

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Káros mértékű alkoholfogyasztásra hajlamosító genetikai meghatározottság a magyar általános és a roma lakosság körében

Dr. Diószegi Judit

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



DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2017

Káros mértékű alkoholfogyasztásra hajlamosító genetikai meghatározottság a magyar általános és a roma lakosság körében

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

Írta: Dr. Diószegi Judit okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája
(Megelőző orvostan és népegészségtan programja) keretében

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

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Paragh György, az MTA doktora
tagok: Dr. Bereczky Zsuzsanna, PhD
Dr. Paulik Edit, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK
Belgyógyászati Intézet A épület könyvtár
2017. június 14. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Kiss István, az MTA doktora
Dr. Seres Ildikó, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Paragh György, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Kiss István, az MTA doktora
Dr. Bereczky Zsuzsanna, PhD
Dr. Paulik Edit, PhD
Dr. Seres Ildikó, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK
Belgyógyászati Intézet A épület tanterem
2017. június 14. 13 óra

Bevezetés

Az alkoholhasználat zavarainak kialakulása multifaktoriális eredettel bír, genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak benne. Iker- és adaptációs vizsgálatok eredményei alapján az alkohol dependencia heritabilitása 50-60%-ra tehető. Számos, az alkohol metabolizmust és a neurotranszmisszió egyes útvonalait érintő single nukleotid polimorfizmus (SNP) esetében is találtak összefüggést az alkoholfüggőséggel. Az alkohol dependencia kialakulásában a környezeti faktoroknak is jelentős szerep jut, azonban befolyásuk mértéke akár rövid időintervallumok alatt is változhat, pl. gazdasági tényezők változásának következményeként.

Genetikai polimorfizmusok és alkoholhasználat zavarai

Az alkohol oxidatív lebontásának fő útvonala két lépésből áll. Elsőként az alkohol dehidrogenáz (ADH) az etanolt acetaldehiddé alakítja. Strukturális sajátosságok és kinetikai jellemzők alapján az ADH esetében öt osztály különböztethető meg, de fiziológias körülmények esetében az alkohol lebontásában az I, II és IV-es osztályba tartozó ADH vesz csak részt. Második lépésként az acetaldehidet acetáttá bontja az aldehid dehidrogenáz (ALDH) enzim. Bár kilenc különböző géncsaládot azonosítottak az ALDH esetében, azonban emberben az acetaldehid oxidációja során csupán az ALDH1 és ALDH2 rendelkezik meghatározó szereppel. Ezen etanol metabolizáló enzimeket érintő genetikai polimorfizmusok - az enzimaktivitás befolyásolása révén - az alkoholfogyasztást követően a vérben mérhető acetaldehid koncentrációt is meghatározzák. Az acetaldehid, mely a hepatikus oxidációs útvonal során keletkező toxikus melléktermék, felelős az alkoholfogyasztást

követően megjelenő kellemetlen mellékhatásokért. Következésképpen, az olyan allélok, melyek az etanol gyorsabb acetaldehiddé történő alakításáért (aktívabb ADH variánsok), vagy éppen a lassabb acetaldehid oxidációért (kevésbé aktív ALDH variánsok) felelősek, az alkohol dependencia kialakulása szempontjából védő hatással rendelkeznek. Az alkohol dehidrogenáz gént érintő exonális polimorfizmusok mellett bizonyos nem kódoló régiókat érintő SNP-eket is összefüggésbe hoztak az alkoholfogyasztással, melynek háttérében azok génexpresszióra kifejtett hatása áll.

A citokróm P450 enzimes család (beleértve a CYP2E1-t is) szintén részt vesz az alkohol lebontásában, főként nagyobb mennyiség fogyasztása esetében. Kisebb mennyiségű fogyasztás esetében a CYP2E1 az elfogyasztott alkohol kevesebb, mint 10%-ának lebontásáért felelős. A peroxisómában található kataláz enzim által történő oxidációs útvonalnak kicsi a jelentősége az alkohol metabolizmusa során, a hidrogén-peroxid limitált elérhetősége miatt. Az etanol non-oxidatív lebontása minimális szereppel bír.

Az alkohol számos, a kognícióban, motivációban és érzelmek alakításában részt vevő neurotranszmitter rendszerekre is hatással van. Az így létrejött biokémiai szintű változások felelősek az alkoholfogyasztást követő pozitív megerősítésért és az észlelhető viselkedési jellegzetességeikért. Az etanol hatására az inhibitorikus és excitatorikus neurotranszmitterek közötti egyensúly felbomlik. Az alkohol direkt módon gátolja a glutamát transzmisszót és növeli a szerotonin, GABA, glicin, nikotinerger acetilkolin aktivitást, s indirekt módon befolyásolja a dopamin és endokannabinoid aktivitást. Számos vizsgálat eredményei sugallják, hogy az alkoholizmus kialakulásának kockázatára azon polimorfizmusok is hatással vannak, melyek az alkohol egyes neurotranszmitter rendszerekre kifejtett hatását befolyásolják.

Alkoholfogyasztás mértékének eltérései különböző etnikai csoportok esetében

Annak ismerete, hogy a genetikai és környezeti tényezők milyen mértékben befolyásolják az alkohol dependencia kialakulását, különösen hasznos lehet olyan esetekben, amikor etnikailag különböző populációk ugyanazon a területen élnek. Az alkoholfogyasztás különbözősége közösségeken belül, vagy éppen egyes csoportok között, illetve az alkohol eltérő hatása bizonyos etnikumok esetében a különböző genetikai háttérnek és/vagy környezeti tényezőknek tulajdoníthatóak. Utóbbiak célzott népegészségügyi programokkal befolyásolhatóak. Az Amerikai Egyesült Államok területén élő őslakos indiánok bizonyos törzsei körében az alkoholfüggőség gyakrabban fordul elő más etnikai csoportokkal összevetve, és az alkoholfogyasztással kapcsolatos haláleseteket tekintve is vezető helyen állnak. Az alkohol dependencia és egyéb ezzel kapcsolatos fenotípusformák gyakoribb előfordulásáért részben a megnövekedett genetikai kockázat is felelős lehet körükben. Korábbi vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy az amerikai őslakos származás, pár törzs kivételével, együtt jár az alkoholfüggőségre hajlamosító polimorfizmusok gyakoribb és a védő hatással bíró genetikai variánsok alacsonyabb előfordulási gyakoriságával.

