15,05% vs. HR: 11,45%, $p = 0,015$), míg a $H8_{CETP}$ prevalenciája a roma népességben (HG: 0,14% vs. HR: 7,28%, $p < 0,001$) volt szignifikánsan magasabb.

A $H2_{LIPC}$ ($\beta = 0,05$, $p = 0,003$ és $OR = 0,74$, $p = 0,006$) és a $H3_{LIPC}$ ($\beta = 0,07$, $p = 0,001$) szignifikáns hatást gyakorol a HDL-C szintre, mint folyamatos és bináris kimeneteli változó, és prevalenciájuk nem különbözik szignifikánsan a vizsgálati csoportok között. A $H5_{LIPC}$ ($\beta = 0,09$, $p = 0,004$; $OR = ,50$, $p = 0,005$) szignifikánsan összefüggött a HDL-C szinttel, és prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a HG populációban (HG: 5,48% vs. HR: 2,81%, $p = 0,006$).

DISZKUSSZIÓ

Az alacsony HDL-C szint a kardiometabolikus betegségek, különösen az érelmeszesedés egyik legfontosabb előrejelzője. Régóta ismert epidemiológiai tény, hogy az egyén HDL-C szintje nagymértékben függ életkorától, nemétől és életmódbeli tényezőitől (az étrend jellemzőitől, a fizikai aktivitás szintjétől és típusától, a dohányzástól és az alkoholfogyasztástól). Ezenkívül az alacsony társadalmi-gazdasági helyzet

bebizonyítottan számos kardiometabolikus tényező káros változatát prognosztizálja. Mindezen életstílushoz kapcsolódó tényezők mellett a genetikai háttér mértékét is figyelembe kell venni, amelyet számos családi és ikertanulmány bizonyított.

Számos tanulmány jelentősen alacsonyabb szérum HDL-C-szintet írt le a roma populációban (nemtől függetlenül) az általánoshoz képest, és a roma gyermekek és serdülők körében is sokkal gyakoribbnak találták a csökkent HDL-C-szint megjelenését is.

Ezek a tények, valamint a korábbi tanulmányunk eredménye, amelyek azt mutatták, hogy az átlagos HDL-C szint szignifikánsan alacsonyabb, és a csökkent HDL koleszterinszint prevalenciája magasabb volt a magyar roma népesség minden korcsoportjában, mint a magyar általános megfelelő korcsoportokban határozottan azt sugallja, hogy a romák esetében genetikai tényezők állnak e jelenség mögött.

Ez a tanulmány az első, amely részletesen megvizsgálta az alacsony HDL-C-szint háttérében álló genetikai okok létezését a romák körében. A jelenlegi vizsgálatba vont SNP-k a HDL-C metabolizmusban szerepet játszó fehérjéket kódoló génekben találhatók. A HDL-C szintjéhez kapcsolódó huszonegy SNP genotipizálása történt meg mindkét vizsgált populációban. Ezek közül 15 SNP prevalenciájában a különbségek szignifikánsnak bizonyultak, amikor a két vizsgálati csoportot egymással összehasonlítottuk. Az SNP-k független vizsgálatokban becsült hatását validáltuk és alkalmaztuk a plazma HDL-C szint csökkenésével kapcsolatos genetikai kockázat modellezésére és összehasonlítására a magyar általános és roma populációkban. Mind a huszonegy SNP egyedi hatását statisztikai módszerek segítségével megbecsültük. A 21 SNP közül 12 mutatott

szignifikáns kapcsolatot a HDL-C szinttel a vizsgált populációk legalább egyikében - nyolc SNP a magyar általános populációban és egy a romák körében, és három mindkét populációban. Mindhárom közös SNP (rs1532624, rs708272 és rs7499892) a *CETP* génben található. Az irodalmi adatok és az eredményeink között egyik vizsgálati populációban sem volt szignifikáns különbség. Így a vizsgált SNP-k alkalmasak mindkét populáció genetikai kockázati pontszámának kiszámítására és ezzel a genetikai terheltség becslésére.

A genetikai kockázati pontszámot mindkét populációban súlyozatlan és súlyozott formában kerültek kiszámításra. A súlyozatlan GRS esetében mind a 21 SNP-t használták, míg a súlyozott GRS kiszámításához 13 hatásukat tekintve független SNP került kiválasztásra. Mind a súlyozatlan (HR: 22,2 vs. HG: 21,5; $p < 0,001$), mind a súlyozott (HR: 0,57 vs. HG: 0,53; $p < 0,001$) GRS esetén a roma populáció szignifikánsan nagyobb genetikai terhet viselt a magyar általánoshoz képest. Továbbá bebizonyosodott, hogy mindkét GRS szignifikáns összefüggést mutatott a HDL-C szinttel, függetlenül a zavaró tényezők hatásától.

