

# A DNS-MOLEKULÁTÓL A BETEGÁGYIG: A MOLEKULÁRIS MEDICINA HÍDJA

Oláh Edit

a biológia tudomány doktora, Országos Onkológiai Intézet,  
Molekuláris Genetikai Osztály – e.olah@oncol.hu

A tudománytörténet kivételes korszakában élünk, mert a betegségek elleni küzdelemben a leghatásosabb fegyver a kezünkben van: az ezredfordulóra leírásra került az emberi génállomány teljes szekvenciája (International Human Genom Consortium 2001; Venter és mtsai, 2001). Ezzel korunk orvostudománya néhány éve még hihetetlennek tűnő lehetőséget kapott. Az emberi örökítő anyag bázis-sorrendjének megismerése ugyanis azt az ígéretet hordozza, hogy molekuláris szinten értelmezhető (diagnosztizálható) lesz az ember legtöbb biológiai, testi és szellemi tulajdonsága, így a betegséghez vagy a halálhoz vezető kóros genetikai eltérések is. Példa nélküli koncepcionális és gyakorlati fejlődés előtt állunk, amelynek gyökerei 50 évvel ezelőttre, a DNS kettős helikális szerkezetének felfedezéséig (Watson és Crick, 1953) nyúlnak vissza. *James Watson* és *Francis Crick* DNS szerkezeti modellje az évszázad felfedezésének bizonyult, amely a biológia soha nem látott fejlődését indította el. A DNS felfedezésének köszönhetjük a biológia új ágát jelentő *molekuláris biológia*, illetve *molekuláris genetika* megszületését, amelynek XX. század végi „diadalútját a Nobel-díjak tükrében” tárja elénk Venetianer Pál nemrég megjelent nagyszerű könyve (Venetianer 2003).

Mivel a legtöbb emberi betegség kialakulásában jelentősnek tűnik az öröklött genetikai tényezők szerepe, ezért korán felismerésre került, hogy a betegségek genetikai meghatározóinak feltárása soha nem látott

lehetőségeket kínál a klinikai medicina számára, gyökeresen megváltoztatva a betegségről vallott ismereteket, a diagnózist és a kezelést. A XX. század utolsó negyedében tett molekuláris biológiai felfedezések óriási hatását naponta tapasztaljuk az orvostudomány minden területén.

## *Genomváltozások és betegségek*

Az elmúlt évtizedben gyakran tudósítottak új „betegségének” felfedezéséről. Az „elmebetegséget okozó új gén”, az „emlőrák gén” (BRCA1, BRCA2), „Alzheimer gén”, „veserák gén” címszavak több társukkal már-már azt a benyomást keltették, mintha a gének azért lennének, hogy megbetegítsenek bennünket. Pedig ahogy Matt Ridley 2002-ben magyarul is megjelent, *Génjeink* című lenyűgöző könyvében olvashatjuk, „A géneket az általuk okozott betegségek alapján definiálni legalább annyira abszurd, mint a test szerveinek betegségeik alapján történő meghatározása: a májat a zsugorodásról, a szívet a rohamról, vagy az agyat az érgörcsről”. Ezek a gének ugyanis örökítő anyagunk évmilliókon át megőrzött, fontos feladatokat végző elemei, az öröklés anyagi egységei.

Tény azonban, hogy a génjeink – meghibásodásuk következtében – sok, ha nem valamennyi betegségünk kialakulásába beleszólnak. A genetikai anyag megváltozása, mutációja a *genetikai betegségek* két fő csoportjának a kialakulásához vezet, ezek a *veleszületett betegségek/rendellenességek* és

a *daganatos megbetegedések*. A *mutáció* lehet *öröklött* tulajdonság vagy az egyedi élet során *szerzett* rendellenesség. A szerzett rendellenességek zömében a születés után bekövetkező *szomatikus* (a testi sejtekben bekövetkező) *mutációk*. Ezek klinikailag legfontosabb következményét a *daganatos betegségek* jelentik (ezekre még a későbbiekben visszatérünk).

