

Az IT szerepe a genomikában

DOI: <https://doi.org/10.32558/elet.2023.4>

Prof. emer. Dr. Falus András DSc

akadémikus

Semmelweis Egyetem

E-mail: falus.andras@med.semmelweis-univ.hu

A genetika és genomika tudománya

Az emberi intellektus egyik legnagyobb közös teljesítménye a humán és nagyszámú más élőlény örökítő anyagának molekuláris szintű megismerése. A páratlan nemzetközi összefogással megvalósult humán genom programról (HUGO) túlzás nélkül azt is állíthatjuk, hogy elkezdődött a biológia „írásbelisége”.

Az emberi szervezetben mintegy száz billió (10^{14}) sejt található. Minden egyes sejtünk sejtmagjában 2×23 darabra vágott kromoszóma (ivarsejtekben a fele), 2×3.2 milliárd (10^9) négyféle nukleotidbázis (ezek: adenin-A, guanin-G, citozin-C és timin-T) található, ez a dupla helikális szerkezetben kb. 2×2 (4) méter DNS-t jelent. Az RNS timin helyett uracilt tartalmaz. A nukleotidbázisok lineáris sorrendje képezi a szüleinktől örökölt *biológiai hardvert*. Az élet során különböző hatásokra természetesen megváltozhatnak a nukleotidok (csere, kiesés, beékelődés, átrendeződés), ezeket a változásokat *mutációknak* nevezzük.

Az egyes génekkel a *genetika*, az összessel (beleértve azok kölcsönhatásával is) pedig a *genomika* foglalkozik. A genetika legfontosabb felfedezéseinek (a DNS mint örökítőanyag azonosítása, az öröklődés törvényeinek felismerése, a DNS szerkezetének leírása) sorába illik óriási továbblépésként a teljes human örökítőanyag (*genom*) szekvenciájának megállapítása.

A szekvenálás legközvetlenebb eredménye az összes fehérjét kódoló mintegy 23–25 ezer gén azonosítása. Az emberi gének viszonylag csekély száma (mely nagyságrendileg hasonló a fonalféregben találtakhoz!) rávilágított arra, hogy a biológiai fenotípus (tehát valószínűleg megjelenés) komplexitását nem a génkészlet nagysága, hanem magukban a gének variánsaiban rejlő egyedi sokféleség (*diverzitás*), a kapcsolati gén- és géntermék hálózatok szövevénye valamint a gének megszólalására ható epigenetikai hatások sokasága határozza meg. Ezalatt nemcsak a fehérjekódoló gének működését szabályozó mechanizmusok összetettségét és a gének exonjainak keveredését (*exon shuffling*) kell érteni, hanem a szabályozó rendszerek (pl. kis RNS-ek, metilációk) hálózatát is. A gének katalogizálásán túlmenően a genomszekvencia megadja a gének pontos helyét és sorrendjét is a kromoszómákon. Ez az egyszerű információ óriási jelentőségű a genetikában, mert lehetővé teszi azt, hogy egy

kromoszóma szakaszhoz kapcsolt („térképezett”) tulajdonsághoz vagy betegséghez gének módosulásait, variációit rendelhessünk hozzá.

A genomot tekintve csillagászati méretekről van szó, hiszen ha az összes emberi sejttel számolunk, az emberi szervezet DNS-hossza mintegy 140-szerese a Föld–Nap távolságnak. Az emberiség DNS szinten is nagyon egységes, a rasszizmus minden álságos biológiai alátámasztása nemcsak morálisan elfogadhatatlan, hanem biológiailag, tudományosan is hamis. Az egyes etnikumok között néhány tized százalékos eltérés van a genom szintjén.

A genomikai korszak fő „inputjai”

A nyolcvanas évektől kezdődő szinte példa nélküli tudományos robbanás főként három forrásból táplálkozott:

1. Hatalmas mértékben felgyorsult a nanobiotechnológián alapuló, nagy áteresztő képességű, ún. *high-throughput* metodikák fejlesztése (nukleotid szekvencia-meghatározás, microarray technológia, teljes genom vizsgálatok – GWAS – *genome-wide-association-study*); egyre nagyobb kutatási teljesítményt egyre olcsóbban lehetett elérni. A közelmúltból külön kiemelendők az új generációs, szinte teljesen automatizált szekvenálási és a valódi, precíz génterápiára reményt nyújtó génszerkesztési eljárások hatása.

