

Taxán metabolizmust befolyásoló citokróm P450 gének polimorfizmusai roma és magyar populációban

XXXII. OTDK Biológia Szekció

Készítette: Ganczer Alma

Biológia MsC hallgató

2. évfolyam

Küldő intézet: PTE TTK Biológia Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla

PTE KK Orvosi Genetikai Intézet



Pécs, 2015.

Tartalomjegyzék

1. Irodalmi háttér	3
1.1. Farmakogenetika és farmakogenomika	3
1.2. Citokróm P450 (CYP450) enzimek és gének.....	5
1.3. CYP1B1	6
1.4. CYP2C8	6
1.5. Taxán vegyületek.....	7
2. Célkitűzés	8
3. Anyag és módszer	9
3.1. Vizsgált populációk	9
3.2. Vizsgált polimorfizmusok	9
3.2.1. CYP1B1 (rs1056836)	9
3.2.2. CYP2C8 (rs1058930)	9
3.3. Molekuláris biológiai módszerek	10
3.4. Eredmények értékelése	13
4. Eredmények	14
5. Értékelés	16

1. Irodalmi háttér

1.1. Farmakogenetika és farmakogenomika

Bár az öröklődés mechanizmusa és jelentősége már hosszú ideje foglalkoztatja a tudományos közvéleményt, számos kérdésben csak az utóbbi évtizedekben merült fel a genetikai adottságok befolyásának jelentősége. A figyelem középpontjába először a szembetűnő, könnyen elkülöníthető fenotípusok kerültek, és a tudomány folyamatosan igyekezett feltérképezni mindazon tulajdonságaink háttértörténetét, melyek a mindennapi életünket befolyásolni képesek. Ma már számos öröklött betegségről tudjuk, hogy pontosan mely gének felelősek a kialakításukért, és még azt is el tudjuk különíteni, hogy a kérdéses génben milyen változásoknak kellett bekövetkeznie ahhoz, hogy az adott kórkép létrejöjjön. Ha a környezeti tényezők vizsgálata nem vezet eredményhez, ésszerűnek tűnik, hogy a genomban keressük a választ a szervezetünk működésében bekövetkezett változásokra. Ez a megközelítés magától értetődő lehet azon betegségek esetén, ahol egy család több tagja is érintett. Az egyéni változatosság azonban számos más formában is megnyilvánulhat. Minden személy a gének egyedi készletével rendelkezik, és ez az egyediség az élet minden területére hatással van.

Régóta ismert jelenség az orvostudományban és a gyógyszergyártásban, hogy mindig akadnak olyan egyének, akik a várttól eltérően reagálnak ugyanazon gyógyszeres kezelésre. Míg a betegek döntő többségénél a papírforma szerint előírt gyógyszerválasz jelentkezik, lesznek olyan kivételek, akik nem a kívánt reakciót mutatják. Előfordulhat, hogy egyáltalán nem reagálnak a kezelésre, illetve szervezetük sokkal erőteljesebb, vagy éppen gyengébb választ ad.

A gyógyszerválasz és a szükséges dózis egyéni különbségeit gyakran magyarázhatják olyan kézenfekvő tényezők, mint a testmagasság, a testsúly, az életkor, az egyén neme, vagy étrendje és egyéb környezeti tényezők. Az esetek többségében azonban a fent említett faktorok sem képesek 100%-ban magyarázni a tapasztalt variabilitást. A különbségek eredete ismét a genomban keresendő.

Minden gyógyszer hatékonyságának kritikus pontja, hogy képes-e metabolizálni az emberi szervezet, és ha igen, milyen mértékben. A különböző anyagok lebontása és átalakítása összetett folyamat számos résztvevővel. Minden olyan változás, amely az ezen alkotóelemeket kódoló genomi szekvenciákat érinti, hatással lehet az elkészült fehérje működésére: egy funkcióját veszített enzim vagy transzporter megakadályozhatja a teljes folyamat lezajlását, illetve funkciónyerés esetén lényegesen fel is gyorsíthatja azt.