Több ezer betegség a *DNS öröklött megváltozására* vezethető vissza. Dr. Victor McKusick és kollégái 1995-ben alakították ki a *mendeli öröklődésű, monogénes* (egy génpár által meghatározott) *genetikai megbetegedések katalógusát*. Az OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) adatbázis <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> – a molekuláris genetikai kutatások utóbbi években született eredményeinek köszönhetően – jelenleg már több, mint 8500 emberi betegségben szerepet játszó génszekvencia variáns kromoszómális helyét ismerteti.

A monogénes megbetegedések a populáció szintjén rendkívül ritka formáját jelentik a domináns öröklésmentet mutató, genetikailag determinált betegségek, ahol a génpár egyik példányának öröklött mutációja elegendő a betegség kialakulásához. Ezen betegségcsoportba tartozó megbetegedések közül elsőként éppen a genetikai determináció talán legszörnyűbb példáját, a Huntington-kórt ismétük meg 10 évvel ezelőtt. A gyógyíthatatlan, magyarul vitustáncnak nevezett mozgászavarral (végtagrángással) és fokozódó elbutulással járó betegséget a huntingtinnek nevezett fehérjét kódoló gén meghibásodása okozza. Még mindig keveset tudunk arról, mi a gén feladata a sejtekben, de részletes ismereteink vannak meghibásodásának körülményeiről és borzalmas következményeiről. A génhiba lényegében a DNS „hárombetűs” (CAG) „szóismétlődéseinek” következménye, mivel a DNS CAG-szekvenciáinak sokszoros ismétlődése a gén által kódolt glutaminszakasz rendellenes

meghosszabbodását okozza a huntingtin fehérjetermékben. Annak ellenére, hogy a hibás gén már a megtermékenyítéstől jelen van a szervezetben, a betegség csak a 30. életév táján vagy még később jelenik meg. Ez azzal magyarázható, hogy a huntingtin csak fokozatosan halmozódik fel a szervezetben. Az Alzheimer-kórhoz és a szívacsos agysorvadáshoz (Kreutzfeld-Jacobs kórhoz) hasonlóan a sejtekben lerakódó fehérjérgök okozzák a sejtek halálát az apoptózisnak nevezett, ugyancsak genetikailag programozott kamikaze-öngyilkosságra készítette a sejteket a mozgásösszehangolásért felelős agyterületeken. További idegrendszeri betegségekkel összefüggésben is felfedeztek C „betűvel” kezdődő és G „betűvel” végződő „hárombetűs” ún. „instabil ismétlődéseket” különböző génekben. A közös nevükön poliglutamin betegségek (pl. kisagyi mozgáskoordinációs zavar, törékeny-X kór, izomsorvadás) mindegyikére jellemző, hogy a gén fehérjeterméké emészthetetlen rögökben halmozódik fel a sejtekben, ezáltal károsítva, majd elpusztítva azokat.

Azért időztünk ilyen sokat a poliglutamin betegségeknél, mert 1993-ig szinte semmit sem tudtunk a genominstabilitás fenti formáihoz kapcsolódó betegségekről. Másrészt a felfedezés története utal a '90 években zajló lázas „génvadászati” időszakára, amikor a betegségről szerzett tudás, ismeretanyag szinte egyik napról a másikra olyan hatalmas mértékben növekedett, hogy még a kiélezett nemzetközi versenyben helytálló számúra is nehéz volt a feldolgozás folyamata.

A genetikát – különösen a humán genomszekvencia megismerését – övező lelkes izgalom mögött az a remény és sürgető kényszer áll, hogy a monogénes ritka betegségek mintájára a világszerte gyakori *komplex betegségek*, mint a rák, szív- és érrendszeri betegségek, pszichiátriai betegségek, cukorbetegség, asztma, stb. is megismerhetők legyenek. A valóságban a gyakori betegségek

