

2.	Multifaktoriális betegségek általános jellemzői	1
2.1.	Multifaktoriális betegségek általános jellemzői	1
2.2.	Környezeti tényezők	2
2.3.	Miért fontos kutatni a multifaktoriális betegségek genomikai hátterét?	2
2.4.	Öröklődés bizonyítása.....	3
2.5.	Multifaktoriális betegségek genomikai hátterének tisztázását nehezítő jellemzők.....	4
2.6.	Biológiai minta gyűjtése populációgenetikai vizsgálatokhoz.....	5
2.7.	Genomika módszerek fejlődése, nehézségek	5
2.8.	Ritka variációk problémája	6
2.9.	Epigenetikai problémák	6
2.10.	A genom véletlenszerű viselkedése.....	7
2.11.	Statistikai problémák.....	7
2.12.	Megoldáshoz közelítő utak.....	8
2.13.	Miért gyakoribbak manapság a multifaktoriális betegségek?	8
2.13.1.	Takarékos gén hipotézis	9
2.13.2.	Tisztaság hipotézis	10
2.13.3.	További elméletek	11
2.13.4.	Irodalom.....	15

2. Multifaktoriális betegségek általános jellemzői

2.1. Multifaktoriális betegségek általános jellemzői

Multifaktoriális, vagy komplex betegségeknek nevezzük azokat a betegségeket, amelyek néhány (oligogénes vagy oligogenic), vagy sok (poligénes vagy polygenic) gén és környezeti hatások révén alakulnak ki. A multifaktoriális betegségek, szemben a monogénes betegségekkel, melyek a populáció töredékét érintik, általában nagyon gyakoriak, sőt azt lehet mondani, hogy élete során, kisebb-nagyobb mértékben minden ember szenved valamilyen multifaktoriális betegségben. Ide tartoznak az olyan népbetegségek, mint például: allergiás betegségek, asztma, rák, magas vérnyomás, cukorbetegség, kardiovaszkuláris betegségek, Alzheimer kór stb. De, hozzá kell tennünk, hogy a tulajdonságainkat (mind külső, mind belső) meghatározó tényezők is multifaktoriálisak, és genomikai vizsgálatuk nem különbözik a betegségektől, így a kettőt, mivel ráadásul sokszor szoros kapcsolatban is állnak egymással, nem választjuk el egymástól élesen.

Néhány jellemzője a multifaktoriális betegségeknek:

- Általában gyakoriak (vs. monogénes betegségek). Pl.: asztma gyakorisága 6-10% (Magyarországon 7,5%), de vannak, általában fejlett országokban található városok, ahol gyakorisága egyes korosztályokban elérheti a 30%-ot. Vagy pl. a kardiovaszkuláris halál az összes halál 39%-áért felelős. Az egyes betegségek gyakoriságairól a betegségeket tárgyaló fejezetekben részletesebben találhatunk információkat.
- Családi halmozódás figyelhető meg, de nem mutatható ki mendeli öröklődés. Ez azt jelenti, hogy bizonyos betegségek egyes családokban jelentősen gyakrabban fordulnak elő, mint a populáció-gyakoriság alapján várható lenne, de a családfa alapján általában nem állapítható meg mendeli öröklődés (pl. domináns, recesszív, X-hez kötött, stb.).
- Általában gyakoribbak a poszt-reprodukciós korban. Azaz, szemben a monogénes betegségek többségével, a betegség akkor jelentkezik, amikor már az illetőnek megszülettek a gyermekei, sőt részben fel is nevelte őket, azaz nincs kisselektálódás, a betegségre hajlamosító gének továbböröklődnek.

- Összgazdasági jelentőségük óriási. Pl.: kardiovaszkuláris betegségek az EU országokban >170 milliárd €/év, az USA-ban 300 milliárd \$/év költséget, az asztma az USA-ban 18 milliárd \$/év emészt fel.
- Egyes betegségek gyakorisága az elmúlt évtizedekben, főleg a fejlett országokban jelentősen emelkedett (pl. obezitás, T2DM, magas vérnyomás, allergia, asztma, stb.). Az okok tárgyalását ld. később.

Meg kell jegyezni, hogy bizonyos szempontból minden betegséget tekinthetünk multifaktoriálisnak. Például, az olyan „egy okú” betegségek, mint a fertőző betegségek is multifaktoriális háttérűnek tekinthetők. Gondoljunk bele, hogy például egy óvodai közösségben egyes gyermekek szinte minden betegséget elkapnak, mások, meg soha nem betegszenek meg. Ennek háttérében főleg genomikai, részben környezeti (otthoni táplálkozás, higiénia stb.) különbségek állnak. Még a monogénes betegségek egyéni tüneteit, súlyosságát is komolyan befolyásolják genomikai és környezeti tényezők.

2.2. Környezeti tényezők

A környezeti tényezők nagyon fontos szerepet játszanak a multifaktoriális betegségek kialakulásában. Az esetek túlnyomó többségében egy adott genetikai háttér csak bizonyos környezeti körülmények között hajlamosít valamilyen betegségre (ld. később).

Környezeti tényezőnek nevezünk minden olyan faktort, ami nem genetikai. A teljesség igénye nélkül ide tartoznak: Méhen belüli hatások (az epigenetikai tényezőkön keresztül egész életre kihatnak), étkezés, stressz, dohányzás, fertőzések, életmód, nevelés, éghajlat stb.

2.3. Miért fontos kutatni a multifaktoriális betegségek genomikai háttérét?

Felmerülhet a kérdés, hogy mi értelme van a multifaktoriális betegségek genomikai háttérét vizsgálni?

- Talán a legfontosabb, hogy segít megismerni a molekuláris patomechanizmust. Szemben a hagyományos módszerek többségével a genomikai módszerek egy része hipotézismentes, azaz nem szükséges a semmilyen preconcepció arra vonatkozólag, hogy a betegség kialakulásának mi a lehetséges molekuláris patomechanizmusa. Így új mechanizmusokat, anyagcsereútvonalakat, géneket fedezhetünk fel. Ezek befolyásolása gyógyszerekkel, vagy akár életmód-váltással, terápiával nagyban javíthat a meglévő gyógymódokon, hiszen ezeknek a betegségeknek a gyógyítása, kezelése általában messze nem megoldott.
- Az előző után szintén fontos lehetősége a genomikai vizsgálatoknak, hogy feltárhatja az emberek közötti genetikai különbségeket, és összefüggést lehet találni a genomikai háttér és a kezelésre adott válasz között. Ezt a témát a farmakogenomika fejezetben részletesen tárgyaljuk, itt azt emeljük ki, hogy a genetikai háttér megismerésével lehetőség nyílik a személyre szabott kezelésre.
- Ki lehet szűrni a betegségre genetikailag hajlamos embereket. Sokszor ezt tekintik a genomika legfontosabb feladatának, hiszen akár születésünk után rögtön meg lehet állapítani genomikai háttérünket, ami lehetőséget teremt, hogy pl. áttérjünk a ma gyakorlatban lévő ‘diagnosztizáld és kezelj’ stratégiáról a ‘jósold meg és előzd meg’ stratégiára. Itt azonban meg kell jegyezni, hogy ebben az esetben az elvárások általában nagyobbak a realitásoknál. Ahogy azt a későbbiekben részletesen tárgyaljuk, az esetek túlnyomó többségében olyan soktényezős és bonyolult összefüggésekről van szó, hogy határozott válaszokat, s így biztos

eredményeket soha nem fogunk tudni adni, csak valószínűségeket; illetve ez utóbbinak az értékét tudjuk növelni.