A probléma tehát adott: ahhoz, hogy egy kezelést a lehető leghatékonyabbá tegyünk, és ki is zárjuk a toxikus gyógyszerválasz lehetőségét, egyrészt lépésről-lépésre meg kell ismernünk a szervezetben lezajló folyamatot, másrészt pedig fel kell derítenünk, hogy az érintett génekben előforduló módosulások milyen hatással lehetnek az adott folyamat egészére. A cél az lenne, hogy minden személy az egyéni genetikai háttérének megfelelően kaphasson gyógyszeres kezelést. Ezt a szemléletet a „személyre szabott orvoslás” elve hivatott képviselni, a gyakorlati megvalósítására pedig a farmakogenetika és farmakogenomika tudománya törekszik.

A „farmakogenetika” kifejezést Friedrich Vogel jegyezte először egy 1959-es publikációjában. Az első jelentős eredmény 1977-ben született a témában, amikor a citokróm P450 enzimrendszer egyik tagjának (CYP2D6) működését sikerült kapcsolatba hozni egy öröklődő metabolikus rendellenességgel. Jelenlegi ismereteink alapján ezen enzim a manapság alkalmazott gyógyszerek 25%-át metabolizálja [1]. A farmakogenomika fejlődését a Humán Genom Project megvalósulása segítette a leginkább, alapot adva a teljes emberi genomra kiterjedő vizsgálatoknak.

A két tudományág között jelentős átfedés tapasztalható, mégsem olvaszthatóak teljesen egybe. A farmakogenetikai vizsgálatok fókuszában egyetlen kiemelt kezelésre adott válasz, és az abban résztvevő gének állnak. A farmakogenomika ezzel szemben kiterjeszti kísérleteit a teljes emberi genomra vonatkozóan. Mindkét tudományról elmondható azonban, hogy az egyéni variabilitás háttérében meghúzódó genetikai okokat igyekszik feltérképezni [2].

1.2. Citokróm P450 (CYP450) enzimek és gének

A citokróm P450 enzimcsaládok tagjai olyan membránhoz kötött fehérjék, amelyek hem-csoportot tartalmaznak és NADPH-függő oxidációt katalizálnak (mono-oxigenázok). Felépítő és lebontó folyamatokban is részt vesznek. Endo- és xenobiotikumokat egyaránt metabolizálnak, elsősorban utóbbi funkciójuk teszi őket farmakogenetikailag releváns célpontokká.

Az alkalmazott gyógyszerek szervezeten belüli átalakításában résztvevő CYP450 enzimeket kódoló gének meglehetősen polimorfak [3]. Az előforduló polimorfizmusok közül sok vezet módosult fehérje kialakulásához, ezáltal megváltozott enzimműködéshez és eltérő hatékonyságú metabolizmushoz. Az ilyen módosulások nemcsak az enzim minőségbeli, hanem mennyiségi változásához is vezethetnek, mind pozitív, mind pedig negatív irányban.

A reakció minőségi értékére a kérdéses vegyületnek a véráramban mért koncentrációjából lehet következtetni. Alacsonyabb hatásfokú metabolizmus esetén adott anyag lényegesen lassabban ürül ki a szervezetből. Ezen szempont alapján négy jól körülhatárolt csoportot különböztethetünk meg. Azt, hogy az egyén mely csoportba tartozik, a genotípus szabja meg [3, 4].

- Poor metabolizers (PM, gyenge): mindkét allél funkcióvesztett, vagy gyenge aktivitású enzimet kódol. Esetükben fokozottan fennáll a toxicitás veszélye.
- Intermediate metabolizers (IM, közepes): a csökkent aktivitású enzimet eredményező allélból legalább egy példányt hordoznak, melynek jelenléte mérsékelt toxicitáshoz vezethet.
- Extensive metabolizers (EM, átfogó, normál): a vad típusú, normál metabolizmust eredményező allélra homozigóták, melyek teljesen funkcióképes enzimet kódolnak.
- Ultrarapid metabolizers (UM, ultragyors): fokozott enzimtermelés jellemző megnövekedett génexpresszió, vagy génduplikációk jelenléte miatt.