Roma lakosság és alkoholfogyasztás

Közép-Kelet- és Dél-Európa országaiban az egyes etnikai csoportok között előfordulhatnak különbségek az alkoholfogyasztás és alkoholfüggőség kialakulása tekintetében. Európa ezen régiójában (de Európában általában is) a roma lakosság a legnagyobb lélekszámmal rendelkező etnikum. Ezt a kisebbségi populációt az élet számos területen hátrányos helyzet jellemzi: rossz életkörülmények, magas munkanélküliségi ráta,

alacsony iskolázottság, emellett szociális kirekesztettséggel és diszkriminációval kell szembenézniük Európa szerte. Mindezen körülmények következtében a roma lakosság egészségügyi ellátásokhoz való hozzáférése korlátozott, önbevalláson alapuló egészségi állapota kedvezőtlenül alakul és feltehetően magasabb korai halálozás jellemzi őket a többségi lakossággal összevetve, függetlenül attól, hogy Európa mely országában élnek.

A cigány népcsoport Észak-India területéről mintegy 1000-1100 évvel ezelőtt vándorolt a balkáni térségbe, majd három migrációs hullámot követően érkezett meg Nyugat-Európa országaiba. Jelenlegi becslések alapján a roma lakosság lélekszáma 12-15 millióra tehető az Egészségügyi Világszervezet Európai Régióján belül, közülük pedig mintegy 10 millió az Európai Unióban telepedett le. A mai Magyarországon élő roma lakosság három legnépesebb csoportja anyanyelvi meghatározás alapján a romungró, beás és oláh cigánycsoportok. Hazánkban legnagyobb, mintegy 2/3-os arányban a magyarul beszélő romungrók (kárpáti cigányok) csoportja él, akik Szerbiából vándoroltak Magyarországra. A második legnépesebb csoportot, a roma lakosság 1/4-ét képező oláh cigányok alkotják. Ez a népcsoport a mai Románia területéről érkezett és a magyar mellett a lovári nyelvet is beszéli. Kisebb a létszamaránya (8%) a Nyugat-Balkán térségéből Kárpát-medence területére bevándorolt beásoknak. Ez a csoport a beás nyelvet beszéli. Az előbbieken felsorolt roma lakosságot alkotó csoportok területi elhelyezkedése az országon belül egyenlőtlen eloszlást mutat. A beás cigányok legnagyobb arányban a dél-dunántúli megyékben élnek, ahol a roma lakosság akár 30%-át is eléri, ugyanakkor Somogy és Baranya megyékben a roma lakosság többségét képezik. Magyarország más régióiban a számuk igen alacsony. A romungró cigány lakosság teszi ki a roma populáció legnagyobb részét az ország egész területén, kivéve az előbbieken említett dél-dunántúli régióban. Az oláh cigányok leginkább Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében, a Dél-Alföldön, a Duna-Tisza közén és a Dunántúlon élnek. Hajdú-Bihar és

Szabolcs-Szatmár-Bereg megyékben élő roma lakosság 81,4%-a magyarcigány, 17,0%-a oláh-cigány és 1,2%-a a beás csoportba tartozik.

Bár sok roma törekszik az asszimilációra, a roma közösségek nagytöbbsége tradícióikat és kulturális identitásukat megőrizte, mely erősen befolyásolja életmódjukat és egészségmagatartásukat. Számos kutatás vizsgálta már a roma és többségi lakosság alkoholfogyasztási szokásait Európában. A különböző európai országokban végzett vizsgálatok eredményei hasonlóak, kivéve egy kutatás esetében, mely szignifikánsan magasabbnak találta az absztinensek prevalenciáját roma lakosok körében, szemben az általános magyar lakosságot reprezentáló mintával. Magasabb prevalencia adatok jellemezték a roma fiatalokat a napi rendszerességgel történő alkoholfogyasztás és részegség tekintetében, s fiatalkorúak körében végzett vizsgálat szignifikáns kapcsolatot mutatott ki a roma etnikum és alkohol intoxikáció élettartam prevalenciája között. Moldovában a roma családok az egy főre jutó kiadás 3%-t költik alkohol és dohánytermékekre, míg a nem roma családok esetében ez 1%. Logisztikus regressziós elemzés alapján az alkoholizmus kialakulásának esélye a roma lakosoknak a török többségi lakossághoz és egyéb etnikumhoz képest 3,2-szeres ($EH=3,2$, $p<0,05$). Spanyol adatok nemhiányzó különbségekre hívják fel a figyelmet az alkoholfogyasztás tekintetében. A férfiak esetében kisebb arányban fordulnak elő absztinensek (24,8%) a romák körében, szemben az általános lakossággal (31,3%); míg a nők vonatkozásában éppen ellenkező a helyzet (62,1% vs 55,9%, rendre). A Fundación Secretariado Gitano, a roma lakosság egészségi állapotának felmérését célzó vizsgálata szerint a roma férfiak fiatalabb életkorban kezdenek el alkoholt fogyasztani, s az alkohol/kábítószer problémával küzdő háztartások száma is magasabb a romák körében Bulgáriában, Görögországban és a Cseh Köztársaságban.

Ésszerű az a feltételezés, hogy a roma lakosság alkoholfogyasztási jellemzőinek hátterében genetikai fogékonyság áll, mivel más polimorfizmusok tekintetében

is találtak különbséget a roma és többségi társadalmak között Európában. A citokróm P450 enzimcsalád génjeit érintő allélvariánsok közül 9 frekvenciájának az eloszlását foglalta össze egy publikáció roma és egyéb populációk körében. Hét genotípus esetében a roma és általános magyar lakosság mintacsoportja között különbség mutatkozott, mely a CYP2C9 *2/*3 és a CYP2C19 *2/*2 genotípusok esetében több mint háromszorosnak bizonyult. Az rs762551, rs3745274, rs1058930, rs1065852, rs3892097, rs1057910 és rs4244285 polimorfizmusok allélfrekvenciái a roma mintában eltérőek voltak. Az SLC6A3 gén 40 bp VNTR polimorfizmusa szignifikánsan különbözött az allél-és genotípusfrekvenciák tekintetében egy 189 oláh cigányt és 189 általános magyar populációba tartozó lakost magában foglaló vizsgálat eredményei szerint. Egy másik összefoglaló közlemény különbségeket tárt fel az MDR1 gént érintő variánsok és haplotípus blokkok esetében. A Magyarországon élő roma és többségi populációt összehasonlítva, az allélgyakoriságok szignifikáns eltérést mutattak a karcinogenezis folyamatában részt vevő GSTM1, NAT2, TP53, XRCC1 Arg194Trp, Arg280Gln és Arg399Gln (borderline), valamint a pre-miR-146a rs2910164 polimorfizmusok esetében. A dohányzáshoz köthető polimorfizmusok vizsgálatára került sor a magyar lakosságot kor és nem szerint reprezentáló és a telepszerű körülmények között élő roma lakosságot reprezentáló mintacsoport DNS mintáin. 16 SNP esetében mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között. A fogékonyságért felelős génváltozatok gyakrabban fordultak elő a magyar lakosságot reprezentáló mintában, míg a protektív hatással rendelkező alélok prevalenciája magasabb volt a roma lakosságot reprezentáló csoportban. Az SLCO1B1 gén variánsainak vizsgálata szignifikáns különbséget mutatott a két populáció körében az SLCO1B1 388 AA (24,5 vs 45,5%), GG (33,4 vs 17,9%) genotípusok, az AG + GG (75.5 vs 54.5 %) hordozók és a G allél frekvenciája esetében (0,545 vs 0,362) ($p < 0,001$). Az SLCO1B1 521 TT frekvenciája szignifikánsan magasabb volt a roma lakosság mintacsoportjában összevetve a magyar mintacsoporttal (67,0 vs 65,2%).