Meg kell jegyezni, hogy a genomikai eredmények átültetése a gyakorlatba sokkal lassabban, és máshogy történik, mint ahogy még a 90-es években vártuk. Ezen kívül a genomikára is igaz a technológiai fejlődés első törvénye: Mindig túlbecsüljük az új technológiák rövidtávú, és alábecsüljük a hosszútávú hatását.

Itt a teljesség igénye nélkül néhány problémát megemlítünk, hogy mik lehetnek azok a problémák, amelyek gátolják, hogy a genomikai eredmények a gyakorlatban is, gyorsabban hasznosuljanak.

1. Az emberek genetikailag túlságosan heterogének ahhoz, hogy megvalósuljon a személyre szabott terápia (bár vannak már példák: tumorok kezelése kemoterápiával)
2. Az emberek általában nem nagyon vehetők rá életmód-változtatásra a jövőbeni egészségük érdekében (ld. dohányzás, ivás, drog, étkezés). Itt is van azonban ellenpélda. A mostanában induló személyre-szabott genomikai cégek, közvetlenül a „laikus” megrendelőnek adnak el, a genomikai háttér alapján megfogalmazott tanácsokat, amelyeket felmérések alapján sokan követnek, megelőzve ezzel bizonyos betegségek kialakulását. Persze hozzá kell tenni, hogy itt messze nem átlagemberekről van szó, hanem az átlagosnál jóval egészség tudatosabb egyégekről.
3. A genomikai háttér - fenotípus összefüggés a vártnál sokkal bonyolultabb (ld. később).

2.4. Öröklődés bizonyítása

Ha azt nézzük, hogy több betegség gyakorisága, az elmúlt évtizedekben jelentősen emelkedett, miközben a népesség genomikai háttere nyilvánvalóan nem változott, felmerülhet a kérdés, hogy egyáltalán van-e öröklődő része ezeknek a betegségeknek?

Ennek egyik egyszerű módszere a λ_R érték kiszámítása. Ebben a paraméterben az alsó indexben szereplő R a rokonság mibenlétét jelenti, azaz itt az angol *relative* (rokon) szó első betűje. Például testvérek esetén az „s” betűt (*sibling*) szokták használni. Itt a családi halmozódást hasonlítjuk össze a populációs gyakorisággal. Például, ha annak az esélye, hogy egy betegség, egy egypetűjű ikerpár mindkét tagjában megjelenik, 0,8, míg ugyanennek a betegségnek a populációs gyakorisága 0,2, akkor a λ_s értéke $0,8/0,2 = 4$. Ebből két dolog látszik: (1) Ha a $\lambda = 1$, akkor a betegségnek nincs öröklődő hányada; (2) a populációsan gyakori betegségeknél, ahol a nevező magas, a λ értéke alacsony, míg a ritkább, genetikai betegségeknél, ahol a nevező kicsi, a λ általában magas, és nyilvánvalóan, nagyon magas a monogénes betegségeknél, ahol a számláló magas, a nevező alacsony. Összehasonlításképpen pl., a monogénes cysticus fibrosis-nek a λ_s értéke 500, míg a komplex multifaktoriális betegség közül az I-es típusú cukorbetegségnek (type I diabetes mellitus = T1DM) 15, a II-es típusúnak (T2DM) 3,5, a skizoféniának 8,6 az asztmának 2 (bár vannak populációk, ahol ez utóbbi szám magasabb).

A λ érték megadása és kiszámítása egy egyszerű, és gyors módszer annak becslésére, hogy egy multifaktoriális betegségnek van-e öröklődő hányada. Az egyszerűség azonban itt is együtt jár a módszer gyengeségével, ezért komolyabb vizsgálatokban ennél lényegesen bonyolultabb módon számolják ki egy betegség, vagy jelleg öröklődő hányadát, és olyan formában adják meg pl. hogy a magasság öröklődő hányada 80%. A maradék 20%-ért a környezeti tényezők a felelősek.

A legfontosabb ok, ami hibához vezethet a λ érték megadásakor, hogy a rokonok, főleg a testvérek általában ugyanabban a környezetben nőnek fel, hasonló a táplálkozásuk, hasonló hatások (fertőzés, pszichés stb.) érik őket, s ez nyilvánvalóan torzítja a vizsgálatok eredményét, hiszen várhatóan a környezeti okok miatt is jobban hasonlítanak egymásra, mint két egymással rokonságban nem álló ember. Ezen lehet javítani, ha külön nevelt egypetűjű

ikreket, vagy testvéreket vizsgálunk. Ezzel az a probléma, hogy ilyenből egyrészt jóval kevesebb van, másrészt a közös környezetet itt sem lehet teljesen kizárni. Például az egypetéjű ikreknél az anyaméhben ért közös hatások nagyon jelentősen torzíthatják az eredményeket. Számos vizsgálat bizonyítja ugyanis, hogy az ember képességeit, betegségre való hajlamait talán legerősebben az anyaméhben ért hatások módosíthatják a környezeti hatások közül. Ismert például, hogy a koraszülés hajlamosít számos későbbi betegség (pl. T2DM) kialakulására, vagy a nagy születési testsúly pl. T1DM-re. Illetve, egy kutatásban kimutatták, hogy pl. az intelligenciában (IQ-ban) az öröklődő hányad mellett a legerősebbek az anyaméhben ért hatások. Mindezek ellenére jó néhány betegségben születettek értékes eredmények ilyen típusú vizsgálatokban, amihez nagyban hozzájárult az is, hogy Dániában a második világháború környékén, amikor nagyon sok volt az árvagyerek, az volt a szokás, hogy a testvéreket, még az egypetéjű ikreket is, külön nevelőszülőkhöz adták örökbe. Emiatt relatív sok olyan testvérpár adata állt rendelkezésre, akik külön nevelkedtek (1).

2.5. Multifaktoriális betegségek genomikai hátterének tisztázását nehezítő jellemzők

A genomikára is igaz az a gyakran emlegetett tétel, hogy minél jobban megismerünk valamit, annál inkább ráébredünk arra, hogy mennyi mindent nem tudunk. A HGP megindulásakor és utána is még a 2000-es évek első felében, gyakorlatilag minden szakember azt jósolta, hogy a genomika forradalmasítani fogja az orvostudományt, és általában a nagyon közeli jövőben megvalósulni látták a személyre szabott gyógyászatot is. Mint tudjuk ez 2012-ig biztos nem valósult meg, és most úgy néz ki, hogy az elkövetkezendő években sem kerül sor nagy áttörésre. Mi lehet ennek az oka?