öröklött mutációinak azonosítása azonban lassan halad, csak az utóbbi években születtek sikerek. Ennek fő oka a többtényezős etiológia, aminek következtében a genetikai anyag öröklött megváltozása nem veleszületett betegségekhez vezet, sokkal gyakoribb következmény a *betegségre hajlamosító állapot* kialakulása. Ebben az esetben a betegség kialakulásához további genetikai és *környezeti* provokáló és kiváltó tényezők is szükségesek. A betegségre nézve erős meghatározottságot jelentő, ún. *nagy penetranciájú*, azaz nagy áthatolóképességű *mutációk*, amelyek a megbetegedések – mendeli öröklésmentet követő – családi halmozódását okozzák, a populáció szintjén nagyon *ritkán* fordulnak elő, a gyakori daganatok és a szívkoszorúér-betegségek rendszerint kevesebb, mint 5 %-áért okolhatók. Példaként említhetők a nyolc-kilenc éve felfedezett BRCA1 és BRCA2 gének nagy penetranciájú mutációi, amelyek nagymértékben fokozzák az emlőrák és a petefészekrák kockázatát. Magyarországon minden 23. női emlőrák, minden 10. petefészekrák és minden 3. férfi emlőrák öröklött BRCA mutációval kapcsolatos (Van der Looij és mtsai, 2000; Csókay és mtsai, 1999). A nagy penetranciájú mutációk másik példája az LDL (Low Density Lipoprotein) receptort kódoló gént érinti, ami az LDL koleszterolszint és a fiatalkori szívkoszorúérmebetegetedés valószínűségének drámai emelkedését okozza. Az érintett személyek (mutációhordozók) részére hasznos lehet a hordozói státus ismerete, mert szigorú orvosi felügyelet mellett, esetleges korai beavatkozással a betegségek kialakulása és a korai halálozások gyakorisága csökkenthető. (A mutációhordozói státusz kimutatására szolgáló molekuláris genetikai – gén – tesztekről a későbbiekben lesz szó).

Az előbbieken tárgyalt nagy penetranciájú, ritka mutációk mellett a komplex betegségek, köztük a rák és a szívkoszorúér betegségek többségében is olyan öröklött

*kis penetranciájú* genetikai változások, *polimorfizmusok* működnek közre, amelyek a populáció szintjén *gyakoriak*. Ezek egyikének sincs kitüntetett szerepe, genetikai hatásuk csekély, azaz önmagában egyik sem szükséges vagy elégséges adott betegség kialakulásához. Ezen genetikai változások azonban feltételezhetően kölcsönhatásban állnak egymással, környezeti hatásokkal, életmóddal, és így hatásuk azokéhoz hozzáadódhat és végső soron érvényesülhet. Jól ismert példaként hozható fel a kis penetranciájú genetikai változásokra a diabetes II-es (nem inzulinfüggő) típusának hajlamát módosító genetikai variációk létezése, vagy az irországi skizofréniás családokban végzett vizsgálatokkal azonosított genetikai variánsok. Más betegségek (pl. a rák) esetében ezen kockázatmódosító polimorfizmusok szerepét még nem ismerjük pontosan.

Látjuk, hogy a *rák a sejtek szintjén genetikai betegség* abban az értelemben, hogy a sejtek rákos átalakulásának fő hajtóerejét a sejtekben – többnyire születésünk után – felhalmozódó genetikai változások, mutációk adják. Mivel szerencsére a nagyszámú (legkevesebb hat) kritikus fontosságú gén mutációinak „összegyűjtéséhez” több évtized szükséges, a rák többnyire az idősebb korosztály betegsége.

Az emberi genom 30 000-40 000 génje közül mindössze néhány százról igazolódott, hogy meghibásodása révén részt vesz a daganatképződésben. A ma ismert száz feletti onkogén funkciónyeréssel, míg a 30 körüli tumorszupresszor gén funkcióvesztéssel járó gént változásaik révén segítik elő a sejtek rákos átalakulását. Ezt úgy érik el, hogy a sejtproliferáció és homeosztázis szabályozás kritikus fontosságú sejtlejtani folyamatait a mutációk miatt hibás géntermékek megzavarják (Hanahan és Weinberg, 2000). A kulcsfontosságú géneket és szabályozó útvonalakat ért mutáció következménye többek között az, hogy a ráksejtek szaporodási