A vizsgálat célja

A roma lakosság káros mértékű alkoholfogyasztással szembeni genetikai fogékonyságának vizsgálatát tűztük ki célul, összevetve az általános magyar populációval, a szakirodalom által azonosított, alkoholfogyasztásai szokásokat befolyásoló allél- és genotípus-frekvenciák elemzése révén. Az egyes genetikai variánsok együttes hatásának vizsgálata céljából súlyozott és súlyozás nélküli genetikai kockázati pontszámokat számoltunk teljes genom asszociációs (GWAS) vizsgálatokból származó hatáserősség-mutatók segítségével. A genetikai fogékonyság mértékének meghatározása fontos szereppel bír a roma lakosságot célzó népegészségügyi intervenciós programok megtervezése és végrehajtása során.

Anyagok és módszerek

Vizsgálati elrendezés

Jelen vizsgálatunk 1273 Északkelet-Magyarországon (ahol a lakosság 30%-a roma) telepszerű körülmények között élő roma és 2967 az általános magyar populációt reprezentáló személyt foglalt magában.

Mintapopulációk

Általános magyar lakosságot reprezentáló mintacsoport

Korábban a metabolikus szindróma prevalenciájának meghatározása céljából a magyar lakosság körében egy keresztmetszeti vizsgálat került elvégzésre, melynek forráspopulációját a Házi-orvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program (HMAP) adta. A HMAP 1998-ban jött létre a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) közreműködésével a kiemelt népegészségügyi jelentőségű, krónikus nem-fertőző betegségek (magasvérnyomás, cukorbetegség, májzsugor, ischaemiás szívbetegség, heveny szívizominfarktus, szélütés, és a légutak, a vastag- és végbél, az emlő, a méhnyak és a prosztata rosszindulatú daganatos megbetegedései) prevalenciájának és incidenciájának monitorizálása céljából. A program kezdeti szakaszában négy megye (Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala) lakosai (kiválasztott házi-orvosi praxisok révén) kerültek bevonásra, majd ezt követően a program további magyarországi régiók területére is kiterjesztésre került (két megye - Komárom-Esztergom és Bács-Kiskun - Közép-Magyarország, Baranya megye a Dél-Dunántúl, és Heves megye Észak-Magyarország területéről).

A vizsgálat forráspopulációját a részt vevő 59 házi-orvosi praxisban regisztrált összes 20-69 éves személy jelentette. A vizsgálati populáció tagjai random módon kerültek kiválasztásra a praxisokhoz tartozó lakosok dokumentációja alapján. Az ily módon képzett minta reprezentatív a felnőtt magyar lakosságra kor, nem és földrajzi eloszlás szerint. A házi-orvosok feljegyezték a részt vevők kórtörténetét és standardizált fizikai vizsgálatokat végeztek (vérnyomás, testsúly-, testmagasság-, és haskörfogat mérés) és vért vettek laboratóriumi vizsgálatok (szérum triglicerid, HDL-koleszterol, glükóz) elvégzése és DNS

izolálás céljából. A fent említett vizsgálat keretein belül összesen 2967 DNS minta került összegyűjtésre, melyeket vizsgálatunk során referencia mintaként használtunk. Minden vizsgálatba vont egyén írásos, tájékozott beleegyezését adta részvételéhez, s a tervezett vizsgálatok elvégzéséhez.

Telepszerű körülmények között élő roma lakosságot reprezentáló mintacsoport

A vizsgálat résztvevői Északkelet-Magyarország megyéiből (Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg), ahol a legtöbb romák által lakott telep található, rétegzett többlépcsős mintavételi eljárással kerültek bevonásra. A szegregált roma telepeket ezekben a megyékben még korábban roma származású, képzett kérdezőbiztosok azonosították a Debreceni Egyetem és a Környezetvédelmi Minisztérium egyik közös projektje keretében. A roma etnikumhoz tartozás megállapítása önmeghatározás alapján történt. Azonosításra kerültek azok a szegregált telepek, melyek lélekszáma a 100 főt meghaladta. Ez 64 szegregált telepet eredményezett, melyek közül random módon 40 került kiválasztásra (25 telep Hajdú-Bihar megyéből és 15 telep Szabolcs-Szatmár-Bereg megyéből). Először minden egyes telepen 25 háztartás kiválasztása történt meg random módon. Majd ezt követően a kiválasztott háztartások 20 éven felüli lakosai közül egy fő került random tábla segítségével kisorsolásra. A 925 fős kohorsz Szabolcs-Szatmár-Bereg megye 15 és Hajdú-Bihar megye 22 háziorvosi praxisából (ebben a megyében 3 orvos nem vállalta a vizsgálatban való részvételt) került ki. Az egészségi állapotfelmérés során minden résztvevő kórtörténete rögzítésre került és fizikai vizsgálatok (vérnyomás, testsúly-, testmagasság és haskörfogat mérés) is történtek. Vérmintavételre genetikai analízis és laboratóriumi vizsgálatok (szérum triglicerid, HDL-

koleszterol, glükóz) elvégzése céljából került sor. Összeségében 757 DNS minta állt rendelkezésre a genotipizáláshoz.

A nemrégiben, Svájci-Magyar Együttműködési Program keretében elindított “Népegészségügyi Fókuszú Alapellátás-szervezési Modellprogram Virtuális Ellátó Központtal” program további DNS minták gyűjtésére nyújtott lehetőséget. Ez a kísérleti program az egészségi állapot társadalmi egyenlőtlenségeinek csökkentését eredményező magyar alapellátási reform megalapozását célozza. A program Magyarország két leghátrányosabb régiójában, Észak-Magyarországon és az Észak-Alföldön zajlik. Ezeken a területeken 4 praxisközösséget hoztak létre Hajdú-Bihar, Borsod-Abaúj-Zemplén, Jász-Nagykun-Szolnok és Heves megyékben. A résztvevő kiválasztásának módja megegyezett a korábban Északkelet-Magyarország megyéiben (Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg) telepszerű körülmények között élők körében végzett vizsgálatával. Azonosításra kerültek a programban résztvevő praxistársulásokhoz tartozó olyan szegregált telepek, melyek lélekszáma a 100 főt meghaladta. A tervezett minta praxistársulásonként 100 fő volt. A program kezdeti fázisában, az alapállapot felmérésben és DNS mintagyűjtésben még két további praxistársulás is részt vett, melyek a program végleges formájában már nem szerepeltek. Praxistársulásonként 5 telep került kisorsolásra. Amennyiben kevesebb mint öt, legalább 100 lélekszámmal rendelkező telep volt csupán, akkor minden 100 főt meghaladó lakosú telep belekerült a mintába. Ezt követően telepenként 20 háztartás kiválasztása történt random módon. Majd a kiválasztott háztartások 20 éven felüli lakosai közül egy fő került random tábla segítségével kiválasztásra. Amennyiben valaki visszautasította a részvételt, nem volt lehetőség további személy beválogatására. Ezen projekt keretében az egészségi alapállapot felmérés elvégzése során további 516 roma minta összegyűjtésére került sor, melyek összességében kor és nem szerint reprezentatív az Északkelet-Magyarország területén élő roma lakosságra. A két vizsgálati projekt összesen 1273 roma DNS minta összegyűjtésére,