A HDL-C szintre jelentős hatást gyakorló SNP-k többsége a *CETP* és a *LIPC* génben található; így haplotípusanalízist végeztünk ezen génekben található SNP-k segítségével. A *CETP* gén három haplotípusa (H3, H5 és H8) legalább nominálisan szignifikáns összefüggést mutatott a csökkent HDL-C szinttel és 3 a *LIPC* génben (H2, H3 és H5), emelkedett HDL-C szinttel. A *CETP* gén 8. haplotípusát, amelynek a HDL-C szintre a legnagyobb a csökkentő hatása ($\beta = -0,14$, $p < 0,001$), szinte kizárólag a roma populációban fordul elő (HR: 7,28% vs. HG: 0,14%). Ennek a haplotípusnak a 0,14% -os reprezentációja a HG populációban olyan alacsony, hogy annak a lehetősége,

hogy az ezt hordozó két személy a roma etnikumhoz tartozhat (a véletlenszerűen kiválasztott HG populációban a becsült romák száma körülbelül 140 lehet).

Az eredmények azt mutatják, hogy az rizikó allélok többsége a roma populációban halmozódott fel, és felülírják a védőallélok enyhe túlsúlyát közöttük. A súlyozatlan és súlyozott genetikai kockázati pontszámok megoszlásának összehasonlítása azt mutatta, hogy a magyar roma népesség nagyobb genetikai terheltséggel bír a csökkent HDL-C szint szempontjából, mint a magyar általános. A haplotípusanalízis megerősítette, hogy a romák alacsonyabb HDL-C szintje részben magyarázható a *CETP* és *LIPC* génekben található polimorfizmusok speciális együttállásával.

Összegzésként bemutattuk, hogy az európai populációkban azonosított SNP-k hatása azonos a magyar általános és roma populációkban. Ennek következtében az irodalomból származó hatásmutatók nem csak a magyar (európai származású), hanem a roma (dél-ázsiai származású) népesség esetében is alkalmazható a kockázatbecsléshez. Erősen alátámasztott, hogy a roma populáció genetikai érzékenysége magasabb a csökkent HDL-C szintre, mint a magyar általános populációé. A HDL-C szintjén végzett további genetikai vizsgálatok felhasználhatják az európai populációkban azonosított SNP-k hatásméretét a genetikai tényezők e tulajdonságra gyakorolt súlyának becslésére a roma populációk körében.

Ez az első olyan tanulmány, amelyet a csökkent HDL-C szint magas előfordulásának, genetikai hátterének vizsgálatára végeztek a romák körében. A vizsgált SNP-k főleg a HDL-C metabolizmusában vesznek részt. A magyar általános és a roma populációt reprezentáló vizsgálati csoportok DNS-mintáinak felhasználásával meg lehetett becsülni és összehasonlítani a

genetikai kockázatot. Bár a vizsgálatunk genetikai változatai megmagyarázhatják a plazma HDL-C szintbeli különbségeket, és erőteljesebb előrejelzői a csökkenő plazma HDL-C szinteknek a roma populációban a magyar általános populációhoz képest, mégis fontos hangsúlyozni, hogy további kutatásokra van szükség a háttérben álló okok teljes felderítésére. Jelenleg nem elérhetőek a génetikai predikciós modelleken alapuló lipid zavarokat vizsgáló tesztek klinikai alkalmazása, vannak ígéretes jelek, amelyek a jövőbeni alkalmazhatóság felé mutatnak. El kell fogadnunk, hogy gondos klinikai vizsgálati programokra van szükség annak meghatározásához, hogy mely HDL-emelő terápiás beavatkozások alkalmazhatók az eltérő genetikai háttérrel rendelkező populációkon vagy személyeken.

FŐBB MEGÁLLAPODÁSOK ÉS EREDMÉNYEK

Vizsgálataink célja annak meghatározása volt, hogy a kedvezőtlen környezeti tényezők (pl. egészségtelen táplálkozás, dohányzás, alkoholfogyasztás) hatásai mellett a genetikai tényezők hozzájárul-e a romák körében a csökkent HDL-C szint magasabb előfordulásához.

