

JELEZHETŐ LESZ-E A GYAKORI BETEGSÉGEKRE VALÓ FOGÉKONYSÁG GENETIKAI ISMERETEKKEL?

Prohászka Zoltán

PhD, tudományos munkatárs, Semmelweis Egyetem
III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratórium
prohoz@kut.sote.hu

Bevezető gondolatok

Az Emberi Genom Projekt befejezésével, a teljes genetikai kód megismerésével indult útjára az az új tudomány, melyet genomikának, más szóval genomalapú biológiának nevezünk. A genomika jéghegyének csak kicsiny csúcsa az ember (és egyre növekvő számú más faj) nukleotidsorrendjének megállapítása, és az eredmények szabad, könnyen hozzáférhető, elemezhető formában való megjelenítése. A nagyobb részt technológiai fejlesztések jelentik, melyeknek pusztán felsorolása is megtöltene több oldalt ebben a kötetben. Teljesígre nem törekedve említhetők a következő példák: ma már követni lehet egy sejtféleségben a fejlődés, differenciálódás és elpusztulás során, hogy mely gének nyílnak meg vagy záródnak be, meg lehet állapítani, hogy egy adott jel (hormon, fertőzés stb.) milyen gének sokaságát kapcsolja be vagy ki; pontos diagnosztikát lehet végrehajtani egy daganatsejt vagy kórokozó genetikai „ujjlenyomatának” megállapításával, továbbá össze lehet hasonlítani valamely betegségben szenvedő és nem szenvedő egyetűjű, kétetűjű ikrek, családtagok vagy nem rokon személyek genetikai állományát, hogy megállapítsuk, hol a különbség a bázissorrendben, ami összefüggésben állhat az adott betegséggel (magyaráz-

hatja azt?). Mindezen fejlesztések és vívmányok legnagyobb hajtója a DNS-lapka technológia (*DNA-chip vagy microarray*). Ennek során üveg- vagy műanyag hordozóra szintetizált ismert oligonukleotid szekvenciákat hoznak össze a beteg mintáiból származó, feldarabolt és jelzett nukleinsavval (mely lehet például genomiális DNS vagy mRNS-ről átírt cDNS). A lemezhez kötődött, jelzett nukleotidok nagy felbontású leolvasása után a jelek intenzitásából becsülhető, hogy az adott szekvencia a beteg mintájában előfordult-e vagy sem. Egy lapkára akár több tízezer fajta oligonukleotid is felvihető.

Az újonnan kifejlesztett technológia nyomán megszületett tudomány, a genomika várható eredményei és hatásai kézenfekvő tudománytörténeti párhuzamot idéznek fel – mondhatni: a történelem ismétli önmagát.

Robert Kochot az 1870-es évek elején kinevezték körorvosnak a poseni Wollstein kerületbe. Egy karácsonyra kapott mikroszkóp, egy asztal és egy nagy szekrény (melyet sötétkamrának használt) úriszobába való beállításával rendezte be házi laboratóriumát, melyben minden szabadidejét feláldozva a „*contagium animatum*” elmélet gyakorlati adatokkal való alátámasztását kívánta elérni. „Koch e primitív házi laboratóriumban és primitív felszereléssel egészen csodálatos techniczimusokra jött rá. Vasakarattal küzdött

a nehézségek ellen, [...] így jött rá sok új dologra, melyre más nem jött rá, és ha már rájött, nem tudott mit kezdeni vele. A bakteriológia technikájának alapjait Koch eszelte ki.” (Pólya, 1942). Ezek között több, egymást segítő fejlesztésről így ír Aujeszky Aladár 1912-ben: „A baktériumok festésére, vagyis megfestett mikroszkópi készítményekben való feltüntetésére Hoffmann botanikus már 1869-ben adott útmutatást, midőn azt a tapasztalatát közölte, hogy a káminnal avagy fukszinnal megfestett folyadékba belekevert baktériumok a festéket magukba veszik. [...] Koch ezeken a nyomokon haladva nagyban tökéletesítette a baktériumfestést s többek között kimutatta, hogy az anilinfestéket a célra nagyon jól lehet használni [...] A mikroszkópi vizsgálat is tökéletesebbé vált ekkor, a mennyiben Koch az Abbé-féle sűrítőlencse és az ún. »homogén immerzió« használatát a bakteriológiai technikába bevezette. [...] Fejlődés mutatkozott a fotográfia területén is. [...] azonban a legnagyobb haladás e téren az volt, mikor Koch a *szilárd* [...] *tenyésztőanyagok* alkalmazását meghonosította. [...] Koch tanította meg a tudós világot a szilárd tenyésztőanyagok rendszeres és célzott használatára és ezzel megtanított arra is, a mi ő előtte másnak nem sikerült, de a mit akkoriban már minden szakember óhajtvá óhajtott: a baktériumoknak fajok szerint való elkülönítésére és *egyetlen* csírából fejlődő baktériumtelep segítségével való tenyésztésére, azaz »színtenyészet« előállítására. [...] Kochnak már igen jó híre volt az egész tudományos világban s mikor 1881-ben a londoni nemzetközi orvosi kongresszuson Lister laboratóriumában a tudomány legkiválóbb képviselőinek mikroszkópi készítményeit és baktériumtenyészeit bemutatta, általános elismerésben részesült; de neki mindenestre az a dicséret lehetett a legkedvesebb, melyet a tudósok legnagyobbjától, Pasteur-tól kapott, a ki megtekintvén Koch dolgait, minden irigység nélkül e szavakra