A CYP450 enzimcsaládok mellett, hogy polimorf természetűek, számos taggal képviseltetik magukat. Több olyan CYP450 enzimet ismerünk, melyek szubsztrát-specifitása gyakran átfed, tovább emelve a lehetséges kombinációk számát, fokozva variabilitásukat és jelentőségüket a farmakogenetikai vizsgálatokban.

1.3. CYP1B1

A CYP1B1 elnevezés a citokróm P450 1-es enzimesalád B alcsaládjának 1-es jelöléssel ellátott polipeptid tagját takarja. Az enzimet kódoló gén a 2. kromoszóma rövid karján helyezkedik el, három exonból és két intronból épül fel. A kódoló régió a 2. exon 5' végén kezdődik és a 3. exonban ér véget. A kódolt fehérje 543 aminosav hosszúságú, és az endoplazmatikus retikulumban helyezkedik el [5, 6].

A CYP1B1 enzim NADPH-függő monooxygenációt katalizál [7]. Elsősorban xenobiotikumok metabolizmusáért felelős, így működése több gyógyszer szervezeten belüli átalakítását is érinti. Több pro-karcinogén vegyület aktivációját is a CYP1B1 enzim végzi. Az ösztrogének metabolizmusában is szerepet játszik [8], így döntő többségben a „szteroidogén” szövetekben (prosztata, emlő, méh, endometrium) expresszálódik [9]. Az előállított hidroxi-ösztrogének fokozzák a rákos megbetegedések kialakulásának kockázatát [8].

A pro-karcinogének karcinogén vegyületté való alakítása mellett a CYP1B1 enzim szerepet játszik bizonyos kemoterápiás vegyületek metabolizmusában is, mint például a tamoxifen (emlőrák kezelése), vagy a nemszteroid típusú anti-androgén hatású flutamid (prosztatarák kezelése) [10, 11].

A CYP1B1 enzimet kódoló szekvenciában több polimorf helyet is sikerült azonosítani [12, 13], vad típusú allélnak a *1-et tekintik.

1.4. CYP2C8

A CYP2C8 rövidítés a citokróm P450 2-es enzimesalád, C alcsalád, 8-as polipeptid elnevezésből ered. Az enzimet kódoló gén a 10. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el más CYP2C génekkel (CYP2C9, CYP2C19, CYP2C18) egy klaszterben [14]. A CYP2C8 és CYP2C9 gének egymáshoz közel helyezkednek el, kapcsolatosan öröklődnek, és 74%-os homológiát mutatnak [15].

A CYP2C8 enzim szintén monooxygenáz funkciót tölt be, és az endoplazmatikus retikulumban helyezkedik el [16]. Szubsztrátjai változatosak; nagyszámú endo- és xenobiotikum metabolizmusában vesz részt [17, 18]. Az enzim körülbelül 7%-át teszi ki a májban található összes CYP450 fehérjének. Kisebb mértékben expresszálódik még a vesében, a mellékvesében, az emlőben, a petefészekben és néhány további szövetben is [19, 20, 21]. Becslések szerint a májban metabolizált gyógyszerek 5%-ának átalakításáért felelős [20].

A CYP2C8 fehérje expressziójában és katalitikus aktivitásában jelentős egyénenkénti variabilitás figyelhető meg, amely az enzimet kódoló gén polimorfizmusaira vezethető vissza. Vad típusú allélnak a *1-et tekintik. A *2, *3 és *4-es allélek gyakrabban fordulnak elő, a *5-től a *14-ig jelölt allélek azonban ritkának számítanak [22, 23].