Az eddigi eredmények alapján, legfontosabb okok a betegség multifaktoriális jellegéből adódnak. Az 1. **ábra** bemutatja, hogy ha egy QT-t genetikai faktorok határoznak meg, a QT-nek milyen populációs eloszlása várható.

Először ehhez definiáljuk a QT-t, illetve néhány hozzá kapcsolható fogalmat:

- **QT: a quantitative trait** angol kifejezés rövidítése: valamilyen számmal definiálható jellemző. Pl.: LDL-C, vérnyomás, IgE szint, vagy az intelligencia kvóciens (IQ) értéke.
- **Discontinuous (dichotomous)**, azaz a diszkrét, nem folytonos értékekkel jellemezhető **jellemzők**, pl.: ajakhasadék. Az ilyen típusú értékeket is fel lehet a QT vizsgálatokban használni.
- QT-kat is lehet dichotomizálni: pl. 130Hgmm feletti szisztolés vérnyomás a kóros.
- **QTL: quantitative trait locus**: olyan genetikai lókuszt (hely a genomban) amelyik az adott jellemzővel (QT-val) együtt szegregál, azaz rokonokban azzal együtt öröklődik. Ilyenek például az éhgyomri inzulin- vagy koleszterinszintet befolyásoló genetikai lókusztok.

Térjünk vissza az előbb felvázolt problémára és az 1. **ábrára**. Ha egy lókuszt, két egyenlő gyakorisággal előforduló allélja határozza meg a QT-t, az egyik csökkenti az értékét a másikhoz képest, akkor az ábra „A” részén látható módon a QT szempontjából 3 féle populációt kapunk. A B és C ábrákon ugyanez látható 2 és 3 lókuszt esetén. Mint látható 3 lókusznál már 7-féle értékkel rendelkező populációt kapunk és egy adott QT-val jellemezhető populációt akár 7-féle genotípus is adhat. A multifaktoriális és poligénes betegségeknel, viszont akár több 100, vagy ezer lókuszt is befolyásolhat egy QT-t, a QT eloszlása a populációban folytonos lesz, ami azt is jelenti, hogy a QT meghatározásával csak nagyon kevés információt kaphatunk a genetikai háttérrel, hozzáátéve, hogy ilyenkor még a környezeti tényezők hatását nem is vettük számításba.

Az 1. táblázatban található néhány tényező, amely jellemző a multifaktoriális betegségekre, és megnehezíti a genetikai háttérük tisztázását.

2.6. Biológiai minta gyűjtése populációgenetikai vizsgálatokhoz

Amikor egy genomikai vizsgálathoz megfelelő populációt gyűjtünk, kétféleképpen járhatunk el. (1). Alkalmazhatunk nagyon **szigorú feltételeket**. Ilyenkor pl. betegségek esetén az a szempont, hogy a betegcsoportba a betegek fenotípusa között lehetőleg ne legyen különbség. Ez sok esetben szinte megvalósíthatatlan. Gondoljunk bele, hogy az asztmás betegek egy része allergiás is, rhinitise, conjunctivitise, esetleg dermatitise van. Van, aki jól reagál kezelésre, mások nem reagálnak rá, van, akinek magas az eozinofil, vagy az IgE szintje másoknak nem, stb. Különbözhetnek abban is, hogy mi váltja ki az asztmatikus tüneteket (pl. fertőzés, allergén, hideg levegő, sportolás, aspirin stb.), és még számos dologban különbözhetnek egymástól. Ideális esetben, egy betegcsoportba csak olyan betegeket gyűjtünk, akik semmilyen tünetben nem különböznek egymástól, hiszen így nagy az esély, hogy genetikailag homogénebb populációt vizsgálunk, és megtaláljuk azokat a variációkat, géneket, amelyek ahhoz a fenotípushoz vezetnek. A hátrány nyilvánvalóan az, hogy egy csoportba kevesebb beteg kerül, ami nagyon megnehezíti, hogy statisztikailag értékelhető eredményeket kapjunk.

(2). Alkalmazhatunk **lazább feltételeket**. Ebben az esetben több a beteg, de heterogénebb genetikai háttér, az egyes variációk hatása felhígul.

Az egyik lehetséges megoldás erre a problémára, hogy **köztes fenotípust (intermediate, vagy endofenotípust)** használunk. Itt azt használjuk ki, hogy egy betegségen belül bizonyos tünetek különböznek. Pl.: allergiánál, asztmánál vizsgálhatjuk QT-ként az IgE, szintet. Ebben az esetben olyan genetikai variációkat (QTL-eket) fogunk találni, amelyek az IgE szintet befolyásolják. Mivel a magas IgE szint fontos szerepet játszhat a betegségekre való hajlamban, a betegségek genetikai háttérének egy részét megfejtethetjük. Persze ezzel nem kapunk olyan genetikai variációkat, amely a betegség más tüneteire, esetleg manifesztációjáért felelősek. De ilyen endofenotípus lehet pl. atherosclerosisban a stabil/nem stabil angina, vagy LDL-C szint, CRP szint, stb., magas vérnyomásnál az alacsony renin szint (emelkedett ARR)/ normális renin szint (ld. 9. fejezet), obezitásnál a leptin, vagy az inzulinszint stb.

2.7. Genomika módszerek fejlődése, nehézségek

Mivel a genomikai eredmények jelentősége nyilvánvaló volt mind a társadalom egésze, mind a kutatók számára, óriási erőfeszítések történtek a genomikai módszerek fejlesztésére, és hatalmas áttöréseket értek el (ld. módszerek fejezet).

Ennek ellenére messze nem lehetünk elégedettek, és a vártnál lényegesen kevésbé jutottunk közelebb a problémák megoldásához. 2009-ben Manolio és munkatársai, egy azóta is sokat idézett táblázatot mutattak be egyik közleményükben (2. **ábra**), amelyben összesítik, hogy néhány multifaktoriális jelleg öröklődő hányadának mekkora részét sikerült addig megtalálni (2). Ebben az összefoglaló cikkben összesítették azt, amit a kutatók már addig is tudtak, azaz a GWAS (genome wide association study, ld. módszerek) eredmények a jellegek túlnyomó többségének az öröklődő hányadnak csak a töredékét, kevesebb, mint 10%-át tudták igazolni. Így például, a magasságot befolyásoló 44 lókusszal csak az öröklődő hányad ~5%-át tudták addig magyarázni, de az azóta 180 lókuszra duzzadt eredményekkel is csak a 10%-át. Ezt úgy kell értelmezni, hogy a várható magasságot 80%-ban öröklődő tényezők határozzák meg, és ennek a 10%-át tudjuk a jelenlegi genomikai eredményekkel magyarázni. Egy-két olyan betegséget leszámítva, mint például az időskori makula degeneráció, ahol az öröklődésért

néhány erős hatású genetikai mutáció a felelős, a jellegek túlnyomó részénél ugyanez a helyzet. Így például a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) öröklődő hányadának 6%, az éhgyomri cukorszint 1,5%, míg például a korai miokardiális infarktus 2,8%-át lehet magyarázni a megismert genomikai eredményekkel. Ezzel szemben, ugyanezt a monogénes, mendeli betegségeknel gyakorlatilag 100%-ban meg tudjuk tenni.