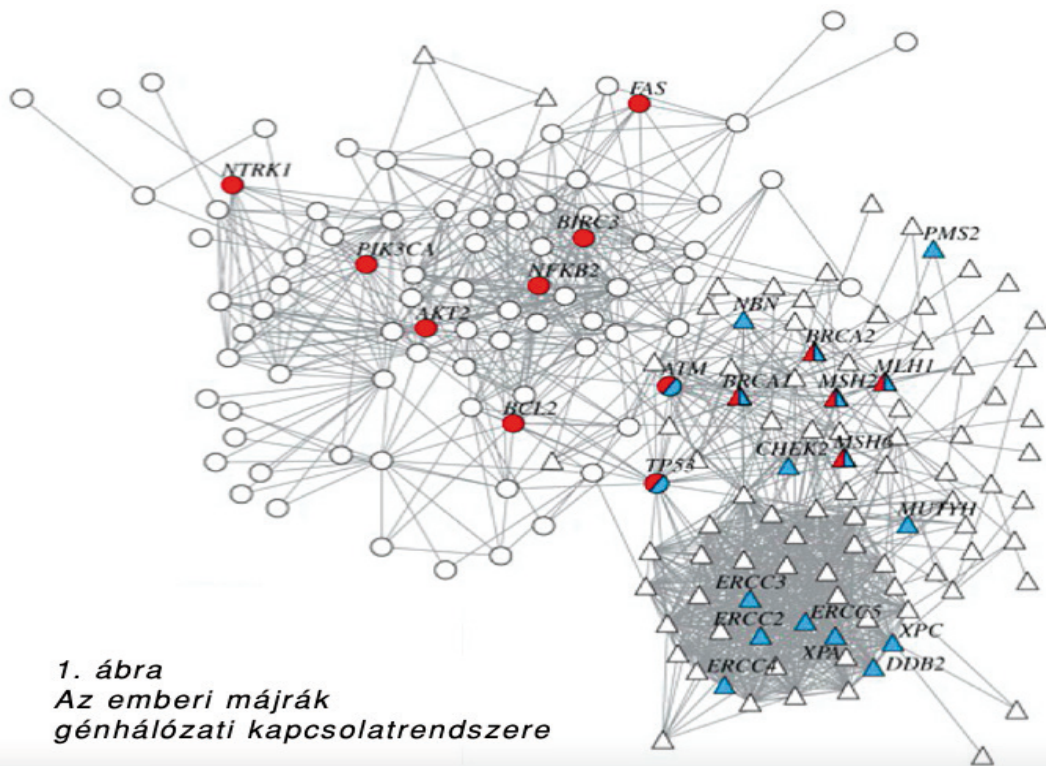
2. Egyre több és egyre teljesebb szabadon elérhető adatbázis vált hozzáférhetővé a kutatók számára. Létrejött a térbeli és időbeli korlátokat virtuálissá tevő *in silico* (komputer előtti) kutatás lehetősége. Ez egyben a tudomány rendkívül széleskörű demokratizálódásával járt, hiszen bárki a világon könnyen és legtöbb esetben ingyen felkeresheti ezeket az adatbázisokat interneten. Ezt követően saját kutatólaboratórium (“nedves labor”) nélkül is a meglévő adatok új megközelítésével, csoportosításával, csupán a számítógép mellett önálló és eredeti tudományos felfedezéseket tehet.

3. Szükségszerűen kiteljesednek a bioinformatikai elemzések a nagy elemszámú biológiai rendszerek adattengerének elemzésére is. Napjainkban útvonal- és génhálózat analízisek és az ennek megfelelő szoftverek sokasága jelent és jelenik meg.

Az *I. ábrán* az emberi májrák egy génhálózati kapcsolatrendszerét mutatjuk be. részletezés nélkül (csak a hálózati komplexitást szeretnénk demonstrálni). Az egyes szimbólumok a tumor működésére ható géneket szimbolizálják. A háromszög alakú jelek a genom stabilitását biztosító géneket, a kör alakú szimbólumok a programozott sejtthálójában funkcióban résztvevő géneket jelzik.