1.5. Taxán vegyületek (paclitaxel és docetaxel)

A taxán vegyületeket kemoterápiás szerként alkalmazzák különböző rákos megbetegedések – elsősorban emlő-, petefészek- és tüdőrák – kezelésére. Ezen vegyületek ún. mikrotubulus inhibitorok; a tubulin molekulákhoz kötődve képesek a mikrotubulusok szerkezetét stabilizálni és a mikrotubulusok dinamikus újrendeződéséhez kapcsolt sejtfunkciókat gátolni (citoszkeleton átrendeződés, transzport, sejtosztódás) [24].

A rákos sejtek osztódásának megakadályozásán kívül apoptózist is képesek indukálni az apoptózist gátló Bcl-2 fehérje megkötésével [25].

A paclitaxel egy ciklodekán vegyület, melyet az amerikai tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérgéből izoláltak. A docetaxel ezzel szemben egy szemi-szintetikus taxán-analóg, melyet a közönséges tiszafából (*Taxus baccata*) állítottak elő. Mindkét vegyületet a máj metabolizálja [26].

Bár a két vegyület szerkezetileg hasonló, farmakokinetikájuk eltér. CYP2C8 a paclitaxelt, a CYP3A5 pedig a docetaxelt metabolizálja, míg a CYP3A4 enzimnek a paclitaxel és a docetaxel egyaránt a szubsztrátja [27].

2. Célkitűzés

Kísérletünkben két, farmakogenetikai szempontból releváns gén - CYP1B1 és CYP2C8 – funkcionális polimorfizmusait vizsgáltuk. A felhasznált minták magyaroktól és magyarországi romáktól származtak.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy megállapítsuk, az említett két populációban eltérő frekvenciával jelentkeznek-e a vizsgált allélek (CYP1B1*3 és CYP2C8*4), továbbá hogy összevessük eredményeinket más kutatók korábbi adataival, különös tekintettel a kaukázusi és indiai populációkban kapott allélfrekvencia értékekkel.

Mind a magyar, mind pedig a roma népesség eltérő eredettel rendelkezik az európai népek többségétől, így elképzelhető, hogy egyes farmakogenetikailag fontos alléleket egymástól, vagy más csoportoktól eltérő gyakorisággal hordoznak. A hatékony terápia kialakításához fontos, hogy tisztában legyünk az egyes gyógyszerek felé tanúsított fogékonysággal, munkánkkal ehhez kívántunk hozzájárulni.

3. Anyag és módszer

3.1. Vizsgált populációk

Kísérleteink során a kérdéses polimorfizmusok eloszlását egészséges magyar és roma személyektől származó DNS mintákban vizsgáltuk. Az etnikai besorolás a mintaadók saját bevallása szerint történt. A minták a Pécsi Tudományegyetem Központi Biobankjából származtak.

Összesen 412 magyar (204 férfi és 208 nő) és 397 roma (172 férfi és 225 nő) mintát használtunk fel a vizsgálathoz.

3.2. Vizsgált polimorfizmusok

Mindkét általunk vizsgált variáns a szekvenciában egyetlenegy nukleotidot érintő polimorfizmus, úgynevezett SNP (single nucleotide polymorphism) volt.

3.2.1. CYP1B1 (rs1056836)

Kutatásunk során a CYP1B1 gén *3 alléljának előfordulását vizsgáltuk, amely egy citozin cseréjét eredményezi guaninra (c.4326C>G), amely változás az aminosav szekvenciában leucin helyett valin beépüléséhez vezet [28]. A *3/*3 (CYP1B1 4326GG) homozigóta genotípussal rendelkező betegeknél csökkent túlélési rátát figyeltek meg a taxán vegyületekkel történő kemoterápiás kezeléseket követően [29].