fakadt: »C'est un grand progrès!« (Ez nagy haladás)».

Ha kiemelünk négy pontot a fenti összképből, igen érdekes párhuzamot ismerhetünk fel a bakteriológia és a genomika között: mindkét tudomány robbanásszerű fejlődését technológiai újítások indították el. Új festékek előállítása, a részletgazdag nagyított kép kialakítása és rögzítése és a szilárd hordozón megvalósuló analízis tette lehetővé mindkét tudomány kifejlődését. Kétségtelen tény, hogy a bakteriológia és az életerős hajtásaként induló, majd teljesen önállósló immunológia alapjaiban változtatták meg a XX. századi orvostudományt. Elegendő, ha itt csupán a fertőző betegségek elleni küzdelem sikereire gondolunk. Ma a genomika indulásának magunk is tanúi vagyunk, azonban csak csíráiban mutatkoznak a kézzelfogható, a mindennapi gyakorlatot átszövő eredmények. A következőkben a genomika egy részterületére, a gyakori, „poligén”, avagy multifaktoriális betegségek genetikai hátterével kapcsolatos munkákra koncentrálna szeretném bemutatni, hogy egyelőre milyen technológiai buktatók és hiányosságok nehezítik meg és teszik szinte lehetetlenné ma a gyors sikerek és gyakorlati eredmények megmutatkozását a komplex betegségekre vonatkozóan.

A komplex betegségek genetikai háttere

A genetikai vizsgálatok megkérdőjelezhetetlen eredménye, hogy az alapvető biológiai folyamatok mechanizmusainak feltárása mellett a genotípus-fenotípus kapcsolatok feltárása révén lehetőséget adnak az emberi megbetegedések tökéletesebb diagnosztizálására és megelőzésére. A rengeteg genetikai adat átfésülése és értelmezése során azonban jelentős gondot okoz az, hogy a legtöbb komplex betegség esetén (ilyenek például a kardiovaszkuláris betegségek, daganatos betegségek, anyagcserebetegségek és a szisztémás autoimmun betegségek) a

genotípus-fenotípus kapcsolat várhatóan nem-lineáris. A jövőben, hála a legújabb technológiai fejlesztéseknek, feltehetően képesek leszünk több száz vagy több ezer polimorfizmus (single nucleotid polymorphism – SNP) megismerésére populációs szinten (lásd például The International HapMap Consortium, 2003). Az adatok egységesített adatbázisokban való tárolása, a keresési lehetőségek kifejlesztése, a közös orvosi terminológia bevezetése és a genetikai adatok összekapcsolása a betegek klinikai adatait tartalmazó rekordokkal előrevetíti a *genomikus orvoslás* eljövétét. A lehetőség részletes ismertetése a *Magyar Tudomány* 2005. évi első számában részleteiben olvasható (Deutsch – Gergely, 2005). Ugyanakkor nem valószínű, hogy ezek az ismeretek egyhamar hozzájárulnak majd a komplex betegségek genetikai hátterének megértéséhez, és az ilyen betegségekben szenvedők jobb ellátásához, esetleg az ilyen betegségek megelőzéséhez, ugyanis az óriási adattömeg elemzésére szolgáló módszerek fejlesztése nem tartott lépést a mérések fejlődésének ütemével (Moore, 2004). Be kell látni, hogy ma a DNS-lapka technológia segítségével végzett kísérletek sokkal gyorsabb ütemben ontják az eredményeket, mint azokat a kísérleteket/méréseket végzők analizálni és interpretálni tudják.