A hagyományosabb, ún. „frekvencia” analízisek mellé beléptek a nagy halmazokat kezelő matematikai-statisztikai eljárások. Ezek, pl. a BN–BMLA (*Bayesian multilevel analysis*) random változók közötti kapcsolatok valószínűségének eloszlását mutatja.

Nem véletlen, hogy ma már a molekuláris- és genomszintű vizsgálatok anyagi feltételei közül a szuperszámítógépek, a folyamatosan megújított szoftverek és az azokat fejlesztő jól felkészített informatikusok (bioinformatikusok) tudása minősíthető az egyik legkeresettebb (és jól fizetett) hivatásnak.



A genomika és az informatika kapcsolata

A modern genetika tehát ma már elválaszthatatlanul kapcsolódik az informatika tudományához. A humán genom program (1989–2003) lehetővé tette ennek a gigantikus információ „elolvasását”. Ebben a 13–14 évben, rendkívüli nemzetközi együttműködéssel leírták a genomot alkotó mintegy 3,2 milliárd építőelem (nukleotidbázisok: A, C, G és T) lineáris sorrendjét. A két nagy konkurens, az államilag támogatott HUGO (*Human Genome Organization*) illetve a Celera privát cégből kinőtt magánvállalkozás természetesen csak kevés egyedi genomot tudott „elolvasni”, ennek megfelelően messze nem volt világos, hogy mely genetikai „szavak és betűk” találhatóak meg minden emberben és amelyek valóban egyediek.

Egy emberből átlagosan 20 fehérjekódoló gén teljesen hiányzik, azaz ebből a szempontból „génkiütöttek” azaz KO-nak tekinthető. Ezek általában olyan gének, melyek hiánya nem okoz evolúciós hátrányt a ma élő embernek. Ilyenek pl. egyes szagreceptorok hiányai. Vannak olyan génhányok viszont, amelyek kisebb hátrányt, vagy előnyt jelenthetnek hordozójuknak.

A humán genom 45%-a ismétlődő szekvenciákból áll. Ezek közül sok a transzpozon, azaz ugráló gén, amelyek viszont akár 40 millió év óta is inaktívak. A leggyakoribb ismétlődő szekvenciát Alu-nak hívják, mely a teljes genomunk 10,6%-át foglalja el. Több száz

génünk származik baktériumokból horizontális gén-transzferből. A pericentromerikus és a subtelomerikus régiókban nagy szakaszok ismétlődnek. Jelenleg az imprintált gének számát 150 körülre becsülik (Genetikai imprinting: az eltérő apai és az anyai gének kifejeződése), amelyek közül vagy csak az anyai (56%), vagy csak az apai (44%) aktív, de a pontos számok vitatottak. Ha valami oknál fogva ebben a rendszerben hiba következik be, tehát pl. ha mindkét gén aktív, súlyos betegségekhez vezet (pl. Beckwith-Wiedemann és Angelman szindrómák).

A CpG szigetek olyan 200 bp hosszabb szekvenciák ahol a CG dinukleotid arány magasabb a vártnál. Ezekből 27.000–29.000 db található az ismétlődésmentes részekben; sokszor egybeesnek a gének 5' végével (40%). A citozinon metilálódhatnak, amivel befolyásolhatják a gének expresszióját, szerepet játszanak a gén inaktivációjában és az imprintingben. Általában a promóter régió metilációja a transzkripció aktivitás csökkenését, a kódoló régió metilációja a növelését okozza. A metilációs mintázat erősen sejtspecifikus. Az őssejteken a metiláció 25% nem CG-n történik, hanem CA-n (szemben a normál sejtekkel, ahol ez az arány csak 1%).

A legújabb definíció szerint a *paralógok* ugyanabban a fajban található közös ősi gének, míg az *ortológok* közös ősi, különböző fajban levő gének. A paralóg gének génduplikáció eredményei, működnek. Van intronos (*unprocessed*) vagy intronnélküli (*processed*) változat, funkciója lehet ugyanaz, vagy hasonló, de más is, mint az eredeti gének. Az ún. „processzált” paralóg úgy keletkezik, hogy a génből átíródott mRNS-ből splicing útján kivágódnak az intronok, majd reverz transzkripció után visszamásolódik a genomba. Mivel a szelekciós nyomás a duplikálódott génen kisebb, vagy hiányozhat, szabadon mutálódhat, így nyerve új funkciókat.