majd genotipizálására nyújtott lehetőséget. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum Etikai Bizottsága (hivatkozási szám: 2462-2006) és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (hivatkozási számok: NKFP/1/0003/2005; 8907-O/2011-EKU és 2213-5-2013/EKU) engedélyezte. Mindkét mintapopuláció részvevői írásos, tájékozott beleegyezésüket adták a vizsgálatokhoz.

SNP-k kiválasztása

Szisztematikus szakirodalom kutatást (PubMed, HuGE Navigator) végeztünk az alkoholfüggőségre hajlamosító génváltozatokra vonatkozóan, melynek alapjául az alkoholdependencia kialakulásának molekuláris háttere szolgált. A kutatás során az alábbi kulcsszavak, illetve azok kombinációt alkalmaztuk: alcoholism, alcohol dependence, alcohol consumption, molecular genetics, genomics, genes, single-nucleotide polymorphism, genetic variants, gene polymorphism, common gene variants, genome-wide association study (GWAS), candidate gene study, case-control study, meta-analysis, review, association, population genetics, Roma, Gypsy. Külön figyelmet fordítottunk a metaanalízisek és összefoglaló közlemények eredményeire. Mindezt összevetve 32, a káros mértékű alkoholfogyasztással összefüggést mutató SNP-t azonosítására került sor. Ezek a polimorfizmusok vizsgálatuk fontossága alapján három különböző prioritási csoportba kerültek besorolásra. A genotipizálást végző szolgáltató által kialakított reakcióelegy egyidejűleg 25 SNP vizsgálatára nyújtott lehetőséget Sequenom Mass Array iPLEX platformon. Azonban egy SNP esetében a genotipizálás mégsem bizonyult sikeresnek, ezért a szolgáltató nem javasolta további vizsgálatát. Az alkalmazott genotipizálási módszerek összességében 25 SNP analízisét tették lehetővé, melyek az alkohol metabolizmusában részt

vevő enzimeket kódoló (alkohol dehidrogenáz: ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH7, aldehid dehidrogenáz: ALDH1A1, ALDH2), valamint a dopaminerg (SLC6A3, DDC), GABAerg (GABRA2, GABRG1), szerotonerg (HTR1B, MAOA, TPH2), kolinerg (CHRM2), glutamáterg (GRIN2A) és opioid (POMC, OPRM1, OPRK1) neurotranszmitter rendszerek, illetve egy, az idegfejlődésben és dendritikus neurogenesisben részt vevő fehérje (BDNF) génjeiben találhatóak.

DNS izolálás

A DNS izolálás EDTA-val alvadásgátolt vér 500 µl alikutjaiból történt MagNA Pure LC DNS Isolation Kit – Large Volume (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) felhasználásával a gyártó utasításait követve. Az extrakciót követően a DNS minták felvétele 200 µl MagNA Pure LC DNS Isolation Kit-Large Volume Elution Buffer-ben történt.

Genotipizálás

Az ADH1C rs1693482 polimorfizmusa esetében a genotipizálást LightCycler 1.5 készüléken (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) végeztük valósídejű polimeráz-lánreakciót (real-time PCR) követő olvadáspont analízissel, melynek során a próbák koncentrációja 0.2 µmol/l, míg primereké 0.5 µmol/l volt. A primereket és próbákat a TIB Molbiol készítette (Berlin, Németország).

A további 24 SNP esetében a genotipizálás Sequenom Mass Array iPLEX platformon történt a Karolinska Egyetem Klinikai Kutatóközpontjában (Mutation Analysis Core Facility -

MAF, Stockholm, Svédország). Ez a módszer a MALDI-TOF tömegspektrometriás detektálással történő PCR reakción alapszik, melynek során 28 SNP genotipizálására nyílik lehetőség. A multiplex PCR reakcióban többszörös „forward” és „reverse” primerek vannak jelen egyszerre. Lókusz-specifikus polimeráz láncreakciót követően lókusz-specifikus PCR extenzió történik (iPLEX reakció), melynek során az oligonukleotid primerek a polimorfizmustól „upstream” irányban bekötődnek. Az iPLEX reakció során az amplifikált target DNS-t és a primereket tömegmódosított didezoxinukleotid láncterminátorokkal együtt inkubálják. Az egy bázissal (tömegmódosított láncterminátor) meghosszabbított primer tömege a MALDI-TOF tömegspektrometria módszerével meghatározható, mely a szekvenciát pontosan azonosítja. A validációt, konkordancia analízist és minőség ellenőrzést a MAF végezte saját protokollja szerint. A genotipizálás 4184 (1267 roma és 2917 referencia) DNS minta esetében volt sikeres.

Statisztikai elemzés

Az adatokat STATA 9.0 statisztikai szoftver (StataCorp LP, College Station, TX, USA) segítségével elemeztük. A két vizsgálati populáció átlagéletkorának és nemi megoszlásának összehasonlítása során Mann-Whitney U próbát és χ^2 tesztet használtuk. A Hardy-Weinberg egyensúlytól (HWE) való eltérés vizsgálatát és a két populációra vonatkozó allél- és genotípus-frekvenciák összehasonlítását χ^2 teszt segítségével végeztük. A többszörös összehasonlítás esetén Bonferroni korrekciót alkalmazva a p érték 0,002-nek bizonyult, egyéb esetekben a nominális szignifikancia értéke $p < 0,05$ volt. Az egyes genetikai markerek közötti kapcsoltság vizsgálata során a Haploview szoftver 4.2 verzióját alkalmaztuk. Az analízis során a D' értékeket határoztuk meg és tüntettük fel. Az egyes SNP-k közötti kapcsoltsági

kiegyensúlyozatlanságot (linkage disequilibrium - LD) mindkét vizsgálati populációban vizsgáltuk és azonosítottuk a haplotípus blokkokat.