3.2.2. CYP2C8 (rs1058930)

A CYP2C8 esetén a *4 allél (c.792C>G) előfordulási gyakoriságát kívántuk megállapítani. Ezen SNP a CYP2C8 gén 5. exonjában található, jelenléte szintén citozin cseréjét eredményezi guaninra, ami az aminosav szekvenciában izoleucin helyett metionin beépülését okozza [23]. A *4 allélt homozigóta vagy heterozigóta formában hordozó betegeknél csökkent mértékű paclitaxel metabolizmust mutattak ki [30, 31].

3.3. Molekuláris biológiai módszerek

A felhasznált DNS-t EDTA-val alvadásgátolt perifériás vér leukocitáiból nyertük kisózásos módszerrel, majd a kérdéses szekvenciák amplifikációjához saját tervezésű PCR (polymerase chain reaction) módszert alkalmaztunk.

A kérdéses polimorfizmusokat tartalmazó allélek elkülönítése RFLP (restriction fragment length polymorphism) módszerrel történt. A restrikciós enzimmel történő emésztés eredményeképp kapott fragmenteket gél-elektroforézissel különítettük el 3%-os agaróz gélben. A DNS jelölésére a gélben etídium-bromidot használtunk, a fragmentek elhelyezkedését UV fénnel történő megvilágítással tettük láthatóvá. A PCR-RFLP módszer teljes egészében általunk tervezett, ún. „home-made” módszernek tekinthető.

A CYP1B1*3 allél elkülönítéséhez felhasznált szekvencia (5' → 3')

TCATCACTCTGCTGGTCAGGTCCTTGTTGATGAGGCCATCCTTGTTCCAAGAATCGAGCTGGA
TCAAAGTTCTCCGGGTTAGGCCACTTCA**C**TGGGTCATGATTACAGACC**ACTGG**TTGACAAA
AACCACAGTGTCTTGGGAATGTGGTAGCCCAAGACAGAGGTGTTGGCAGTGGTGGCATGAG
GAATAGTGACAGGCACAAAGCTGGAGAAGCGCATGGCTTCATAAAGGAAGGCCAGGACATAG
GGCAGGTGGGCTGGTCACCCATACAAGGCAGACGGTCCCTCC**CCACGACCTGATCCAATTC**
T

1. Táblázat: A CYP1B1 esetén felhasznált szekvencia 5' → 3' irányban feltüntetve. Az általunk tervezett és alkalmazott primerek sárgával kiemelve. A *3 allélt eredményező SNP pirossal jelölve, az alkalmazott restrikciós enzim hasítási helyei szürkével kiemelve.

A CYP2C8*4 allél elkülönítéséhez felhasznált szekvencia (5' → 3')

GGTCTGCAATAATTTCCCTCTACTCATTGATTGTTTCCCAGGAACTCACAACAAAGTGCTTA
AAAATGTTGCTCTTACACGAAGTTACATTAGGGAGAAAGTAAAAGAACACCAAGCATCACTG
GATGTTAACAATCCTCGGGACTTTAT**C**GATTGCTTCCTGATCAAAATGGAGCAGGTAAGATA
TTAGCAACAGATCAGTATTTTGATTTCTTGTCATTTTGTGATTCA**TCGA**ATCCTTCTGTAA
TTTACTAAGGATGTTTAAATGATCAGGCCAGTAATGCTTGACAAGCATCTTAATTACTTATT
GTATTTATGGGCCTGCACTAAACATCATGGAAAATACAAAATTGTCCAATGGCTAGAATGCA
TAGACCCTCTTCTTGAAATAAAAATAATCTACATGAGTAGAATAATATAGACACTGCAGTCA
AATGGAAACAATTATAAATAAGTAGAAAATACAAAATATCCTA**CCACAACTGAAGATGAAT**
ATCA

2. Táblázat: A CYP2C8 esetén felhasznált szekvencia 5' → 3' irányban feltüntetve. Az általunk tervezett és alkalmazott primerek zölddel kiemelve. A *4 allélt kialakító SNP pirossal jelölve, az alkalmazott restrikciós enzim hasítási helyei szürkével kiemelve.