Eddig kb. 15.000 *pszeudogént* találtak. Ezek, szemben a paralógokkal inaktív gének: lehetnek nem expresszálódó másolatok: *processed* (intron nélküli), *unprocessed duplicated* (intronos) változata az eredeti gének; de átíródhatnak RNS-sé is. Korábban semmilyen szerepet nem tulajdonítottak nekik, azonban újabb kutatások alapján, az átíródó pszeudogének befolyásolhatják a velük rokon gének működését, pl. úgy, hogy kompetícióba kerülhetnek a gén expresszió szabályozásban fontos szerepet betöltő miRNS-ekkel, vagy expressziójukkal csökkenthetik a funkcionális gén stabilitását. Becslések alapján a pszeudogének 9%-a íródik át.

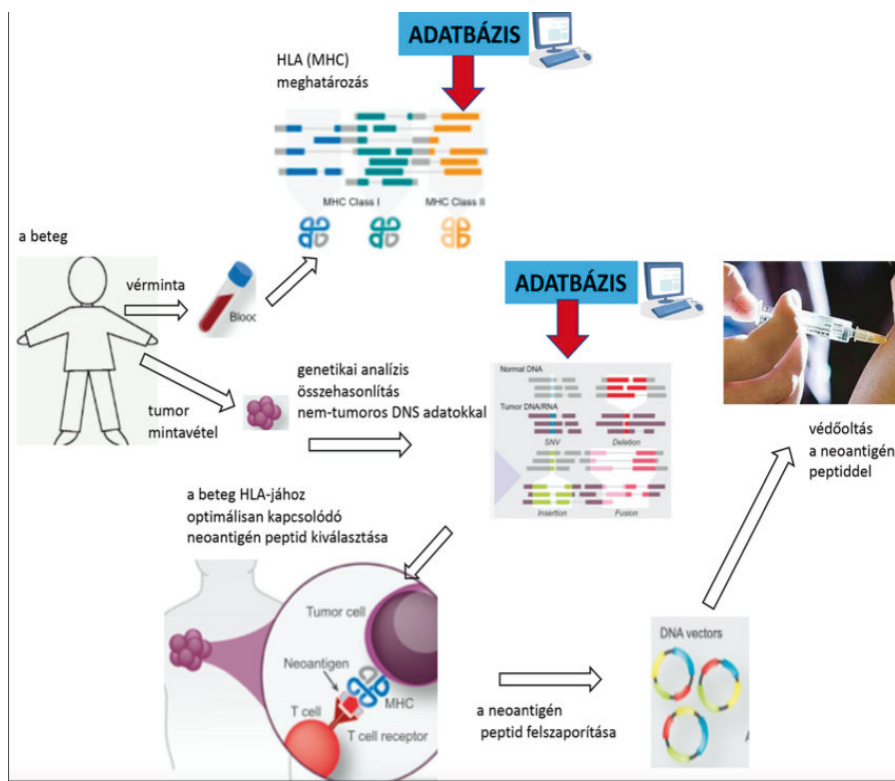
A human genom szekvencia sikeres leírása, első „munkapéldánya”

Ez a „draft” pontatlanságai ellenére is vitathatatlan mérföldkő volt a genetikában hiszen a genomszekvencia a genetika olyan alapidokumentummá vált, ami nélkül a genetikai tudományok további fejlődése elképzelhetetlen volt. Olyan ez, mint egy könyv szövege, betű- és szóhalmaza, ami szükséges (de nem elégséges) feltétel a „szöveg” megértéséhez. Önmagában ezzel az „írásjeltömeeggel” még nem tudunk mit kezdeni, a nyelv, a biológiai „nyelvtan” ismerete nélkül csak értelmetlen ákom-bákomnak látjuk.

Ma már az ún. „posztgenomikus” korban élünk, a lexikális megismerésen túl a működés, szabályozás, és a gének funkcióinak feltárása, az „annotáció” zajlik. Megtudtuk, hogy az örökítő anyag óriási elemszámú hálózatokban működik. A teljes rendszer áttekintését célzó megközelítésre szolgál a rendszerbiológia vagy rendszer-szemléletű biológia (*systems biology*) elnevezés, amely egy teljesen új „csapat-függő” világot nyitott meg a kutatók, orvosok, biotechnológusok, matematikusok számára.