Súlyozatlan és súlyozott genetikai pontszámok (genetic risk score - GRS és weighted genetic risk score – wGRS) értékek meghatározása

Mindkét vizsgálati csoport minden egyes tagja esetében elvégeztük a súlyozás nélküli és a súlyozott genetikai pontszámok (GRS és wGRS) meghatározását. Minden olyan személy, aki esetében valamely SNP genotípus adata hiányozott, kizárásra került. A súlyozás nélküli genetikai pontszámot az egyének által hordozott rizikóallélek összes száma adta. Azon személyek, akik két rizikóalléllal rendelkeztek (rizikó allél homozigóták) “2” genotípussal kerültek kódolásra, a rizikó allél heterozigóták “1” genotípus jelölést kaptak, míg a “0” a rizikóallél hiányát jelentette. Protéktív hatásúként azonosított allélek hordozása esetén “0” jelentette a hatás-allél homozigótákat és “2” az ettől eltérő allélre nézve homozigótákat. Az alábbi egyenlet (1) írja le a súlyozás nélküli genetikai pontszám (GRS) számításának módját, ahol a G_i a rizikóallélek számát jelenti az „i”-edik SNP esetében. Ez a modell azt feltételezi, hogy a pontszám meghatározás során figyelembe vett minden allél additív módon járul hozzá a fenotípushoz, azaz a pontszám a rizikóallélek számának egyszerű összegét jelenti.

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

A vizsgált SNP-kre vonatkozó hatásereőség-mutatók összegyűjtése céljából az alkohol dependencia genetikai hátterének feltárását célzó nagy léptékű genomikai vizsgálatokra és metaanalízisekre fókuszáló szakirodalom kutatást végeztünk. Ennek keretében 8 kandidáns

gént érintő 11 SNP (POMC gén: rs1866146, rs6713532; BDNF gén: rs6265; GABRA2 gén: rs567926, rs279871, rs279858; ALDH1A1 gén: rs610529; ADH1B gén: rs1229984; ADH7 gén: rs1154458; CHRM2 gén: rs324650 és OPRM1 gén: rs1799971) hatásereősség-mutatója volt fellelhető, majd a súlyozott genetikai pontszám meghatározásában felhasználható.

A súlyozott genetikai pontszám figyelembe veszi, hogy az egyes polimorfizmusok hatásereősség-mutatói különbözők. Ennek a kiszámolása során, melynek módját a (2) és (3) egyenletek írják le, a súlyokat (w_{OR_i}) az egyes allélokra vonatkozó rizikó koefficiensekből határoztuk meg az asszociációs vizsgálatokban megállapított esélyhányadosok alapján. Általában az egyes SNP-ket hordozó allélekre vonatkozó esélyhányadosok logaritmusát alkalmazható súlyozásként. Ezeket a súlyokat (w_{OR_i}) 0-val, 1-gyel vagy 2-vel szoroztuk, attól függően, hogy az adott személy (X_i) hány hatás-alléllal rendelkezett.

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

$$w_{OR_i} = \log(OR_i) \quad (3)$$

Azokban az esetekben, ahol a hatásereősség-mutató csupán a rizikóallél hordozásának tényére (rizikóallél heterozigóta + rizikóallél homozigóta vs egyéb allél homozigóta) vonatkozóan állt rendelkezésre (OPRM1), a rizikó koefficiensét 0-val (rizikóallél hiánya a genotípusban) vagy 1-gyel (rizikóallél jelenléte a genotípusban) szoroztuk meg. A GRS és wGRS pontszámok eloszlásának összehasonlítására a Student-féle kétmintás t-próbát és a Mann-Whitney U próbát alkalmaztuk.

Figyelembe véve a kor és nem zavaró hatását a GRS vonatkozásában a két vizsgálati minta esetében, varianciánálízis-modellt állítottunk fel. A lehetséges zavaró változók alapján

a wGRS esetében a mintákat rétegekre bontottuk (20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-X korcsoportok).

Eredmények

Allél- és genotípus-frekvenciák összehasonlítása

Összesen, 25 SNP vizsgálatára került sor 1267 a roma (R) és 2917 az általános magyar (M) populációt reprezentáló egyén mintáin. Mindkét vizsgálati csoportban szignifikáns eltérést mutatkozott a normáleloszlástól (Shapiro-Wilk-próba, $p < 0,0001$) az életkorok eloszlása tekintetében. Mivel a két mintacsoportban a varianciák egymástól különböztek, ezért a Mann-Whitney U próbát alkalmaztuk, mely eredménye szerint a két vizsgálati populáció esetében az átlagéletkor szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$). A roma populáció átlagéletkora $40,67 \pm 12,44$ év, míg az általános magyar lakosság esetében ez $45,43 \pm 14,5$ év volt. A férfiak aránya a roma mintán belül szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az általános magyar populációt reprezentáló mintában (R: 0,42 vs M: 0,49, $p < 0,01$).

Vizsgáltuk a Hardy–Weinberg egyensúly fennállását minden egyes SNP esetében. A Hardy–Weinberg egyensúlytól való eltérést egy SNP (TPH2 rs1386496) esetében tapasztaltuk mindkét vizsgálati csoportban (mely feltehetően genotipizálási hiba eredménye), ezért ezt a polimorfizmust a további elemzésekből kizártuk. A MAOA rs979606 variánsa csak a roma és DDC rs3779084 variánsa pedig csak a magyar csoportban tért el a Hardy–Weinberg egyensúlytól. Mivel ez azt eltérést nem szükségszerűen genotipizálási hiba okozza, hanem

genetikai tényezők, non-random párválasztás, szelekciós hatás, populáció stratifikáció is állhat a háttérben, ezért ez a két polimorfizmus továbbra is az elemzésünk részét képezte.

Az allélfrekvenciákat az egyes csoportokban a genotípus frekvenciák alapján számoltuk. Két polimorfizmus, az ALDH2 rs671 és SLC6A3 rs6530 monomorfnek bizonyult mindkét mintában. A Bonferroni korrekciót követően 17 SNP esetében mutatkozott szignifikáns ($p < 0,002$) különbség a két csoport között. A rizikó variánsok esetében, az rs7694646 (ADH4), rs1154400 (ADH5), rs279858 és rs567926 (GABRA2) és rs6985606 (OPRK1) polimorfizmusok gyakoribbak voltak az általános magyar populációt reprezentáló mintában (30,77% vs 26,68%, 34,25% vs 29,31%, 38,65% vs 27,17%, 39,77% vs 28,54% és 47,6% vs 33,99%, a felsorolás rendjében), míg az rs1799971 (OPRM1), rs1866146 és rs6713532 (POMC) (19,90% vs 13,04%, 52,35% vs 39,37% és 40,17% vs 26,15%, a felsorolás rendjében) polimorfizmusok allélfrekvenciáit a roma lakosság körében találtuk magasabbnak. Három protektív variáns (rs1229984 - ADH1B, rs130058 - HTR1B és rs979606 - MAOA) gyakoribbnak mutatkozott a romák (12,87% vs 8,0%, 35,59% vs 27,88% és 41,93% vs 31,66%, rendre), míg hat másik (rs1800759 - ADH4B, rs610529 - ALDH1A1, rs6265 - BDNF, rs279871 - GABRA2, rs2221020 - GABRG1 és rs2072450 - GRIN2A) az általános magyar populáció (40,79% vs 35,7%, 45,05% vs 31,51%, 19,88% vs 11,34%, 38,67% vs 27,19%, 48,23% vs 36,33% és 13,72% vs 9,04%, rendre) körében.