Gén	Primer	Szekvencia (5'→3')	PCR termék(bp)
<i>CYP1B1</i>	forward	TCATCACTCTGCTGGTCAGG	311
	reverse	AGAATTGGATCAGGTCGTGG	
<i>CYP2C8</i>	forward	GGTCTGCAATAATTCCCTC	500
	reverse	TGATATTCATCTTCAGTTTGTGG	

3. Táblázat: A kutatásunkban használt primerek

Gén	Restrikciós enzim	Hasítási hely	Fragmentek
<i>CYP1B1</i>	BseNI (BsrI)	5'...A C T G G N↓...3' 3'...T G A C↑C N ...5'	C: 22, 95, 194 G: 117, 194
<i>CYP2C8</i>	TaqI	5'...T↓C G A...3' 3'...A G C↑T...5'	C: 83, 150, 267 G: 233, 267

4. Táblázat: A kutatásunkban használt restrikciós enzimek

3.4. Eredmények kiértékelése

A kapott eredményeket elektronikusan, táblázat formájában rögzítettük, majd az SPSS Statistics 20.0 szoftverrel értékeltük. Annak megállapítására, hogy a vizsgált populációk között tapasztalható-e az egyes genotípusok gyakoriságában illetve az allélfrekvenciákban szignifikáns különbség, χ^2 tesztet használtunk, ahol a szignifikancia szint $p \leq 0.05$ volt.

4. Eredmények

A vizsgált roma és magyar populáció összehasonlításakor két ponton tapasztaltunk szignifikáns különbséget, ahogy azt a 6. táblázat mutatja. A CYP1B1 gén esetén a *3/*3 (GG) genotípus szignifikánsan nagyobb számban fordult elő a roma mintákban. Ezzel szemben a CYP2C8 gén esetén a *4 (G) allél a magyar populációban jelentkezett szignifikánsan nagyobb gyakorisággal, több mint kétszeresét mutatva a vizsgált roma populációnál tapasztalt értéknek.

Gén	SNP	Genotípus	Magyar	Roma
			n=412 (%)	n=397 (%)
CYP1B1	4326C>G	CC	45 (10.9)	45 (11.34)
		CG	205 (49.8)	153 (38.54)
		GG	162 (39.3)	<u>199 (50.12)*</u>
		G allél frekvenciája	0.642 (64.2)	0.694 (69.4)
CYP2C8	792C>G	CC	370 (89.80)	380 (95.72)
		CG	36 (8.74)	17 (4.28)
		GG	6 (1.46)	0 (0.00)
		G allél frekvenciája	0.058 (5.83)	<u>0.021 (2.14)*</u>

6. Táblázat: A magyar és a roma populációnál tapasztalt eredmények összehasonlítása. A szignifikáns különbségek aláhúzással * jelöléssel ellátva szerepelnek.

Populáció	CYP1B1*3 allél gyakorisága (%)	CYP2C8*4 allél gyakorisága (%)
Roma	69,40	2,14
Magyar	64,20	5,83
Kaukázusi	43,00 [32]	6,00 [32]
Cseh	42,20 [33]	5,90 [34]
Német	42,50 [35]	7,40 [36]
Brit	54,70 [37]	7,50 [30]
Észak-Indiai	48,80 [28]	4,00 [38]
Indiai	21,30 [39]	0,00 [40]
Kínai	15,90 [41]	0,00 [40]
Japán	15,40 [42]	0,00 [43]

7. Táblázat: A magyar és a roma populációnál tapasztalt eredményeink összehasonlítása más populációk allélgyakoriságaival