Nyilvánvaló, hogy tudásunk validálásához még sokkal több ember genom szekvenációjának megismerésére lesz szükség. 2012-ben fejeződött be az ún. „1000 genom projekt” ennek alapján jött létre az ENCODE, ami egy genetikai enciklopédiának felel meg. Kínai genetikusok közeli célul tűzték ki több millió ember teljes genomjának elolvasását. A viharosan fejlődő módszerek, például az új generációs szekvenálási eljárások, és a rohamosan csökkenő költségek folytán valószínű, hogy ez a cél pár éven belül meg fog valósulni.

A továbbiakban meg kell tudnunk mondani minden egyes variánsról, hogy hozzájárul-e a betegséghez, vagy például egy adott gyógyszer lebontásának kinetikájához, s ha igen, milyen mértékben. Ennek megállapítása igen nehéz feladatnak ígérkezik, tekintve, hogy a betegségeket okozó variánsok száma valószínűleg igen nagy és a legtöbb etnikumban sőt egyes emberekben is különböző.



2. ábra
A tumorvakcina
bioinformatikai
előállítására
szolgáló
munkafolyamat
főbb elemzési
lépései

Mindazonáltal ennek a genetikai információnak a birtokában prediktív módon megbecsülhető lesz majd a betegségek kialakulásának genetikai kockázata még azok bekövet-

kezte előtt. Az informatikai analízisek egyre inkább a mesterséges intelligenciák alapvető felhasználása felé mutatnak. Az informatikai analízis sémáját a rákkutatás egy példáján keresztül mutatjuk be. A tumorokra jellemző neoantigének kimutatása és aminosav sorrendjének meghatározása az egyik első kulcseleme a rákkutatásnak. Ma már ez a vizsgálat bioinformatikai jellemzések sorozatán keresztül valósul meg. A neoantigén jellemzésére és a tumorvakcina bioinformatikai előállítására szolgáló átfogó munkafolyamat főbb elemzési lépéseit egyszerűsített formában a 2. ábrán mutatjuk be.

Először betegek örökölt immungenetikai sajátosságait, a fő hisztokompatibilitási fehérjéit MHC (emberben humán leukocita antigén: HLA) típusokat határozzák meg, felhasználva a nagy adatbázisokban talált információkat. Ezután a tumor genetikai analízise következik, szomatikus variánsokat keresnek a betegből izolált (biopszia, műtéti minta) tumorszövetben (pl. egy nukleotid cseréket, deléciókat, inszerciókat és fúziókat). Ezt követően az MHC fehérjékhez kapcsolódó neoantigén-peptidek közül informatikai (*in silico*) predikciót hajtanak végre az interneten hozzáférhető adatbázisok felhasználásával, azaz a beteg HLA molekuláira „illesztve” tervezik meg a legjobban kapcsolódó neoantigén eredetű peptideket. A kiválasztott peptideket ezután megfelelő hordozókkal (pl. vírusok) felszaporítják és vakcinákat állítanak elő. A vakcinák stimulálják a beteg immunrendszerét és immunológiai védelmet nyújtanak a daganat ellen. A kutatások nyomán egyre hatékonyabb tumorelleses védőoltások előállításával reménytelen módon fel lehet venni a harcot a molekulárisan jellemzett daganatok ellen.

A „geneticizmus” veszélye

A genetikai/genomikai/epigenetikai *hype* (csinadratta), a genetika kizárólagos jelentőségének túlhangsúlyozása („geneticizmus”) nagy veszélyt is jelenthet, mert a megismerés, a tudásunk és a gyakorlati hasznosíthatóság jelen fázisa kezdetinek tekinthető. A nagy hírveréssel nyilvánosságra hozott ENCODE eredményei pár éve elmaradtak a várakozástól. Megjelent egy elég szkeptikus kifejezés, a hiányzó örökletesség (*missing heritability*). Ez persze nem az eredményeket, hanem a túlzóan (de talán érthetően) nagy elvárásokat minősíti. A genetika/genomika értelmezése markánsan eltávolodik a „sors” fogalmától, ma már e tudományok legfontosabb szavainak egyike a hajlam, amiben a valószínűség fogalmát is bele kell értenünk. A hálózati gondolkodás mellett a külső és belső környezet által létrejövő, reverzibilis epigenetikai hatások figyelembe vételével sokkal jobban helyére kerülnek a genetika és a genomika tudományának óriási és egyben valós eredményei és társadalmi hasznossága.