A genetikai vizsgálatok súlypontja az utóbbi időben eltolódott a mendeli öröklődést mutató betegségekről a komplex betegségek irányába. Ezzel párhuzamosan született az a felismerés, hogy a komplex betegségeket főleg a gén-gén és gén-környezet *kölcsönhatások* (interaction) határozzák meg, és csak kevésbé fontos egy-egy tényező vagy mutáció szerepe, mint független, fő hatás (main, independent effect). Nem kristályosodott azonban még az ki, hogy ezek a gén-gén és gén-környezet kölcsönhatások milyen gyakoriak, és hatásuk milyen erős. Ez elsősorban annak tudható be, hogy ma még nem rendelkezünk olyan adatfeldolgozási

módszerekkel, melyek egy nagy (például több ezer SNP-t meghatározó) vizsgálat kiértékelése során a lehetséges génkombinációk csillagászati számát elfogadható időn belül tudná értékelni. Lehetséges, hogy a jövőben a számítógépek fejlődésével megvalósítható lesz óriási adatbázisok teljes körű (interakciókra kiterjedő) kiértékelése. Valószínűbb azonban, hogy a fejlődés két másik irányba fog gyorsabban haladni. Az egyik ilyen irány az óriási adatbázisok hipotézisen (előzetes ismereteken) nyugvó és ezért nem teljeskörű analízise. Ebben az esetben azonban sok hasznosítatlan információ „maradhat” az adatbázisban. A másik fejlesztési irány ezzel szemben olyan új adatfeldolgozási technikák kidolgozását célozza, amely az adatredukció és a kombinatorika alkalmazásával valószínűsíti majd meg nagy adathalmazok kiértékelését, és ami főleg kecses, ezek a módszerek alkalmasak lesznek az adatok közötti interakciók felderítésére is. Ma még kevés ilyen módszert ismerünk, ezek fejlesztése kezdeti fázisban van, és csak egy-egy példa ismert sikeres alkalmazásukra. A cikk hátralevő részében a gének közötti kölcsönhatások alapvető jellegzetességeinek ismertetése után rövid áttekintést találunk az interakciók értékelésére alkalmas adatfeldolgozási módszerek mai állásáról.

A gén-gén kölcsönhatások alapvető jellegzetességei

A mendeli szabályok ismételt felismerése után röviddel nyilvánvalóvá vált, hogy az öröklődés multilókuszus természetét sokszor nem lehet az egyes gének hatásainak megfigyelésével és a hatások kombinálásával megmagyarázni. A gének hatásai sokszor kölcsönhatásban vannak egymással, ami új fenotípusok kialakulásához vezethet. Az öröklődés mendeli arányoktól való eltéréseinek jellemzésére kb. száz évvel ezelőtt William Bateson bevezette az episztázis fogalmát (Bateson, 1909). *Episztázisról* – eredeti jelentése szerint, ami

biológiai megközelítést takar – akkor van szó, ha az egyik lókuszt hatása elfedi egy másik lókuszt allélikus hatását. Nem sokkal később Sir Ronald Fisher is megfogalmazta az episztázis definícióját, ám populációs szinten, statisztikai alapon (Fisher, 1918). A két megfogalmazás (pontosabban a megfogalmazás bizonytalansága) magában rejt egy, még ma is megválaszolatlan kérdést. Ha populációs szinten kölcsönhatás mutatható ki két gén(hatás) között, akkor az biológiai kölcsönhatást is jelent? Avagy fordítva: ha két gén (hatása) egymással biológiai kölcsönhatásban van, akkor megmutatkozik ez a kölcsönhatás populációs szinten is? Ezek a kérdések kísérletesen nehezen vizsgálhatók, nem csoda hát, hogy kevés példa ismert. Az egyik ilyen vizsgálatot Heather Cordell és munkatársai közzölték 2001-ben (Cordell et al., 2001). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a populációs szinten kimutatható gén-gén kölcsönhatások csak korlátozottan jelzik a mögöttes biológiai folyamatokat, és ezek felismeréséhez abszolút szükségesek előzetes ismeretek. Ezzel összhangban van az a tapasztalat, hogy gének közötti kölcsönhatásokra eddig csak olyan vizsgálatokban tudtak fényt deríteni, melyekben korábbi ismeretek (hipotézisek) vezettek az elsődleges felismerésekhez, és ezen hatásokat tovább lehetett finomítani az interakciók figyelembe vételével (Pandey, 2004). Ma az episztatikus hatás biológiai meghatározását a következők szerint adhatjuk: két génvariáns (polimorfizmus) közötti kölcsönhatás lehet direkt (DNS-DNS vagy DNS-mRNS) vagy indirekt (a fehérjetermékek által) oly módon, hogy a kölcsönhatás eredményeként jelentkező fenotípust módosító hatás (például betegség megjelenése) eltér a gének egymástól független esetleges fő hatásaitól. Tekintettel arra, hogy a makromolekulák közötti kölcsönhatások igen elterjedtek és az életműködés alapjait jelentik, joggal feltételezhető, hogy az episztá-