előnyt biztosító képességet szereznek, amelynek módjai például a következők lehetnek: önellátás növekedési szignálokkal; az érzékenység hiánya a növekedés gátlására; a programozott sejthalál (apoptózis) elkerülése; a végtelen replikációs képesség (halhatatlanság) megszerzése; a tápanyag-ellátást biztosító új erek képzése; szövetek inváziója és áttétképződés. Tehát a *ráksejtek kialakulása* a mutációknak a genomban történő felhalmozódására, a *genom dinamikus megváltozására*, és következményként a sejt életfolyamatainak megzavarására vezethető vissza. Már a sejtek szintjén is fontos azonban a nem genetikai tényezők szerepének hangsúlyozása, még akkor is, ha ezen *epigenetikai tényezők* hatása a génműködés befolyásolásán keresztül érvényesül.

*„Nature & Nurture”, azaz a DNS és a környezet kölcsönhatása a gyakori betegségek kialakulásában*

Az emberrel foglalkozó valamennyi tudomány képviselőit ösödök óta foglalkoztatja a kérdés, hogy az ember testi és szellemi tulajdonságait, beleértve egészségét/betegségét milyen mértékben határozza meg az öröklés („nature”) és/vagy az élete folyamán őt érő hatások összessége („nurture”), mint környezete, neveltetése, életmódja (utóbbiba beleértve táplálkozási szokásait). Epidemiológusok szerint döntő a környezet hatása. Ezzel egyet is lehet érteni annak ismeretében, hogy a népesség szintjén éppen leggyakoribb, bonyolult betegségeink, mint a rák, a szív-érrendszeri betegségek, pszichiátriai rendellenességek egyértelműen civilizációs ártalomnak tekinthetők. Szokás ma arra hivatkozni, hogy ma azért növekszik folyamatosan a daganatos megbetegedések száma, mert a születéskor várható élettartam korunkban 30 évvel hosszabb, mint 100 évvel ezelőtt volt (1900-ban a születéskor várható élettartam mindössze 47 év volt). A genetikai érvelés alapja, hogy a meghosz-

szabbodott életkor miatt a környezeti provokáló tényezőknek hosszabb idejük és így több lehetőségük van arra, hogy örökítő anyagunkat károsítsák, aminek egyenes következménye a mutációknak a genomban történő felhalmozódása, az életfolyamatok megzavarása és a sejtek rákos sejtekké történő átalakulása. Ebben biztos sok igazság van, de az érvelés gyenge pontja, hogy az emberiség történelmében korábban élt civilizációk (például a taoizmus elterjedése idején élt kínaiak) körében nem számított ritkaságnak a 100 éves élettartam, ugyanakkor a rákbetegség igen ritkán fordult elő. Ugyancsak tudunk egy himalájai népről – akiket hunzáknak hívnak (csak nem rokonaink?) –, akik nem ismerték a rákbetegséget, amíg nem részesültek a civilizáció „áldásaiból” a XX. század közepén. Tehát nem vitatható a környezeti hatások meghatározó szerepe. Ezt közismert tények támasztják alá, miszerint bizonyos életmódbeli tényezők, mint táplálkozási szokások, elhízás, mozgásszegény életmód és a dohányzás szerepe a különböző gyakori megbetegedések kialakulásában megdöbbentően nagy. A stroke és a vastagbélrák 70-70 %-a, a szívkoszorúér betegségek több mint 80 %-a, a felnőttkori diabetes több, mint 90 %-a vezethető vissza ezekre a tényezőkre (Willett 2002).