Mi lehet ennek a jelenségnek az oka, amelyet egyes genetikusok, a világűrből vett analógiával élve az öröklődés „sötét anyagának” neveznek, azaz bizonyítottan létezik, hatását detektálni tudjuk, de nem „látjuk”, nem tudjuk magyarázni? A magyarázatra az előzőekben említett nehézségeken kívül számos elmélet létezik, és valószínűleg ezek nagy része valóban igaz. A legelfogadottabbakat itt most röviden ismertetem.

2.8. Ritka variációk problémája

Jellegükéből adódóan a GWAS-ra használt chip-ekkel a gyakoribb variációkat tudjuk vizsgálni, azaz a chipék túlnyomó részénél az 5%-nál gyakoribbakat. Ez egybe esik azzal az elmélettel, amelyet **gyakori betegség – gyakori variációnak** (angolul **common disease common variants**, vagy **CD/CV**) hívnak, azaz a gyakori betegségeket gyakori kis- de összeadódó hatású genetikai variációk okozzák. Ezzel szemben számos bizonyíték van rá, hogy, legalábbis egyes betegségeket, a ritka, de erős hatású genetikai variációk okozzák (ez a **gyakori betegség-ritka variáns, angolul common disease-rare variants (CD/RV)** hipotézis. Ilyen pl. a mellrák, amelyben különböző génekben már több ezer olyan, populációs szintén ritka variációt találtak, amelyek hajlamosítanak a betegségre. De hasonló példákat lehet mondani a lipid anyagcserével, hallásvesztéssel, mentális retardációval, autizmussal vagy skizofréniával kapcsolatban. Ezek hozzájárulnak a betegségre való hajlam továbbörökítéséhez, de a rendelkezésre álló chip-ekkel, illetve GWAS-szal nem lehet őket detektálni.

A ritka variációk egy statisztikai problémát is okozhatnak, amit egy cikk **szintetikus asszociációnak** hív. Itt megállapították, hogy egyes gyakori variációk véletlenszerűen gyakrabban fordulnak elő a ritkább, okozó variációval, és ebből hibás következtetéseket vonhatunk le. Azaz olyan géneket, szabályozó régiókat detektálhatunk, amelyek nem játszanak szerepet az adott fenotípusban.

2.9. Epigenetikai problémák

Az elmúlt évek egyik jelentős felfedezése volt, hogy nemcsak a DNS-t alkotó nukleotidok sorrendje, hanem annak módosulásai (például metilációja, acetilációja) is generációkon keresztül öröklődhetnek. Ezzel foglalkozik az **epigenetika**. Egy meglepő svéd vizsgálatban például kimutatták, hogy az 1900-as évek elején élő emberek étkezési szokásai, hogyan befolyásolták a napjainkban élő unokáiknak sorsát, betegségeit (3). Itt egyértelműen epigenetikai öröklődést lehet feltételezni. A nukleotid variációk kimutatására koncentráltó GWAS nyilvánvalóan nem képes ennek detektálására.

Ráadásul a környezeti tényezők már a fogantatás pillanatától hatnak. A kutatások során kiderült, hogy a magzatot ért hatások az egész életre kihatnak, leginkább az epigenetikai módosításokon keresztül. Ezek a környezeti hatások azután folyamatosan érnek minket egész életünkben. A szervezet adott állapota mindig függ az őt korábban ért környezeti hatásoktól, a genetikai adottságoktól és ezek kölcsönhatásától. Ráadásul a genetikai szabályozás is sokszintű, jelenleg nem is teljes mértékben feltárt. Ismert, hogy a genomunk működése függ a szekvenciától, de a funkcionális egységeket még mindig nem ismerjük teljesen, és messze nem csak a fehérjéket kódoló régiók a meghatározóak. Az egyes gének pedig nem

önmagukban hatnak, hanem folyamatos kölcsönhatásban állnak a többi génnel, bonyolult hálózatokat alkotva, melyben a kölcsönhatások is többfélék lehetnek. Ezeknek a hálózatoknak a felderítésével, megfejlesztésével foglalkozik a rendszerbiológia, angol kifejezéssel a **systems biology**, amellyel egy külön fejezetben foglalkozunk (14. fejezet).

2.10. A genom véletlenszerű viselkedése

2010. szeptemberében a kutatók a genom viselkedésével kapcsolatban egy olyan tulajdonságot fedeztek fel, amely további nehézségekre hívta fel a figyelmet. Kiderült, hogy szemben a korábban gondoltakkal, a genom működésében, a genetikai hálózatok szabályozásában sztochasztikus, véletlenszerű zajok figyelhetők meg. Azaz a genom válasza egy hatásra, vagy működése még akkor sem jósolható meg teljes bizonyossággal, ha minden funkcionális egységét, és minden befolyásoló faktort ismerünk. A vizsgálatot végzők egysejtűekben azt is igazolták, hogy ennek a viselkedésnek evolúciós előnye is van, azaz a véletlenszerűség, a zaj be van építve a genomba (4).

2.11. Statisztikai problémák

Egy következő probléma az adatok elemzéséből, azaz az alkalmazott statisztikai módszerekből származik (5). Az eddig talált, betegségekre hajlamosító variációk jellemzően csak 10-20%-kal emelik meg hordozójukban a betegségre való hajlamot (ld. később). Ez azt jelenti például, hogy annak az esélye, hogy a variációt hordozó beteg legyen 1,1-1,2-szer magasabb, mint annak, aki nem hordozza. Az ilyen gyenge hatású gének detektálása pedig nagyon nehéz. Ráadásul a vizsgált betegek genetikailag heterogének, azaz egy azon betegségre számos (gyakorlatilag szinte végtelen számú) genetikai háttér hajlamosíthat. Statisztikai szempontból pl. előnyös, ha minél nagyobb populációt vizsgálunk, genomikai szempontból azonban egyre nő a populáció genetikai heterogenitása, így az egyes genetikai variációk hatása felhígul.