5. Értékelés

A 6. táblázatban feltüntetett eredmények alapján a vizsgált roma populációban szignifikánsan nagyobb gyakorisággal jelentkezett a CYP1B1 *3/*3 genotípus, melynél a docetaxellel történő kemoterápiás kezelés esetén csökkent túlélési rátát tapasztaltak [29]. A vizsgált roma mintaadók kicsivel több, mint a fele (pontosan 50,12%) bizonyult *3/*3, azaz GG variáns homozigótának, ezért körükben nagyobb eséllyel kell számolni a sikertelen kezelés lehetőségével. A magyar mintaadók esetén a CYP1B1 *3 allélra heterozigóták voltak a legtöbben, ők tették ki a vizsgált populáció felét (49,8%), a túlélési ráta csökkenését azonban csak a *3/*3 homozigóta genotípussal hozták összefüggésbe. A jelenleg rendelkezésünkre álló adatok szerint egyetlen *3 allél a CYP1B1 génben önmagában még nem veszélyezteti a kezelés hatékonyságát e tekintetben [29]. A normál homozigóta CC genotípus mindkét populációban hasonló arányban fordult elő (10,9% a magyar, 11,34% a roma populációban).

A CYP2C8 gén esetén szignifikáns különbséget tapasztaltunk a *4 allél előfordulási gyakoriságában a vizsgált magyar és roma populáció között. Míg a romáknál a *4 allél csupán 2,14%-ot tett ki, addig a magyaroknál a CYP2C8 *4 allél frekvenciája 5,83%-ot mutatott. A *4 polimorfizmust a paclitaxel csökkent mértékű metabolizmusával hozták kapcsolatba [30, 31], így azon személyek szervezetében, akik a *4 allélt hordozzák, nagyobb eséllyel halmozódhat fel a gyógyszer toxikus mennyiségben. A magyar lakosság körében tehát feltételezhető, hogy a paclitaxellel kezelt daganatos betegek gyakrabban mutatnak lassan metabolizáló fenotípust a romákhoz képest, így a toxicitás esélye nagyobb lehet.

Eredményeink értékelése után összehasonlítottuk a kapott értékeket a szakirodalomban már rendelkezésünkre álló adatokkal, melyeket a 7. táblázat rögzíti. A magyar lakosságot más kaukázusi eredetű populációkkal hasonlítottuk össze. A CYP1B1 *3 allél lényegesen gyakoribb volt (közel másfélszeresen) a magyarok körében, mint amelyet más európai országokban tapasztaltak. A CYP2C8 *4 allél eloszlása ezzel szemben összhangban volt a kaukázusi populációnál tapasztalt gyakorisággal.

Érdekesnek tartottuk a magyarországi romák eredményeit összehasonlítani az észak-indiai populációkról publikált értékekkel, tekintettel a roma népcsoport észak-indiai eredetére. A vizsgált magyarországi roma populáció azonban sem a CYP1B1*3, sem pedig a CYP2C8*4 allél gyakoriságában nem mutatott hasonlóságot a szakirodalom adataival. A CYP1B1 esetén kijelenthetjük, hogy a *3-as allél frekvenciája meglehetősen hasonló volt a magyar és a roma minták között, míg e tekintetben minden más vizsgált csoporttól eltértek. A CYP2C8*4 esetén viszont a magyarországi romák csoportja teljesen elkülönült, hasonló allélgyakoriság egyetlen általunk összehasonlított populációban sem volt tapasztalható.

Eredményeinket összegezve kijelenthetjük, hogy farmakogenetikai szempontból a roma lakosság esetében a taxán vegyületekkel történő kemoterápiás kezelések esetén csökkent túlélés lehetséges a CYP1B1 *3/*3 homozigóták magas aránya miatt. A magyar lakosságnál ezzel szemben a gyógyszer toxikus hatása jelenthet problémát a CYP2C8*4-es, csökkent mértékű metabolizmust okozó allél fokozott jelenlétének köszönhetően.

Fontos azonban megemlíteni, hogy további kutatások és funkcionális vizsgálatok szükségesek a pontosabb populáció-specifikus és személyre szabott taxán kezelés kialakításához, a hatás maximalizálása és a toxicitás elkerülése érdekében.