zisok is közönségesen előforduló és jelentős biológiai szerepet játszó tényezők a genetikai működésben (Moore, 2003).

A fenotípus-genotípus kapcsolat egyik jellegzetessége, hogy bizonyos pufferhatás érvényesül, vagyis a fenotípus stabilitását a genotípus változásai esetén (mutációk) külön rendszer biztosítja. Ez a rendszer a gének kapcsolatainak a hálózata, ami az egész genetikai működésnek redundáns és robusztus jelleget ad. A genetikai működés *redundáns* volta ebben az értelemben azt jelenti, hogy az alapvető életműködések biztosító molekuláris rendszerek többszörösen biztosítottak, több biokémiai útvonal által kódoltak, és az egyes útvonalak között sokszoros horizontális és vertikális kapcsolat mutatható ki. Ez már önmagában is záloga a génműködés *robusztus* voltának, vagyis a változásokkal szembeni ellenállóképességének. A többszörösen biztosított útvonalak egy-egy komponensének hibája nagy valószínűséggel nem okoz zavart az egész rendszer működésében. A genetikai pufferhatás ezen formája gének közötti kölcsönhatások, vagyis episztázisok formájában valósul meg, amit korábban mint a *kanalizáció* jelenségét írták le (Waddington, 1942). A kanalizáció kialakulását a sokféle biokémiai útvonal komponenseit meghatározó gének polimorfizmusai közötti többszörös kölcsönhatások tették lehetővé. Ennek következtében a jelek populációs szinten megfigyelhető változékonysága is részben a gén-gén kölcsönhatásokon nyugszik. Egy fontos funkcionális következménye is van a kanalizációnak: egy-egy mutációnak ritkán van extrém fenotípussal járó hatása. Vagyis ha egy komplex betegségre való fogékonyságot a gének szintjén szeretnénk vizsgálni és megérteni, akkor nem nélkülözhetjük több polimorfizmus és a génvariánsok közötti kölcsönhatások vizsgálatát sem!

Az elmúlt években egyre nagyobb figyelmet kap az a jelenség, hogy a komplex

betegségek genetikai kapcsoltóságát tanulmányozó vizsgálatok eredményei független mintán történő ismétlések alkalmával nem erősítik meg az eredeti eredményt. Joel Hirschhorn és munkatársai a közelmúltban áttekintették az ezzel kapcsolatos irodalmat (Hirschhorn, 2003) és arra a következtetésre jutottak, hogy *több a negatív eredménnyel záródott megismételt vizsgálat*, mint a pozitív. Csak igen kevés komplex betegség esetén tudtak több mintán is megerősített, jelentős, független hatással bíró génelemlőt (candidate gene) leírni. Az eredeti megfigyelések nehéz ismételtőségének magyarázatát egyrészt a lókusztok heterogenitása, másrészt a gén-gén és gén-környezet kölcsönhatások adják. A heterogenitás okozta nehézségek helyes vizsgálattervezéssel, pontos definíciókkal és a klinikai adatok gondos rögzítésével és értékelésével jórészt kiküszöbölhetőek. A jövőben a klinikai vizsgálatok szervezőinek ezekre a kérdésekre kell majd a legnagyobb hangsúlyt fektetniük. Ugyanakkor ma még nem rendelkezünk olyan megbízható és széles körben elérhető adatfeldolgozási módszerekkel, melyek alkalmasak lennének a vizsgálatokban rögzített változók közötti kölcsönhatások (episztázisok) felderítésére és elemzésére.

Hogyan lehet felismerni a gének közötti kölcsönhatásokat?