1. Strukturált szakirodalmi kutatás lefolytatása azon polimorfizmusok azonosítására, amelyről feltételezhető, hogy hozzájárul az alacsony HDL-C szint kialakulásához, és kiválasztani a legrelevánsabbakat a genotipizáláshoz a magyar általános és roma populációkban:
 - irodalmi adatok alapján 21 SNP-t sikerült azonosítani, amelyek a HDL-C szintek alakulásával szoros kapcsolatot mutat
2. Annak meghatározása, hogy az európai populációkon vizsgált SNP-k hatása alkalmazható-e az ázsiai származású roma népességre:
 - kimutattuk, hogy az európai populációkban azonosított SNP-k hatása megegyezik a magyar általános és roma népességekben
 - következésképpen az irodalomból származó hatásmutatók nem csak a magyar (európai származású), hanem a roma (dél-ázsiai származású) népesség esetében is alkalmazható kockázatbecslésre.
3. Az SNP-k alkalmazhatóságának bizonyítottsága esetében, megtörténik a súlyozatlan és súlyozott genetikai kockázati pontszám számítása mindkét vizsgálati populációra. Biostatistikai módszerekkel megvizsgálni, hogy a számított GRS korrelál-e a HDL-C szinttel mindkét populációban. Ha beigazolódik a GRS-ek és a HDL-C-szint közötti szignifikáns összefüggés, akkor

lehetőségessé válik összehasonlítani a vizsgálat populációk genetikai terheltségét:

- mind a súlyozatlan, mind pedig a súlyozott GRS-számítás alapján becsült genetikai kockázat lényegesen magasabb a roma népességben, összehasonlítva a magyar általános populációval
- súlyozatlan és a súlyozott GRS egyaránt szignifikáns összefüggést mutatott a HDL-C szinttel és a csökkent HDL szint kockázatával

4. Haplotípusanalízis elvégzése az azonos génben (*CETP* és *LIPC*) található SNP-k együttes hatásának jellemzésére a HDL-C szintre, valamint az SNP-k sajátos együttállásának azonosítására a magyar általános és roma populációkban:

- több haplotípus blokkot sikerült azonosítani, amelyek mindkét populációban jelentős hatással voltak a HDL-C szint alakulására, valamint sikerült azonosítanunk egy egyedi ($H8_{CETP}$) blokkot, amely szinte kizárólag a roma népességben fordul elő és hatását tekintve igen nagymértékben csökkenti a hordozó egyén HDL-C szintjét

Az eredmények alapján a genetikai rizikó populációs szinten eltérő mértéke egyértelműen kimutatható a magyar általános és roma populáció HDL-C szintjében található különbségek hátterében. Mindkét populáció esetében a HDL-C szint növelésére irányuló beavatkozások során az életmód és a környezeti kockázati tényezők mellett figyelembe kell venni az egyének genetikai hátterét is.



Registry number:

DEENK/5/2021.PL

Subject:

PhD Publication List

Candidate: Péter Pikó

Doktorati Iskola: Doktorati Iskola Egészségtudományok

MTMT ID: 10061788

List of publications related to the dissertation

1. **Pikó, P.,** Flatal, S., Werissa, N. A., Begashaw, B., Rácz, G., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: The Effect of Haplotypes in the CETP and LIPC Genes on the Triglycerides to HDL-C Ratio and Its Components in the Roma and Hungarian General Populations.
Genes. 11 (56), 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11010056>
IF: 3.758 (2019)
2. **Pikó, P.,** Flatal, S., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: Generalizability and applicability of results obtained from populations of European descent regarding the effect direction and size of HDL-C level-associated genetic variants to the Hungarian general and Roma populations.
Gene. 686, 187-193, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.067>
IF: 2.984
3. **Pikó, P.,** Flatal, S., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: Genetic factors exist behind the high prevalence of reduced high-density lipoprotein cholesterol levels in the Roma population.
Atherosclerosis. 263, 119-126, 2017.
IF: 4.467