Egy másik probléma ezzel kapcsolatban a megfelelő statisztikai módszer hiánya. Probléma például a többszörös teszt okozta statisztikai hiba kiküszöbölése. Százezer variáció mérése egyetlen chippel statisztikai szempontból azt jelenti ugyanis, hogy 100 ezer független mérést végzünk. Ilyenkor az egyes asszociációknál a hamis állítás valószínűsége összeadódik (1-es típusú statisztikai hiba). Ennek az egyik megoldása, ha a statisztikai hibahatárt elosztjuk a vizsgálatok számával. Ezt **Bonferroni korrekciónak** hívjuk. Például 100 ezer SNP vizsgálatánál $p = 0,05$ helyett 5×10^{-7} értéket használunk. Azonban a független vizsgálatok tényleges száma nemcsak az SNP számától, hanem számos más körülménytől is függ, így pl. a mintaszámtól, a tesztől, vagy a vizsgált klinikai paraméterek számától is. Azonban a Bonferroni korrekció túl konzervatív, hiszen csak a nagyon erős asszociációt mutató faktorokat tudja detektálni. Ezzel szemben a multifaktoriális betegségeknek éppen az az egyik legfőbb jellemzője a CD/CV hipotézis alapján, hogy a betegségre való megnövekedett hajlam sok, önmagukban csak nagyon gyenge hatású genetikai variáció kölcsönhatásából ered. Ráadásul ezek a betegségek populációs szinten genetikailag heterogének, azaz az egyes emberekben más-más genetikai faktorok lehetnek felelősek a betegségért. Ennek az lesz a következménye, hogy a legtöbb genetikai variáció eloszlása csak nagyon kis mértékben fog különbözni a beteg és az egészséges populáció között, és a fent leírt statisztikai módszerrel nem lehet detektálni őket. Ráadásul a helyzetet több más tényező tovább bonyolítja, illetve a statisztikai értékelhetőséget rendkívüli mértékben megnehezíti. Az egyik legnagyobb, hogy nem elég a 100 ezer variációt egyenként vizsgálni, hanem a variációk kölcsönhatásait is,

hiszen előfordulhat, hogy az egyes variációk önmagukban nem, csak más variációkkal, vagy esetleg valamilyen környezeti faktortal együtt hatva okozzák a vizsgált fenotípust. Ilyenkor a vizsgálandó kölcsönhatásoktól függően az elvégzendő elemzések száma csillagászati magasságokban van. Például, 1,8 millió variáció esetén csak a páros, elemzendő gén-gén kölcsönhatások száma 3,2 billió, és ismert, hogy ilyen kölcsönhatásokban sokszor akár több száz szereplő is lehet.

2.12. Megoldáshoz közelítő utak

A fent említett problémákra a kutatók folyamatos fejlesztésekkel válaszolnak. Így például, az előző fejezetben említett 1000 genom projekt eredményeit felhasználva már fejlesztés alatt vannak az olyan chip-ek, amellyel ritkább variációkat is ki lehet mutatni (pl. Illumina 5M chip-je). Illetve, a genetikai variációkra koncentráló detektálások mellett, egyre inkább fejlődik a teljes genom szekvenálás is („újgenerációs” vagy angolul **new generation sequencing, vagy NGS**), ami egyre gyorsabb és olcsóbb lesz. Elképzelhető, hogy a közeljövőben a GWAS-t ennek a technikának a segítségével fogják végezni. Ez ugyanis minden ritka mutációt ki tud mutatni. Hozzá kell tenni azonban, hogy az ehhez tartozó informatikai, számítástechnikai igény nagyságrendekkel nagyobb (tekintve, hogy itt egyetlen embernél terrabit mennyiségű információt kapunk) a csak a variációkra koncentrálnál, ami valószínűleg még nagyobb kihívás, mint maga a mérés technikai végrehajtása. Továbbá, a ritka variációk funkcionális jellemzése is jelentős problémákat tartalmazhat.

Hasonlóan vannak már metilációs mintázat elemzésére alkalmas chip-ek, az epigenetikai vizsgálatok elősegítésére. Azonban, mivel az epigenetikai (metilációs) mintázat szövetenként különböző, illetve az eredmények interpretálása is nagyon nehéz, még itt is hosszú út áll előttünk, hogy ezeket az eredményeket először a szakemberek, majd később a nem-szakemberek számára is értelmezhetően hasznosítani tudjuk. További nehézség ezzel kapcsolatban, hogy az epigenetikai információ, szemben a genom szekvenciájával, a különböző környezeti tényezők hatására, illetve az életkor előrehaladásával állandóan változik.

A statisztikai problémák megoldására is hatalmas erőfeszítések történnek. Egy lehetséges megoldás például a Bayes statisztikai keretrendszer és a Bayes hálók alkalmazása, amelyben Magyarországon is történnek fejlesztések (4. fejezet). Itt nem az egyes variációk gyakoriságát hasonlítják össze a populációkban, hanem valószínűségi modellek, kölcsönhatási hálók elemzése folyik. Feltételezhető, hogy megfelelő statisztikai módszerekkel már a ma meglévő eredményekből is sokkal több információt ki lehet nyerni. Például, az egyik közleményben a már meglévő eredmények újraelemzésével a magasság öröklődő hajlamának 67%-át tudták magyarázni, szemben az eredeti közleményben található 5%-kal (6). Egy másikban számos, magas vérnyomásra hajlamosító olyan gént azonosítottak, amelyeket az eredeti közleményben nem detektáltak. Ebben nem az egyes genetikai variációkra koncentráltak, hanem azt vizsgálták, hogy vannak-e olyan anyagcsere útvonalak, amelyben a genetikai variációk eloszlása eltért a várttól (7).

2.13. Miért gyakoribbak manapság a multifaktoriális betegségek?

Ismert, hogy több multifaktoriális betegség gyakorisága az utóbbi évtizedekben, és főleg a gazdaságilag fejlettebb országokban jelentősen megnőtt, némelyik gyakorisága közülük jelenleg is folyamatosan nő. Erre az egyik legjobb példa a kóros kövérség, az obezitás és a

társult betegségeinek (T2DM, magas vérnyomás, szív- és érrendszeri betegségek stb.) gyakoriságának a növekedése az USA-ban. Például 2010-ben az USA államaiból 16-ban volt az obezitás prevalenciája >30%, szemben 2007-tel, amikor még csak egyben volt ilyen magas érték tapasztalható. Sőt 20 évvel ezelőtt egyben sem volt a betegség gyakorisága 15%-nál magasabb. Az obezitás prevalenciájának növekedéséről 1985-2010 között szemléletes animációt nézhetünk meg a <http://www.cdc.gov/obesity/data/trends.html> web oldalon. De hasonló a helyzet az allergiás betegségekkel kapcsolatban, amelyek, mint pl. a szénanátha, amely régebben ritkaságnak számított, manapság népbetegségnek számít, és gyakorisága folyamatosan nő. Ugyanez igaz az asztmára is. Például, a XX. század elején Budapesten még nem is volt a gyermekeknek külön, asztmával foglalkozó kórházi osztály, és évente egy-két új beteget találtak. Ezzel szemben napjainkban évente kb. 20 ezer új asztmás gyermeket diagnosztizálnak Budapesten.

Mi lehet az oka ezeknek a trendeknek? Az emberek genomikai háttere egész biztos nem változott ezekben az években, ebből kifolyólag csak a környezeti tényezők változhattak meg! Mivel a genomika a rendszerbiológiai tudományok közé tartozik, vizsgálatához szükséges a genomikai háttérre ható környezeti faktorok feltárása is.

A betegségek gyakoriságának növekedésére számos elmélet létezik, ezek közül a legnépszerűbbeket, legelfogadottabbakat ismertetem.