A fenti megfontolásokból az következik, hogy az episztázisok keresése, felismerése és kellő értékelése nem csupán egy csepp vizsgálat azon kutatóknak, akik vizsgálata nem eredményezett szignifikáns elsődleges összefüggést. A gének közötti gyenge kölcsönhatások összképének felismerése a komplex betegségek genetikai lényegének megértését jelentené. Alan Templeton (2000) mutatott rá, hogy helyes vizsgálaton nagyon gyakran fel lehet ismerni az episztázisokat. Ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal, hogy a

változók közötti interakciók felismerése és kellő értékelése nagy kihívást jelent a statisztikában és a manapság oly sokat emlegetett gyermekében, az adatbányászásban (data mining). A gén-gén kölcsönhatások detektálására alkalmas statisztikai módszerekről két összefoglaló munkát is olvashattunk újabban (Hoh, 2003; Thornton-Wells, 2004). A helyes módszer megválasztását befolyásolja, hogy diszkrét (kategória) vagy folyamatos változó a vizsgált jelleg. Az igen elterjedt eset-kontroll (asszociációs) vizsgálatokban használhatunk hagyományos statisztikai módszereket, mint amilyenek a *varianciaanalízis* és különféle *regressziós modellek*. Ezen módszerek legfőbb korlátját ezekben az esetekben a „*dimenziók átka*” jelenti. Képzeljünk el a következő példát. Egy vizsgálatban (száz beteg és száz kontroll) három gén alléljeinek eloszlását (mindegyik génnek három genotípusát) mértük fel, és nem tapasztaltunk különbséget a vizsgált allélek megoszlásában a két csoport között. Ha ebben az esetben meg kívánjuk vizsgálni, hogy a gének között kimutatható-e kölcsönhatás, legalább 81 féle kombinációt kellene megvizsgálunk. Könnyen belátható, hogy ebben az analízisben a ritka allélek esetében lesznek olyan genotípus-kombinációk, amelyet nagy valószínűséggel egy beteg és kontroll sem hordoz. Ez nagyon megbízhatatlanná és kivitelezhetlenné teszi a hagyományos regressziós modelleket, mindezt amellet, hogy csak három gén kombinálódását vettük figyelembe. Még ha növelnénk is vizsgálatunk esetszámát, akkor is csak gyakori allélek vizsgálatával érhetnénk el jobb eredményeket. És hol vagyunk még a több száz vagy több ezer SNP-t meghatározó vizsgálatokban megfigyelhető mintázatokról?

Josephine Hoh és munkatársai (2003) és Tricia Thornton-Wells (2004) részletes áttekintést adnak azokról a metodikákról, melyek alkalmasak a „*dimenziók átka*”

legyőzésére és az interakciók elemzésére. Közös jellemzője ezeknek a vizsgálatoknak, hogy az *adatok mennyiségének redukálását* (vagyis a dimenziók számának csökkentését) vetik be a kivitelezhetőségért. Közös hátrányuk ugyanakkor ezeknek a módszereknek, hogy egyedi fejlesztésű, korlátozottan hozzáférhető és jelentős számítógépkapacitást igénylő szoftvereket igényelnek. Kétségtelen tény, hogy a bioinformatika önálló tudománnyá fejlődött az elmúlt években, és egyre kevésbé várható el a molekuláris biológusoktól a rendelkezésre álló statisztikai módszerek mélységi ismerete és használata (minthogy az sem várható el a statisztikusoktól, hogy be tudják kapcsolni a PCR-gépeket). Ugyanakkor a két szakma szoros, napi kapcsolata szükséges a fent összegzett problémák legyőzéséhez és sikeres, az interakciókra is kiterjedő analízisek elkészítéséhez. Ez a napi kapcsolat sajnos még nem valósulhat meg minden kutatóhelyen, bár kecsegtető együttműködések már itthon is elindultak.

Következtetések

A genomikus orvoslás témyerése a küszöbön áll. A küszöb átlépése és a genetikai adatokon nyugvó betegségmegelőzés és betegellátás a komplex betegségek vonatkozásában azonban még igen messze van. A problémák és szabályozatlan kérdések listája igen hossz-szű, teljességre nem törekedve felöleli a következőket:

1. Szakmai hiányosságok, mint a fogékonyt jelző gének és génkombinációk azonosíthatatlansága, az adatfeldolgozási módszerek hiánya, a megelőzés esetén a szűrésbe bevonandók körének definiálatlansága, az orvosok és szakpólok ismereteinek hiánya.

2. Anyagi természetű kérdések, vagyis a szükséges informatikai infrastruktúra hiánya, a tömegvizsgálatok finanszírozásának jelentős anyagi terhe.