Kapcsoltsági elemzés

A magyar mintapopulációban a páronkénti elemzés teljes kapcsoltságot mutatott két GABRA2 (rs279871–rs279858) marker esetében. Az ADH5 rs1154400–ADH4 rs7694646, ADH4 rs7694646–rs1800759, ADH5 rs1154400–ADH4 rs1800759, GABRA2 (rs567926–

rs279871, rs567926–rs279858) és POMC gén (rs1866146 –rs6713532) polimorfizmusai esetében a kapcsoltság erősnek bizonyult. Három haplotípus blokkot azonosítottunk. Az első blokk a POMC gén (rs1866146, rs6713532) variánsait tartalmazta. A második blokk GABRA2 markereket (rs567926, rs279871, rs279858) foglalt magában, míg a harmadik haplotípusblokkba az ADH5-ADH4 gének (rs1154400, rs7694646, rs1800759) polimorfizmusai tartoztak.

A GABRA2 (rs279871–rs279858) marker esetében a roma populációt reprezentáló mintában is teljes volt a kapcsoltság. A GABRA2 (rs567926 és rs279871, rs567926 és rs279858), ADH (ADH5 rs1154400–ADH4 rs7694646, ADH5 rs1154400–ADH4 rs1800759, ADH5 rs1154400–ADH1B rs1229984, ADH4 rs7694646–rs1800759, ADH4 rs7694646–ADH1B rs1229984, ADH4 rs1800759–ADH1B rs1229984, ADH1B rs1229984–ADH7 rs1154458) és POMC gének (rs1866146 – rs6713532) markerei erős kapcsoltságot mutattak. A POMC (rs1866146, rs6713532), GABRA2 (rs567926, rs279871, rs279858), és ADH5, ADH4, ADH1B gének (rs1154400, rs7694646, rs1800759, rs1229984) polimorfizmusai a roma populációban is három haplotípus blokkot alkottak.

Genetikai rizikó pontszámok összehasonlítása

Vizsgálatba vonva az összes SNP-t, a roma populáción belül 1090 egyén esetében került meghatározásra a GRS, és a pontszám 13-28 között változott. Az általános magyar lakosság genetikai rizikó pontszáma 12-29 között mozgott 2607 személy adatai alapján. Egyik mintacsoportban sem tért el szignifikáns mértékben a GRS eloszlása a normáeloszlástól a Shapiro-Wilk teszt (általános magyar lakosságot reprezentáló mintacsoport $p=0,69117$, telepszerű körülmények között élő roma lakosságot reprezentáló mintacsoport $p=0,99925$) szerint. Az átlagos pontszám 20,73 (SD 2,44) volt a roma és 21,02 (SD 2,49) a magyar

mintacsoportban. A genetikai rizikó pontszám eloszlása a két vizsgálati populációban szignifikánsan különbözött a Student-féle kétmintás t-próba ($p=0,0013$) alapján.

A magyar populáció 30%-a rizikó pontszám alsó ötödében ($GRS \leq 19$) helyezkedett el, míg a roma populáció esetében ez 27,1 %-nak bizonyult. A roma populáció 13%-a a rizikó pontszám felső ötödébe ($GRS \geq 24$) tartozott szemben a magyar populáció 16,9% -val ($p=0,017$), azaz a súlyozás nélküli genetikai rizikó pontszámok eloszlása a roma populáció esetében balra (azaz az alacsonyabb kockázatot jelentő tartomány felé) tolódott az általános magyar populációt jellemző eloszláshoz viszonyítva.

Az ADH4 és ADH5 gének polimorfizmusai esetében nem állt rendelkezésre hatásereőség-mutató, ezért ezek az SNP-k nem kerültek be a wGRS elemzésbe. A wGRS 8 SNP adataiból került kiszámításra, mivel a POMC és GABRA2 gének polimorfizmusai erős kapcsoltságot mutattak, ezért csak az rs1866146 (POMC) és rs567926 (GABRA2) SNP-k kerültek kiválasztásra a wGRS kalkulációhoz. Minden blokkból szisztematikusan az első olyan SNP-t választottuk ki, amire nézve hatásmérő mutató elérhető volt.

A roma populáció wGRS medián értéke 0,53 (interkvartilis tartomány (IKT): 0,33-0,76) volt szemben az általános magyar populáció 0,66-os értékével (IKT: 0,45-0,85). Az alacsonyabb medián érték a romák esetében összhangban van azzal, hogy átlagosan alacsonyabb súlyozott genetikai pontszámmal rendelkeznek ($p=3,33 \times 10^{-27}$). A wGRS esetében az adatok nem követték a normal eloszlást, a ferdeség értéke -0,18 ($SE=0,07$) volt és a csúcsosság mutatója -0,13-nak ($SE=0,14$) bizonyult a roma populációban, míg a magyar minta esetében ezek az értékek -0,12 ($SE=0,05$) és -0,17 ($SE=0,1$) voltak.

A zavaró tényezők korrekciója azokban az esetekben volt lehetséges, ahol nem voltak hiányzó adatok. A GRS mintázata ($p=0,0236$) a korra és nemre történő korrekció után sem változott meg. Az eredmények a különböző rétegek esetében egybehangzónak bizonyultak,

mivel az egyes réteg-specifikus wGRS mutatók (medián és IKT) azt mutatják, hogy a roma populáció átlagosan alacsonyabb súlyozott genetikai pontszámmal rendelkezik kortól és nemtől függetlenül.