2.13.1. Takarékos gén hipotézis

A takarékos gén (angolul *thrifty gene*) hipotézis azt állítja, hogy az emberiség evolúciója során, illetve az elmúlt évszázadokban is alkalmazkodni kellett a periodikus éhezésekhez. Ezek az éhezési időszakok sokszor évekig is eltartottak, és komoly szelekciós nyomást gyakoroltak. Akinek a szervezete nem tudott elég takarékosan bánni a bevitt étellel (energiával), vagy a jobb időszakokban nem tudott megfelelő mennyiséget elraktározni, az kiszelektálódott (meghalt, vagy nem tudott szaporodni), és azok a gének maradtak fenn, amelyek hordozói takarékosan tudtak bánni a bevitt kalóriákkal (8). A mai, fejlett országokban élő népesség, legtöbbször még a szegények is, nincsenek kitéve nagyobb éhezési periódusnak, rengeteg, energiában dús élelmiszert vesznek magukhoz, ami a társulva a jellemző mozgásszegény életmóddal obezitáshoz, és a hozzá kapcsolható betegségekhez vezet. Ebből az is következhet, hogy a mai fejlett („civilizált”) világban a kisebb-nagyobb túlsúly számíthat természetesnek (a „vad” típusnak), és az, aki ilyen körülmények között nem hízik el, számíthat a „mutánsnak”, azaz a ritkább genetikai variációkat hordozónak. Ide tartozik az a feltételezés is, hogy a mai relatív jólét epigenetikai szinten is átprogramozza a szervezetet, ami már kora gyermekkortól elhízáshoz vezethet. Erre az egyik bizonyíték abból a korábban már említett tanulmányból származik, amelyik azt találta, hogy azoknak a 20. század elején élt azoknak a férfiaknak, akik serdülőkoruk előtt jólétben éltek (nem éheztek), a fiú unokái nagyobb valószínűséggel haltak meg cukorbetegségben, mint azok, akik éheztek (3). Érdekes módon, ezzel szemben az éhezés kifejezetten védett a fiú-unokák diabetes-szel kapcsolt halálával szemben. Ezt a férfiágon továbbmenő transzgenerációs hatást patkányokban is megerősítették.

Hasonló, és valószínűleg erősebb epigenetikai hatást gyakorol a nők viselkedése, dohányzása, táplálkozása a terhességük alatt a magzat további sorsára. Mivel a ma felnövő generációknak általában már a szülei, nagyszülei sem éheztek, magyarázhatja a túlsúly, és a hozzá kapcsolódó betegségek járványszerű elterjedését már gyermekkorban is.

A **takarékos gén** hipotézishez tartozik még a **sóviasszatartáshoz** kapcsolható elmélet (9). Régebben, pl. a meleg Afrikában, a nagyfokú izzadás mellett, a hozzáférhető só mennyisége is messze alatta volt a mainak. Ezért alakult ki, az hogy az emberek többsége szereti a sót, a sós ételeket, így kényszerítve tudat alatt magát arra, hogy minél több, amúgy létfontosságú sót (konyhasót, NaCl) jutasson folyamatosan a szervezetébe. Ez régebben a sóínség időszakában egy fontos szelekciós tényező volt, hiszen a sóhiány súlyos egészségkárosodáshoz vezet. A mai világban, amikor korlátlan mennyiségben áll rendelkezésre só, ez túlzott sóbevitelhez és magas vérnyomáshoz vezet. Részben ezzel lehet magyarázni, hogy az USA-ban, Kanadában élő Afrikából származók között lényegesen gyakoribb a magas vérnyomás gyakorisága, mint az ugyanolyan környezetben élő fehérek között.

A takarékos gén hipotézisre számos olyan példát lehet sorolni, amelyben a pár évtizede még éhező populáció hirtelen bekerült a jólétbe, az obezitás, T2DM stb. gyakorisága pedig ugrásszerűen megnőtt. Erre az egyik leggyakrabban említett példa az USA-ban és Mexikóban is élő pima indiánok esete. Az USA-ban élő indiánok között az obezitással összefüggő T2DM gyakorisága meghaladja az 50%-ot, míg korábban ez a betegség gyakorlatilag nem fordult köztük elő. Jellemző még, hogy a kevésbé jólétben élő, és genetikailag tőlük feltehetőleg nem nagyon különböző mexikói pima indiánok között ugyanennek a betegségnek a gyakorisága mindössze 8%.

Az elmélet szerint azt is kijelenthetjük, hogy a gyakori multifaktoriális betegségek egy részét normális gének okozzák, amelyek rossz kombinációban fordulnak elő, vagy nem megfelelő környezeti viszonyok közé kerültek.

2.13.2. Tisztaság hipotézis

Az allergiás betegségek gyakoriságának növekedését magyarázza a tisztaság hipotézis, amelyre számos bizonyíték is van. Ez azt állítja, hogy a mai, relatív tiszta világban az újszülötteknek nem engedjük, hogy kialakuljon a normális immunrendszere, és ez vezet oda, hogy az amúgy ártatlan allergénekre (pl. virágpороk, poratka) adjon IgE típusú immunválaszt. Az elmélet szerint, a magzat immunválasza el van tolódva ún. Th2 típusú immunválasz felé. Az újszülötteket érő fertőzések (kiegészítve az anyatejes táplálkozással) ezt az immunválaszt tolja el Th1-es irányba. A tiszta, betegségek esetén antibiotikumokkal kezelt újszülöttben ez a folyamat nem zajlik le, **megmarad a magzati, Th2 felé eltolódott immunválasz**, és ez, mint az asztma genetikai háttere című fejezetben részletesebben tárgyaljuk, allergiás, atópiás betegségek kialakulására hajlamosít. Ehhez hasonló folyamat később is, akár felnőtt korban is lejátszódhat. A Th2-es immunválasz eredetileg a különböző paraziták ellen alakult ki. Az elmélet szerint, mivel a fejlett világban általában (szerencsére) nem kell a szervezetnek paraziták (pl. bélférgek) ellen harcolnia, az immunválasz „unatkozó” Th2-es karja új ellenséget „keres” magának, és reagál, az amúgy ártatlan allergénekre. Ezekre az elméletekre számos bizonyíték van. A hasonló genomikai háttérrel rendelkező populációk tisztább helyen élő részében általában kimutathatóan, szignifikánsan nagyobb az allergiás betegségek gyakorisága (ld. gén-környezet fejezet).

Meg kell azonban jegyezni, hogy ez nem jelenti azt, hogy kontrollálatlanul piszkosabban kell élnünk, gyereket nevelnünk, hogy megelőzzük az allergia kialakulását. Ugyanis azt is megfigyelték az ilyen populációkban, hogy a tisztább környezetben élő populációkban lényegesen magasabb volt a várható élettartam, mint a kevésbé higiénikus körülmények között élőkben.

Ehhez kapcsolódik a tisztaság hipotézis elmélet egy másik iránya a **Th1 érés (maturation) hipotézis**. Ez azt állítja, hogy a csökkent csecsemő-halandóság áll az allergiás betegségek

megnövekedett prevalenciájának hátterében. Ismert, hogy még a XX. század elején is a csecsemők jelentős része, általában különböző fertőzések következtében meghalt. Az elmélet szerint ezek egy része azért halt meg, mert gyenge volt a fertőzések leküzdésében fontos Th1-es immunválaszuk. A mai, gyenge immunválasszal rendelkező csecsemőket különböző antibiotikumokkal életben tartjuk, és bennük nem tud kialakulni a normális, Th1 irányba eltolódott immunválasz. A fentiekhez hasonlóan, a bennük dominánsabb Th2-es immunválasz allergiás betegségek kialakulásához vezethet.