Felhasznált irodalom

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml 2009 (Utolsó letöltés: 2023.06.19.)

International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, (2001) 409, pp. 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>

VENTER, J. C. et al.: The sequence of the Human Genome. *Science*, (2001) 291, pp. 1304–1351. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307971100>

International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, (2004) 431, (21 October 2004), pp. 931–945. <https://doi.org/10.1038/nature03001>

RUSK, N., KIERMER, V.: Primer: Sequencing — the next generation. *Nature Methods*, (2008) 5, p. 15. <https://doi.org/10.1038/nmeth1155>

PENNISI, E.: 1000 Genomes Project Gives New Map Of Genetic Diversity. *Science*, (2010) 330, pp. 574–575. : <https://doi.org/10.1126/science.330.6004.574>

REDON, R. et al.: Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, (2006) 444, pp. 444–454. <https://doi.org/10.1038/nature05329>

ARMOUR, J. A.: Copy number variation and antigenic repertoire. *Nat. Genet.*, (2009) 41(12), pp. 1263–1264. <https://doi.org/10.1038/ng1209-1263>

BRUDER, C. E. et al.: Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am. J. Hum. Genet.*, (2008) 82, pp. 763–771.

NG, P. C. et al.: Genetic variation in an individual human exome. *PLoS Genet.*, (2008) 4(8), e1000160.

REICH, D. et al.: Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, (2010) 468(7327), pp. 1053–1060. <https://doi.org/10.1038/nature09710>

GREEN, R. E. et al.: A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, (2010) 328(5979), pp. 710–722. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05896-x>

REICH, D. et al.: Denisova admixture and the first modern human dispersals into southeast Asia and oceania. *Am. J. Hum. Genet.*, (2011) 89(4), pp. 516–528.

BURBANO, H. A. et al.: Targeted investigation of the Neandertal genome by array-based sequence capture. *Science*, (2010) 328(5979), pp. 723–725. <https://doi.org/10.1126/science.1188046>

GIBBS, W. W.: „The unseen genome: gems among the junk”, *Scientific American*, (2003) 289(5), pp. 46–53.

The ENCODE Project Consortium, Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature*, (2007) 447, pp. 799–816. <https://doi.org/10.1038/nature05874>

PARKER, S. C., HANSEN, L., ABAAN, H. O., TULLIUS, T. D., MARGULIES, E. H.: Local DNA Topography Correlates with Functional Noncoding Regions of the Human Genome. *Science*, (2009) 324, pp. 389–392. <https://doi.org/10.1126/science.1169050>

FIRE, A., XU, S., MONTGOMERY, M., KOSTAS, S., DRIVER, S., MELLO, C.: Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, (1998) 391(6669), 806–811. <https://doi.org/10.1038/35888>

SWAMI, M.: RNA world: A new class of small RNAs. *Nature Reviews Genetics*, (2009) 10(7), p. 425. <https://doi.org/10.1038/nrg2613>

WATERSTON, R. H. et al.: Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, (2002) 420(6915), pp. 520–562. <https://doi.org/10.1038/nature012>



Forrai Judit – Krász Lilla (szerk.)

Élet – Tudomány – Történelem

Tanulmányok az MTA Élettudományok-története
Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023



LÉTRA Alapítvány
Budapest, 2023

Élet – Tudomány – Történelem

KALEIDOSCOPE KÖNYVEK 9.

Sorozatszerkesztő: Forrai Judit

Tanulmányok az MTA Élettudományok-története Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023

Szerkesztette: Forrai Judit, Krász Lilla

Címlapkép: az MTA Élettudományok-története Munkabizottság logója, amelyet Raymundus Lullus: *Arbor scientiae. Liber ad omnes scientias utilissimus*. Kiad. Josse Bade. Lyon: Huyon & Fradin, 1515. című kötet fametszet-illusztrációjának felhasználásával Romhányi Ágnes tervezett

© Létra Alapítvány

Borítóterv és tipográfia: Pók Andrea, Demeter Györgyi
Budapest, 2023

Létra Alapítvány
MTA Élettudományok-története Munkabizottság

1. Forrai Judit, Krász Lilla szerk.: Élet – Tudomány – Történelem. Tanulmányok az MTA Élettudományok-története Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023
ISBN 978-615-6275-07-3