A korábbi fejezet talán azt az érzést kellette az olvasóban, hogy „sorsunk a génjeinkben van megírva”. Ez néhány ritka, nagy penetranciájú, dominánsan ható mutáns gén (mint láttuk a Huntington-kór) esetében két-ségtelenül így van. Bizonyos recesszív mutációk (amelyek akkor befolyásolják az érintett személyt, ha a génpár mindkét példánya megváltozott) meglepően gyakoriak egyes zárt/izolált populációkban, meghatározott geográfiai és ökológiai környezetben, és a mutáció egyértelmű determinációt jelent bizonyos betegségekre. Néha meglepő példakkal is szolgálnak a mutációk. Gondoljunk a genetikai alkalmazkodás ismert esetére,

ahol a gén egyik példányát ért kóroki mutáció (sarlósejtes vérszegénységgel kapcsolatos) védelmet nyújt egy másik betegség (a malária) ellen. A genetikai meghatározottság ritka példáival szemben a megbetegedések túlnyomó többségének manifesztációja sok tényező együtthatásától függ. Több probléma is van azonban, ami megnehezíti a „nature” és a „nurture” hatásának szétválasztását, mivel a környezet befolyása is a DNS-en és termékein keresztül érvényesül. A környezet valamilyen úton-módon megváltoztatja a kritikus gének működését, ami egyébként nemcsak mutációkon keresztül történhet (a gének epigenetikai úton például metilációval történő „elcsendesítése” ma számos betegség kapcsán intenzív kutatások tárgya).

A klasszikus genetikai megközelítésben az öröklés szerepének lemerésére szolgálnak az ikreken végzett vizsgálatok. Az utóbbi időben nagy figyelmet kapott tanulmány szerint (MacGregor 2000) minden gyakori betegségnek van genetikai alapja, de az öröklött genetikai tényezők hozzájárulása a betegséghez nagy változatosságot mutat az enyhe fokozattól (a rák bizonyos formái, sclerosis multiplex) a mérsékelt befolyáson keresztül (szívbetegségek, asztma, diabetes, migrén) az erős genetikai determinációig (pikkelysömör, súlyos depresszió, skizofrénia). Más megfogalmazásban ez azt jelenti, hogy genetikai és környezeti tényezők egyaránt hozzájárulnak a leggyakoribb komplex betegségek (szív- érrendszeri betegségek, rák és pszichiátriai rendellenességek) kialakulásához. A XXI. század orvosi biológiai kutatásaira vár a *gének + környezet = következmény* egyenlet megfejtése a betegségek jobb megértése és megelőzése érdekében.

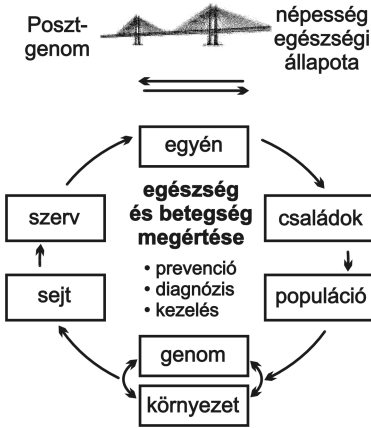
#### *Orvosi biológiai kutatások az ezredfordulón*

Az ezredforduló a nagy változások kora a biomedicinális kutatásokban, ami az évszázad utolsó negyedében zajló és napjainkban is tartó *biológiai forradalomnak* köszönhető.

A humán genom nyitott könyv. A génfunkciók, a kóros folyamatok ma is tartó, fokozatos megismerése megteremtette a feltételeket az *új típusú diagnosztikai megközelítések, az új terápiás célpontok kijelölése és az új oki gyógyítási módok* számára. Ezekben túlmenően a hagyományos orvosi tevékenység mellett *új egészségmegőrzési paradigma* is megjelent. Még a rák ellen folytatott küzdelmünkben is fordulat várható, hiszen hosszú évtizedek után a kutatások a rák leküzdhetőségének reményét keltik (Oláh, 2002). A kutatók első ízben tapasztalják, hogy munkájuk eredménye a gyógyító orvoslásban és a betegségek megelőzésében, vagyis a klinikai gyakorlatban hasznosul. Azonban továbbra is óriási feladatot jelent a betegségek komplexitásának megértése éppen a népeiséget leggyakrabban sújtó megbetegedések esetében. *Integrált erőfeszítésekre van tehát szükség a minőségi kutatások támogatására*, hogy felgyorsítható legyen a hatékony prevenció és gyógyítás elérése.