2.13.3. További elméletek

A fenti két elmélet rokona a következő is, amely azt állítja, hogy vannak olyan **genetikai variációk, amelyek régebben szelekciós előnyt élveztek, manapság viszont bizonyos betegségek kialakulására hajlamosítanak**. Ilyenek lehetnek pl. a gyulladásos válaszsal kapcsolatos gének variációi. Az erőteljesebb gyulladásos válasz régebben a különböző fertőzések leküzdésében szelekciós előnyt élvezhetett, manapság viszont több multifaktoriális betegségre hajlamosíthat. Ilyenek például, a krónikus gyulladással jellemezhető asztma, atherosclerosis, vagy az autoimmun betegségek.

Ezzel kapcsolatos annak a kutatásnak az eredménye, mely azt mutatta ki, hogy a fiatalkorban hasznos gének, időskorban betegséget okozhatnak. Ismert, hogy az erős gyulladásos hajlammal rendelkező emberek hajlamosak öregséggel kapcsolatos betegségekre (pl. atherosclerosis). Viszont, fiatal korban előnyt jelenthet egy erőteljesebb immunválasz (10, 11). Ez az **antagonisztikus pleiotrópia** (*antagonistic pleiotropy*). Megállapították, hogy a 100 éven felüliekben ritkábbak az erős gyulladásos válasszal asszociációt mutató génvariációk. Erre példa az egyes baktériumok elleni immunválaszban fontos szerepet betöltő toll like receptor 4 (**TLLR4**)-ben talált Asp299Gly (D299G) SNP. Ez a receptor gyengébb működésével, és alacsonyabb NF- κ B aktiválással asszociál. Továbbá, a hordozók gyengébb választ adnak Gram negatív baktériumokra és ez szepszisre és számos más betegségre hajlamosít. Viszont, a mai „steril”, antibiotikumos világban a polimorfizmus alacsonyabb gyulladásos válasszal és magasabb várható élettartammal asszociál, azaz a 100 éven felüli populációban gyakrabban fordult elő, mint a populáció átlag (12).

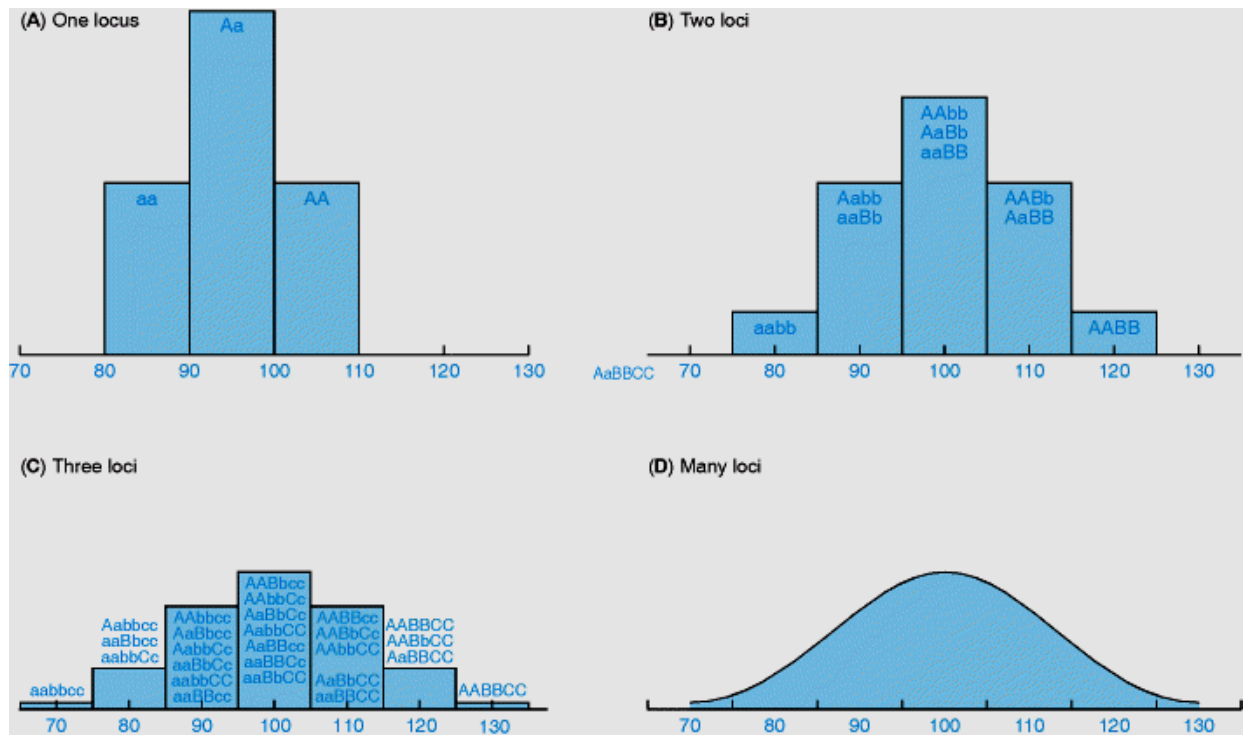
A fentiekén kívül vannak további magyarázatok egyes multifaktoriális betegségek gyakoriságának növekedésére. Például, hogy a **dízel-olaj és a virágpороk egymásra hatásakor**, a virágpороk allergizáló hajlama megnő. Ezzel is magyarázható a nagyvárosokban tapasztalható magasabb asztma prevalencia.

Egy másik elmélet alapján a mai globalizált világban, a bizonyos **környezeti tényezőre szelektálódott emberek máshol élnek**, és az ottani környezetre érzékenyebbek lesznek. Erre példa, hogy a fekete bőrű, afrikai származású emberek, akik a nagyfokú napsugárzásra szelektálódtak, az északi országokban D vitamin-hiányosak lesznek, és ez pl. autoimmun betegségekre, asztmára hajlamosítja őket. Ehhez kapcsolódó elmélet, hogy a korábban egymástól izoláltan élő populációk közötti keveredés is növelheti a poligénes betegségek gyakoriságát. Itt azt feltételezik, hogy egyes allélok egymás mellé kerülhetnek, és az amúgy semleges hatású allélok kölcsönhatása betegséghez vezethet.