3. Etikai jellegű dilemmák, például: szabad-e egészséges emberekre potenciális, genetikai adatokból becsült rizikót rázúdítani? Ki legyen jogosult az adatok összegyűjtésére, tárolására és a hozzáférésre?

A problémák részben már adottak, másrészt folyamatosan körvonalazódnak. Jelentős haladás várható egyes (főleg a technológiai) területeken, azonban kétes, hogy bizonyos kérdéseket konszenzust elérve egyáltalán meg lehet-e válaszolni (például genetikai adatok társadalomra „zúdítása”). A probléma, meglátásom szerint, az, hogy a szellem már kikerült a palackból, és a szabályozás lemaradva követi a (piac diktálta) a fejlődést. Minthogy a genomikai technológiák fejlődését és elterjedését alapvetően piaci érdekek mozgatják, nem várható, hogy a betegek ellátását szolgáló, összekapcsolható, széles értelemben kompatibilis rendszerek egyhamar létrejönnek. Ahhoz, hogy a címben feltett kérdésre pozitív választ adhassunk, ezeket e problémákat le kell győzni, vagy más módon kontroll alá kell helyezni. Enélkül nem fordítható le a genom ismerete a komplex betegségek megelőzésének és hatékonyabb kezelésének nyelvére, vagyis mindannyiunk hasznára.

A szerző kutatásait az OTKA T46837 pályázat és az Európai Unió „ATHERNET- Center of Excellence” (www.athernet.hu) projekt támogatásával végzi.

Kulcsszavak: *genetikai predikció, fogékonyt jelző gének, diagnózis, genomika, SNP*

IRODALOM

- Aujeszký Aladár (1912): *A baktériumok természetrajza*. Kiadja a K. M. Természettudományi Társulat, Budapest, 59–64.
 Bateson, William (1909): *Mendel's Principles of Heredity*. Cambridge University Press, Cambridge

- Cordell, Heather J. – Todd, J. A. – Hill, N. J. – Lord, C. J. – Lyons, P. A. – Peterson, L. B. et al. (2001): Statistical Modeling of Interlocus Interactions in a Complex Disease: Rejection of the Multiplicative Model of Epistasis in Type 1 Diabetes. *Genetics*. 158, 357–367
 Deutsch Tibor – Gergely Tamás (2005): A genomikus me-

- dicina informatikája. Magyar Tudomány. 1, 70–83.
- Fisher Ronald Aylmer (1918): The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. Transactions of the Royal Society of Edinburgh. 52, 399–433.
- Hirschhorn Joel N. – Lohmuller, K. – Byrne, E. – Hirschhorn, K. (2002): A Comprehensive Review of Genetic Association Studies. Genetics in Medicine. 4, 45–61.
- Hoh, Josephine – Ott, Jurg (2003): Mathematical Multi-Locus Approaches to Localizing Complex Human Trait Genes. Nature Reviews Genetics. 4, 701–709.
- Moore, Jason H. – Ritchie, M. D. (2004): The Challenges of Whole-genome Approaches to Common Diseases. Journal of the American Medical Association. 291, 1642–1643.
- Moore, Jason H. (2003): The Ubiquitous Nature of Epistasis in Determining Susceptibility to Common Human Diseases. Human Heredity. 56, 73–82.
- Pandey, Janardan P. – Prohászka Z. – Veres A. – Füst G. – Hume, M. (2004): Epistatic Effects of Genes Encoding Immunoglobulin G M Allotypes and Interleukin-6 on the Production of Autoantibodies to 60- and 65-kDa Heat-shock Proteins. Genes and Immunity. 5, 68–71.
- Pólya Jenő (1942): *Az orvostudomány regénye*. Béta Irodalmi Rt. Kiadása, Budapest, 229.
- Templeton, Alan R. (2000): Epistasis and complex Traits. In: Wolf, Jason – Brodie, III B. – Wade, M. (eds.): *Epistasis and the Evolutionary Process*. Oxford University Press, New York
- The International HapMap Consortium (2003): The International HapMap Project. Nature. 426, 789–796.
- Thornton-Wells, Tricia A. – Moore, J. H. – Haines, J. L. (2004): Genetics, Statistics and Human Disease: Analytical Retooling for Complexity. Trends in Genetics. 20, 640–647.
- Waddington, Conrad H. (1942): Canalization of Development and Inheritance of Acquired Characters. Nature. 150, 563–565.