Megbeszélés

Az európai roma lakosság 1000-1100 évvel ezelőtt vándorolt Indiából a Balkánra, és napjainkban Európa szerte szétszóródva élnek. Közép-, Kelet- és Dél-Európa országainak többségében a lakosság több mint 5%-át alkotják. Egészségi állapotuk szignifikánsan rosszabb, mint a többségi lakosságé, mely nagymértékben kedvezőtlen egészségmagatartásukra vezethető vissza. Azon eredmények alapján, miszerint (i) a napi rendszerességgel történő alkoholfogyasztás és részegség már fiatal korban is magas prevalencia értékeket mutat a romák körében, (ii) a kockázatos mértékű alkoholfogyasztás, részleges genetikai háttere bizonyítottan tekinthető, (iii) valamint, hogy a roma lakosság esetében igazoltan magas a vérrokon házasságkötési ráta, megalapozottnak tűnik az a feltételezés, hogy a roma lakosság alkoholfogyasztási szokásainak hátterében genetikai meghatározottság áll.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy számos, az alkoholfogyasztás mértékét befolyásoló polimorfizmus a magyar roma és az általános populáció körében észlelt allél- és genotípusfrekvenciáit összehasonlítsuk, és ezáltal meghatározzuk, hogy a roma lakosság káros mértékű alkoholfogyasztási jellemzőihez genetikai meghatározottság hozzájárul-e, hiszen más polimorfizmusok tekintetében is találtak különbséget a roma és többségi társadalmak között Európában. Ez az első olyan vizsgálat, mely számos, a káros mértékű alkoholfogyasztásra hajlamosító variáns előfordulási gyakoriságát vizsgálja a telepszerű

körülmények között élő roma lakosság körében és összehasonlítja azt a többségi populációt jellemző mutatókkal. A jelenlegi vizsgálatba bevont SNP-k az alkohol metabolizmusában részt vevő fehérjék, illetve az alkoholfogyasztással kapcsolatban álló neurotranszmitter rendszerek fehérjéit kódoló génekben találhatók.

Az alkoholfogyasztási szokásokat befolyásoló polimorfizmusok közül 25 SNP genotipizálására került sor, és a két populációs minta összehasonlítása során a többszörös tesztkorrekció elvégzése után is 17 polimorfizmus esetében szignifikáns különbség volt tapasztalható. A fogékonysági allélok közül az rs7694646, rs1154400, rs279858, rs567926 és rs6985606 gyakoribb volt az általános magyar populáció körében, míg az rs1799971, rs1866146 és rs6713532 a roma mintában. A protektív variánsok esetében az rs1800759, rs610529, rs6265, rs279871, rs2221020 és rs2072450 polimorfizmusok gyakoribbnak mutatkoztak az általános magyar lakosság körében; míg az rs1229984, rs130058 és rs979606 esetében magasabb frekvencia értékeket találtunk a roma mintában.

Bár 17 genetikai alteráció szignifikáns különbséget mutatott a roma és magyar vizsgálati populációk között, az ALDH2 gén polimorfizmusa mindkét vizsgálati populációban monomorfnek bizonyult. Ez az eredmény összhangban van a dbSNP adatbázis adataival, miszerint ezen protektív allél frekvenciája a HapMap-CEU populációban 0%. Az ALDH2 gén rs671 polimorfizmusa erős védő hatással rendelkezik az alkoholfüggőséggel és egyéb alkohol-indukálta megbetegedésekkel szemben ázsiai populációk esetében, mivel alacsony, vagy teljes mértékben hiányzó katalitikus aktivitása révén késleltetett acetaldehid oxidációt és következményes emelkedett acetaldehid szinteket és alkohol szenzitivitást eredményez.

Vizsgálatunk során az ALDH2 rs671 és SLC6A3 rs6530 allélfrekvenciái megegyeztek (monomorfnek bizonyultak) mindkét vizsgálati mintában, ugyanakkor a vizsgált polimorfizmusok többségének allélfrekvenciái különböztek a magyar és roma populáció összehasonlításakor. A káros mértékű alkoholfogyasztással kapcsolatban álló, a vizsgálatba

bevont polimorfizmusok közül 5 esetében metaanalízis is megerősítette azok hatását. Az ADH1B rs1229984 variánsa esetében az elmúlt 21 év során publikált asszociációs vizsgálatok metaanalízise erős kapcsolatot (esélyhányados 2,06; 95% MT: 1,84-2,31) mutatott ki az alkoholhasználat zavarai (dependencia és abúzus). Eset-kontroll vizsgálatok metaanalízise során a BDNF gén rs6265 polimorfizmusának hatását vizsgálták mentális megbetegedésekkel (evési zavarok, szerhasználat zavarai, hangulati zavarok és skizofrénia) szemben, a szerhasználat zavarai esetében 21%-os protektív hatást vélelmeztek. Az alkoholizmust tekintve, a GABRA2 rs279858 esetében 1,27 értékű (95% MT: 1,01-1,60) generalizált esélyhányados igazolódott, míg a GABRA2 rs567926 esetében az allél-specifikus esélyhányados 1,24-nek (95% MT: 1,06-1,46) bizonyult. Az OPRM1 variáns (rs1799971) etnikum-specifikus metaanalízise az alkoholfüggőséggel kapcsolatosan szignifikáns kapcsolatot talált ázsiai lakosok körében (EH: 1,73), azonban kaukázusi populációk esetében nem találtak ilyen összefüggést.

A kapcsoltsági analízis a két populáció között különbségeket azonosított a kapcsoltság mértékében a vizsgált polimorfizmusokra vonatkozóan, annak következtében, hogy a roma lakosság az általános magyar populáción belül eltérő származással és populációs keveredéssel rendelkezik.

Vizsgálataink során alkalmazásra került a GRS és wGRS számítása, mely több genetikai variánsra vonatkozó információt egyetlen mennyiségi pontszámban képes tömöríteni. Eredményeink alapján mind a GRS, mind a wGRS szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a roma lakosság körében a lehetséges zavaró tényezők korrekcióját követően is. Bár a wGRS esetében viszonylag kevés számú SNP adatai álltak rendelkezésre, az eredmények arra utalnak, hogy még ilyen esetben is lehetséges olyan genetikai pontszámot létrehozni, mely – ha korlátozottan is - diszkriminatív képességgel rendelkezik. Mivel a wGRS számítása során felhasznált, rendelkezésre álló hatásereőség-mutatók heterogén vizsgálatokból

származnak, az alkoholfüggőségre vonatkozó teljes genom asszociációs vizsgálatok korlátozott száma miatt, ezért eredményeink megfelelő körültekintéssel interpretálhatóak. A súlyozás nélküli genetikai rizikó pontszámok megbízható módon alkalmazhatók a genetikai terheltség becslésére, míg a súlyozott genetikai rizikó pontszám meghatározása egy új típusú módszertani megközelítés alkalmazása, mely akkor válik igazán hasznosíthatóvá a genetikai predispozíció jellemzésében, amikor a hatáserősség-mutatók már közel teljes körűen rendelkezésre állnak.

Eredményeink arra utalnak, hogy a roma lakosság körében tapasztalt káros mértékű alkoholfogyasztás magas prevalenciájának hátterében nem az általános magyar populációénál fokozottabb genetikai fogékonyság áll. Ezen megállapítás alapján ésszerű az a feltételezés, hogy környezeti faktorok, beleértve a társadalmi-gazdasági és kulturális tényezőket is, magyarázzák az alkoholfogyasztási szokásokban megmutatkozó különbségeket.