2. Forrai Judit, Krász Lilla szerk.: Élet – Tudomány – Történelem. Tanulmányok az MTA Élettudományok-története Munkabizottság tevékenységéből, 2016–2023 [PDF]
ISBN 978-615-6275-08-0

Tartalom

Előszó	5
--------------	---

ÉLŐ RENDSZEREK ALKALMAZKODÁSA A KLIMATIKUS ÉS ÖKOLÓGIAI KÖRNYEZET VÁLTOZÁSAIHOZ

<i>Both Mária:</i> Az indikációról az éghajlat- és a vegetációkutatás tudománytörténeti összefüggésében	9
<i>Alföldy Gábor:</i> Egy elfelejtett nemzedék? Magyarországi értelmiségiek a közép-európai tudáshálózatokban a 19. század első harmadában: külföldi egyesületek és folyóiratok mint a tudományos diskurzus médiumai	17
<i>Törő Klára:</i> A klímaváltozás és a mortalitás közötti összefüggések megítélése, különös tekintettel az igazságügyi orvostani szempontokra.....	54
<i>Falus András:</i> Az IT szerepe a genomikában	65

BEHÁLÓZVA: AZ ÉLETTUDOMÁNYOK ÉS A HÁLÓZATELMÉLET KAPCSOLATÁRÓL

<i>Z. Karvalics László:</i> Affordancia, összegabalyodás és granularitás	74
<i>Király László, Lozsádi Károly:</i> A szív és az agy párbeszéde	92
<i>Krász Lilla:</i> Tudományos tudáshálózatok a modern kor küszöbén: orvosi írásmódok a 18. századi Magyar Királyságban	118
<i>Izsák Éva:</i> Városi terek hálózatának szerepe a települések átalakulásában	138
<i>Forrai Judit:</i> A prostitúció körüli hálózatok elméleti és gyakorlati valósága	146
<i>Lázár Imre:</i> A hálózatelvű orvoslás és a pszichoimmunológia	163
<i>Gaál Botond:</i> A szabadságra teremtett ember a szeretet hálójában	186

RÉGI-ÚJ TUDOMÁNYOK SZÜLETÉSE: ÉRTELMEZÉSEK, MÓDSZEREK, PARADIGMAVÁLTÁSOK

<i>Győry Hedvig</i> : Szentjánoskenyérfa az ókori Egyiptomban	199
<i>Molnár Dávid</i> : Danaé erszénye, Kirké kelyhe: a velencei kurtizánok aranykora? ...	223
<i>Magyar László András</i> : A reformáció hatása az egészségszemléletre	241
<i>Feith Helga</i> : Jog(os) kérdések. Első hatályos egészségügyi jogszabályok és azok komplex vizsgálata	248
<i>Rosivall László</i> : Élet – Tudomány – Történelem	262
<i>Szabó Péter</i> : Charles Darwin korszakalkotó növényteni munkássága	281
<i>Szalai Judit</i> : A kényszerbetegség történeti megközelítései	300
<i>Molnár F. Tamás</i> : Mechanizált sebészet: a varrógépek tudománya	305
<i>Kótai István</i> : A tegnapok egyik ködlovagja: Liebermann Leó	327
<i>Boján Eszter Gyöngyi, Rigó János</i> : A szimulációs eszközök szerepe és fejlődése a szülészet oktatásában a kezdetektől napjainkig	344
<i>Blázovics Anna</i> : Nincs új a nap alatt, vagy mégis? Kihívások, eredmények és lehetőségek a fitoterápiában	357

ALUMNI: A BIZOTTSÁG IFJÚSÁGI TAGOZATÁNAK TEVÉKENYSÉGÉRŐL

<i>Feith Helga Judit, Both Mária, Győry Hedvig, Gradvohl Edina, Kitzinger István, Falus András, Forrai Judit</i> : Tudománytörténeti mozaikok Simmelweis korából. Egy kísérleti oktatási program első tapasztalatai	368
<i>Feith Helga Judit, Falus Márton, Jónás Georgina, Stubnya János, Both Mária, Győry Hedvig, Forrai Judit</i> : Gamifikáció: járványtörténet középiskolások részére másképp	384