Probléma	Magyarázat
Multifaktoriális betegség	Sok gén + környezeti tényezők kölcsönhatásával alakul ki
Genetikai heterogenitás	Különböző allélkombinációk hasonló fenotípushoz vezetnek (allél heterogenitás). Különböző lókuszon található mutációk ugyanazt a betegséget okozzák (lókus heterogenitás)
Fenokópia	Kizárólag környezeti hatások ugyanazt a klinikai képet eredményezik, mint a genetikai tényezők
Pleiotrópia	Ugyanaz a mutáció a környezet hatására más klinikai képet eredményezhet
Inkomplett penetrancia	A mutáns gén hordozója nem beteg
Nehéz a pontos diagnózis	Sokszor nincs standard diagnózis. Lehet klinikai tünet, vagy biokémiai paraméter Életkorral változhat a klinikai kép A tünetek epizódokban jelentkezhetnek Más betegség hasonló tünetekkel A különböző betegségek gyakran együtt fordulnak elő

1. táblázat

A multifaktoriális betegségek meghatározását nehezítő jellemzők.



1. ábra

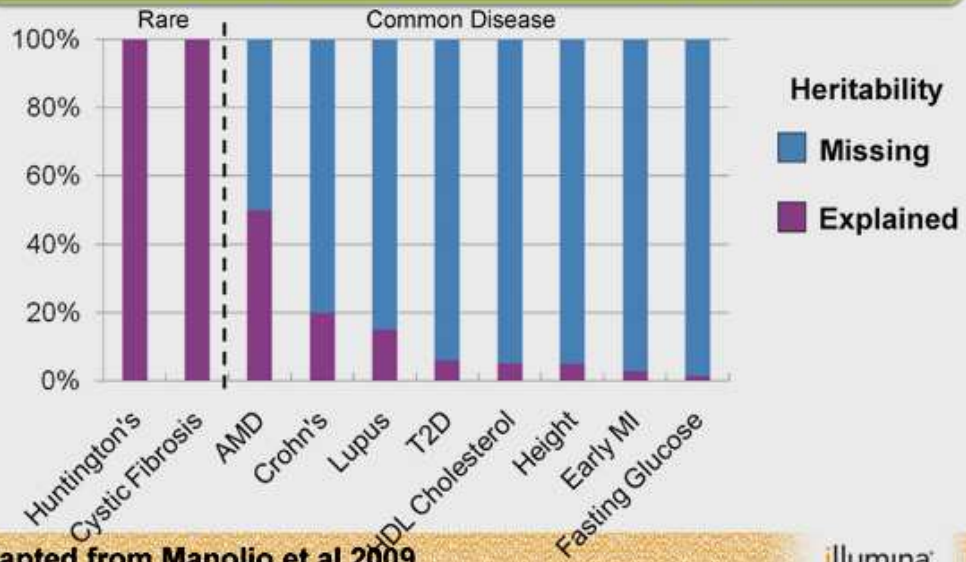
A. Populáció eloszlása ha egy lókuszt, két, egyenlő gyakorisággal előforduló, és egyenlő hatású allélja határozza meg a mérhető tulajdonságot (QT-t). Az egyik allél csökkenti az értékét a másikhoz képest, akkor háromféle populációt kapunk.

B. és **C.** ábrákon ugyanez látható 2, illetve 3 lókuszt esetén. Mint látható 3 lókusznál már 7-féle értékkel rendelkező populációt kapunk, és egy adott értékkel jellemezhető populációt akár 7-féle genotípus is adhat.

D. A multifaktoriális és poligén betegségeknél, viszont akár több 100, vagy ezer lókuszt is befolyásolhat egy QT-t, így a populáció gyakorlatilag folytonos eloszlást mutat a QT szempontjából.

The Case of the Missing Heritability

For most common diseases, the sum of individual effects found so far is much less than the total estimated heritability



Adapted from Manolio et al 2009

illumina

2. ábra

A betegségek, jellegek öröklődő hányadának 2009-ig detektált része. A monogénes betegségek esetén ez általában 100%-osan sikerült. Poligénes, multifaktoriális jellegek esetén a rengeteg befektetett munka és eredmény ellenére ez az érték általában jóval kisebb. Az ábra a (2) cikkben található táblázat alapján készült.

2.14. Irodalom

1. Sørensen TI, et al. Childhood body mass index--genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992 Sep;16(9):705-14.
2. Manolio TA, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009 Oct 8;461(7265):747-53.
3. Kaati G, et al. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet.* 2002 Nov;10(11):682-8.
4. Eldar A, Elowitz MB. Functional roles for noise in genetic circuits. *Nature.* 2010 Sep 9;467(7312):167-73.
5. Moore JH, Asselbergs FW, Williams SM (2010) Bioinformatics challenges for genome-wide association studies. *Bioinformatics* 26: 445-455.
6. Yang J és mtsai. Genomic inflation factors under polygenic inheritance. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(7):807-12.
7. Torkamani A, Topol EJ, Schork NJ. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. *Genomics.* 2008 Nov;92(5):265-72.
8. Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W. Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2010;121:295-305;
9. Lev-Ran A, Porta M. Salt and hypertension: a phylogenetic perspective. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Mar-Apr;21(2):118-31.
10. Franceschi C, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Jun;908:244-54.
11. Capri M, et al. Human longevity within an evolutionary perspective: the peculiar paradigm of a post-reproductive genetics. *Exp Gerontol.* 2008 Feb;43(2):53-60.
12. Candore G, et al. Inflammation, longevity, and cardiovascular diseases: role of polymorphisms of TLR4. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 May;1067:282-7.

2.15. *Fejezethez tartozó kérdések*

1. Mit nevezünk multifaktoriális betegségnek?
2. Milyen jellemzői vannak a multifaktoriális betegségeknek?
3. Miért fontos kutatni a multifaktoriális betegségek genomikai hátterét?
4. Hogyan bizonyíthatjuk egy betegség örökölhetőségét?
5. Mi lehet a hibája a λ_R adatoknak?
6. Hogyan szűrhetők ki az öröklődés vizsgálatok a környezeti hatások?
7. Mi az a QT?
8. Mik azok a discontinuous jellemzők?
9. Mi az a QTL?
10. Milyen tényezők nehezítik meg a multifaktoriális betegségek vizsgálatát?
11. Mi az a genetikai heterogenitás?
12. Mi az a penetrancia?
13. Mi a fenokópia?
14. Mi az a genetikai pleiotrópia?
15. Miért előnyös, ha a multifaktoriális betegségek genomikai hátterének vizsgálatok köztes, vagy endofenotípusokat használunk?
16. Mondjon példákat arra, hogy miért nehéz egy multifaktoriális betegség fenotípusát meghatározni!
17. Mi az a CD/CV hipotézis?
18. Mondjon példát a betegségek fenotípusát befolyásoló környezeti faktorokra!
19. Mi az a takarékos gén hipotézis?
20. Mi az a tisztaság hipotézis?
21. Mi lehet a magyarázata, hogy a GWAS vizsgálatok az öröklődő hányad töredékét találták meg?
22. Mi az a szintetikus asszociáció?
23. Miért nehezítik meg az epigenetikai változások a betegségek genomikai hátterének vizsgálatát?
24. Mi az az antagonisztikus pleiotrópia?
25. Mit jelent az, hogy a genom véletlenszerűen viselkedik, és milyen nehézséget okoz?
26. Mi az a Bonferroni korrekció?
27. Mivel asszociálhat napjainkban a fejlett világban az olyan polimorfizmus, amely alacsonyabb gyulladási választ okoz?