List of other publications

4. Llanaj, E., **Pikó, P.**, Nagy, K., Rácz, G., Sándor, J., Kósa, Z., Fialat, S., Ádány, R.: Applicability of Obesity-Related SNPs and their Effect Size Measures Defined on Populations with European Ancestry for Genetic Risk Estimation among Roma.
Genes, 11, 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/genes11050516>
IF: 3.759 (2019)
5. Fialat, S., **Pikó, P.**, Ádány, R.: Application of Single-Nucleotide Polymorphism-Related Risk Estimates in Identification of Increased Genetic Susceptibility to Non-communicable Diseases.
in: Personalised Health Care. Fostering Precision Medicine Advancements for Gaining Population Health Impact. / Stefania Boccia, Róza Ádány, Paolo Villari, Martina C. Cornel, Corrado De Vito, Roberta Pastorino, Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland, 22-26, 2020.
6. **Pikó, P.**, Veress, N. A., Fialat, S., Sándor, J., Ádány, R.: Impact of Genetic Factors on the Age of Onset for Type 2 Diabetes Mellitus in Addition to the Conventional Risk Factors.
JPM, 11 (1), 8-, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11010006>
IF: 4.433 (2019)
7. Ádány, R., **Pikó, P.**, Fialat, S., Kósa, Z., Sándor, J., Biró, É., Kósa, K., Paragh, G., Bácsné Bába, É., Veres-Balajti, I., Biró, K., Varga, O., Balázs, M.: Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey.
Int. J. Environ. Res. Public Health, 17 (4833), 1-22, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17134833>
IF: 2.849 (2019)
8. Diószegi, J., **Pikó, P.**, Kósa, Z., Sándor, J., Llanaj, E., Ádány, R.: Taste and Food Preferences of the Hungarian Roma Population.
Front. Public Health, 8, 1-11, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00359>
IF: 2.483 (2019)
9. Soltész, B., **Pikó, P.**, Sándor, J., Kósa, Z., Ádány, R., Fialat, S.: The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population.
PLoS One, 15 (6), 1-17, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234547>
IF: 2.74 (2019)





10. Fialai, S., Pékó, P., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: Genetic profiling revealed an increased risk of venous thrombosis in the Hungarian Roma population.
Thromb. Res. 179, 37-44, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.031>
IF: 2.869
11. Werissa, N. A., Pékó, P., Fialai, S., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: SNP-Based Genetic Risk Score Modeling Suggests No Increased Genetic Susceptibility of the Roma Population to Type 2 Diabetes Mellitus.
Genes 10 (11), 1-16, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/genes10110942>
IF: 3.759
12. Pékó, P., Fialai, S., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: A csökkent HDL-koleszterin szint a roma lakosság körében tapasztalt magas prevalenciájában szerepet játszó genetikai tényezők.
Népegészségügy 96 (1), 39-50, 2018.
13. van El, C. G., Baccolini, V., Pékó, P., Cornel, M. C.: Stakeholder Views on Active Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia.
Healthcare 8 (3), 1-11, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare8030108>
14. Pékó, P., Fialai, S., Kósa, Z., Sándor, J., Ádány, R.: Data to genetic risk assessment on high-density cholesterol level associated polymorphisms in Hungarian general and Roma populations.
Data Brief 14, 354-359, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2017.07.053>

Total IF of journals (all publications): 34,102

Total IF of journals (publications related to the dissertation): 11,21

The Candidate's publication data submitted to the IDEa Tudóstér have been validated by DEENK on the basis of the Journal Citation Report (Impact Factor) database.

07 January, 2021



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt őszinte köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prof. Ádány Rózának a munkám során nyújtott segítségével és útmutatásáért.

Továbbá köszönettel tartozom Fialat Szilviának a segítségével és támogatásáért. Ezúton is szeretnék köszönetet mondani minden kollégámnak, aki részt vett a dolgozat alapjául szolgáló közleményekben. Hálás vagyok Tóth Zsuzsának és Soltész Beátának a laboratóriumokban végzett fáradhatatlan munkájukért. Köszönet illeti az MTA-DE Népegészségügyi Kutatócsoport és az Orvostudományi Kar Népegészség- és Járványtani Intézet munkatársait is, akiktől sok támogatást kaptam.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak és barátaimnak támogatásukért és türelmükért.

Ezt a munkát a TÁMOP-4.2.2.AA-11/1/KONV-2012-0031 [IGEN HUNGARY], a TÁMOP 4.2.1 támogatta. B-09/1/KONV-2010-0007 és GINOP-2.3.2-15-2016-00005 projektek, amelyeket az Európai Unió és az Európai Szociális Alap, valamint a Magyar Tudományos Akadémia társfinanszírozták [MTA 11003, 2006TKI227). Valamint a kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 Új Nemzeti Kiválóság Programja is támogatta.