Jelenlegi vizsgálatunk nyilvánvaló korlátja az, hogy a roma vizsgálati minta nem volt reprezentatív a Magyarországon élő teljes roma populációra. Azok a roma lakosok, akik különböző mértékben asszimilálódtak az általános magyar populációba, a vizsgálat természeténél fogva nem kerültek bele az elemzésbe. További korlát, hogy számos személy vonakodik önmagát romaként megjelölni, és az általános magyar populációt reprezentáló mintába is bekerültek roma egyének, ami a két populáció közötti különbségek enyhe mértékű alulbecslését eredményezte.

A jelen vizsgálatban alkalmazott genotipizálási technológia nagy áteresztő-képességű SNP genotipizálási módszer, azonban változó számú tandem ismétlődő szekvenciák (variable number tandem repeat - VNTR) vizsgálatára nem alkalmas. Mindazonáltal, érdemes lenne vizsgálatunkat a VNTR polimorfizmusok irányába is kiterjeszteni, hiszen a szakirodalom

meggyőző eredményei alapján bizonyos VNTR polimorfizmusok is befolyásolhatják az alkoholfogyasztási jellemzőket.

A szakirodalomban nem állnak rendelkezésre adatok melyek a Roma populációk körében az alkoholfogyasztás és különböző genetikai polimorfizmusok kapcsolatát írják le. Indiai populációk (tekintve a romák indiai eredetét) esetében is mindössze egy, a Manipur állam lakosai körében kivitelezett vizsgálat esetében áll rendelkezésre hatásereőség-mutató az ANKK1 Taq1 polimorfizmus és az alkohol dependencia kapcsolatára vonatkozóan (A1A1+A1A2, EH=1,74), mely összevethető és nem különbözik nagy mértékben európai kutatások metaanalízisének eredményével (A1A1+A1A2, EH=1,23). Jelen vizsgálatunk feltételezi, hogy vizsgálati populációinkban az SNP-k hatásereőség-mutatói hasonlóak a korábbi kutatásokban szereplő, nagytöbbségében kaukázusi populációkra leírt hatásereőség-mutatókhoz. Mivel a különböző populációkra vonatkozó adatok egybehangzóak, ezért nincs okunk azt feltételezni, hogy a hatásereőség-mutatók az általunk vizsgált populációkban lényegesen eltérőek lennének, azaz különböznének az általános magyar lakosságot reprezentáló mintacsoportban és a telepszerű körülmények között élő roma lakosságot reprezentáló mintacsoportban. Ugyanakkor vizsgálati adatok híján természetesen nem lehet kizárni, hogy a hatásereőség-mutatók – legalábbis egyes esetekben – eltérőek, ezt vizsgálataink korlátai között meg is említjük, de a súlyozatlan és súlyozott genetikai kockázatai értékek hasonló alakulása/eloszlása alapján a hatásereőség-mutatók eltéréséből adódó jelentős torzítás lehetőségét kizárhatjuk. Azonban egy további vizsgálat választ adhatna arra a kérdésre, hogy van-e, akár csekély mértékű eltérés is a súlyozás nélküli és súlyozott genetikai pontszámok és az alkoholfogyasztás (káros mértékű alkoholfogyasztás prevalenciája, elfogyasztott alkohol mennyisége) közötti korreláció mértékében a magyar általános és roma populációk esetében.

A roma lakosság kedvezőtlen egészségmagatartása, már a fiatalok körében is megmutatózó káros alkoholfogyasztási szokások és dohányzás háttérben a roma családok alkoholfogyasztással és dohányzással szembeni túlzottan engedékeny hozzáállása állhat. A roma lakosok nincsenek tisztában az aktív és passzív dohányzás káros hatásaival, és már gyermekeik körében is elfogadható számukra ez a viselkedésforma. Roma nők az alkoholizáló férjüket családi életük velejárájának tekintik, valószínűleg az alkohol káros hatásaira vonatkozó hiányos ismereteik miatt. A két populáció alkoholfogyasztási szokásaiban megmutatózó különbségek feltehetően nem eltérő genetikai fogékonysággal magyarázhatóak, hanem különböző kulturális és környezeti tényezők hatásaként interpretálhatóak. A környezeti és kulturális tényezők szerepének fontossága kiemelendő a romák körében tervezett népegészségügyi intervenciók tervezése során.

Összefoglalás

Kutatások eredményei alapján a roma lakosság esetében már gyermek- és serdülőkorban is kedvezőtlenebbül alakulnak az alkoholfogyasztási szokások, mint a többségi társadalomhoz tartozó társaik körében. A roma lakosság káros mértékű alkoholfogyasztással szembeni genetikai fogékonyságának vizsgálatát tűztük ki célul, összevetve azt az általános magyar populációt jellemző adatokkal.

A telepszerű körülmények között élők köréből összesen 1273, míg az általános magyar lakosság esetében 2967 minta genotipizálása történt meg 25 polimorfizmus eloszlásának súlyozatlan és súlyozott vizsgálatával. Az egyes SNP-k együttes hatásának jellemzésére genetikai kockázati pontszámokat számoltunk.

A két mintacsoport esetében 17 SNP allélfrekvenciája szignifikáns különbséget mutatott ($p < 0,002$). A súlyozás nélküli genetikai rizikó pontszámok eloszlása a roma minta esetében balra (az alacsonyabb kockázatot jelentő tartomány felé) tolódott az általános magyar lakosság esetében észlelt eloszláshoz viszonyítva ($p = 0,0013$). A súlyozott pontszám esetében a roma populációt jellemző medián érték alacsonyabbnak bizonyult a magyar mintáénál (0,3 vs 0,65, $p = 3,33 \cdot 10^{-27}$) a zavaró tényezők korrekcióját követően is.

Az eredmények alapján a roma és általános magyar lakosság alkoholfogyasztási szokásaiban mutatkozó különbségek nem genetikai meghatározottságnak tulajdoníthatóak, hanem különböző kulturális és környezeti tényezők következményeként interpretálhatók. A roma lakosság körében a káros mértékű alkoholfogyasztás csökkentése céljából olyan preventív intézkedésekre van szükség, melyek ezen populáció sajátos környezeti és kulturális jellemzőit is figyelembe veszik.



Nyilvántartási szám: DEENK/11/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Diószegi Judit
Neptun kód: L118BW
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Diószegi, J.**, Fiatal, S., Tóth, R., Moravcsik-Kornyicki, Á., Kósa, Z., Sándor, J., McKee, M., Ádány, R.: Distribution Characteristics and Combined Effect of Polymorphisms Affecting Alcohol Consumption Behaviour in the Hungarian General and Roma Populations.
Alcohol Alcohol. 52 (1), 104-111, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agw052>
IF: 2.724 (2015)
2. Kósa, Z., Moravcsik-Kornyicki, Á., **Diószegi, J.**, Roberts, B., Szabó, Z., Sándor, J., Ádány, R.: Prevalence of metabolic syndrome among Roma: a comparative health examination survey in Hungary.
Eur. J. Public Health. 25 (2), 299-304, 2015.
IF: 2.751

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,475

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,475

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.01.24.