A tanulmány következő részében kísérlet történik arra, hogy az új korszak kutatási prioritásai, jellegzetességei röviden bemutatásra kerüljenek néhány példával illusztrálva. Ebbeli szándékában a szerző elsősorban az Európai Rákkutatók Társasága elnökeként szerzett tapasztalataira épít, így véleményében óhatatlanul elfogult a molekuláris onkogenetikai, onkogenomikai kutatások iránt, amelyeknek maga is szerencsés részese lehet.

A biológia huszadik századi forradalmát a bonyolult biológiai rendszerek komponenseinek felfedezése és analízise jellemezte. A XXI. század biológiai kutatásainak – a korábbi megközelítés hasznosítása mellett – egyik új törekvése, hogy a *biológiai rendszerek felépítése, működése* megérthető legyen a rendszer komponensei között fennálló *együttműködések* tanulmányozása révén. Kiemelt jelentőségűek továbbra is az ún. *transzlacionális kutatások*, amelyek fő

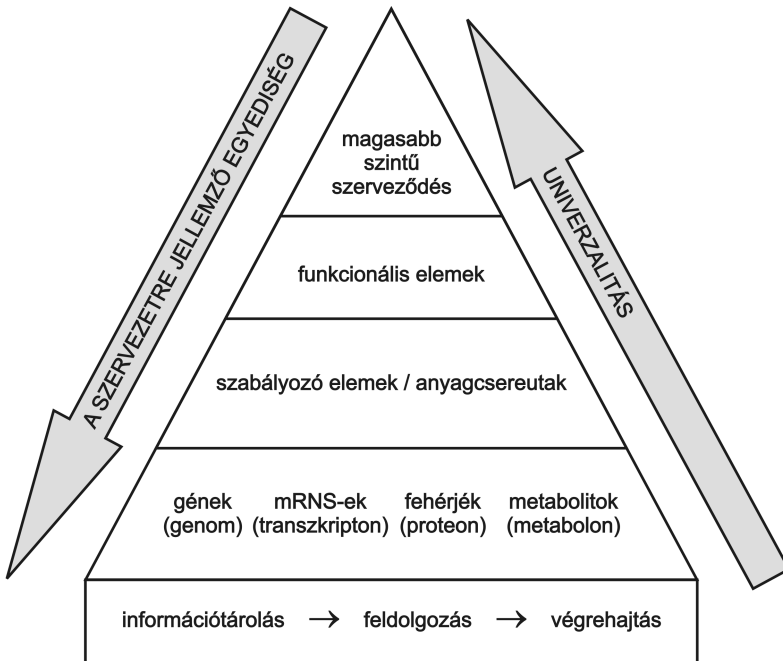


1. ábra • Orvosbiológiai kutatások a XXI. században

célkitűzése a *biológiai kutatások eredményeinek hatékony átültetése a gyakorlatba* a megelőzés, a diagnosztika és a terápia szintjén. Ez egyben a biológiai forradalom legjelentősebb eredménye lesz (1. ábra).

A *bonyolult biológiai rendszerek* harmonikus működésének és a kóros változások következményeinek megértése azonban még sok munkát ad. Azt tudjuk, hogy a sejtműködés fő letéteményese a DNS. A genetikai információ tárolása, feldolgozása és a különböző sejtprogramok végrehajtása a szerveződés különböző szintjein azonban rendkívül bonyolult hierarchia szerint történik (Oltvai és Barabási, 2002) (2. ábra). A molekuláris genetikát kísérő redukcionizmus a kirakósjáték sok darabját helyre teszi, de a komplex rendszerek hibás működésének megértése a mainál lényegesen integráltabb megközelítést igényel.

Az emberi génállomány teljes megismerése, és az *új robusztus technológiák* (microarray/génchip) és a *bioinformatika* rendkívüli fejlődésének köszönhetően kialakult úgynevezett „omikai” irányzatok minden bizonnyal nagy változásokat hoznak a következő években a bonyolult biológiai rend-



2. ábra • Az élet komplexitását kifejező piramis (Oltvai és Barabási után)

szerek működésének megértésében. Gének és termékeik ezrei váltak egyidőben vizsgálhatóvá a genom (DNS) szintjén (ez a szűk értelemben vett genomika); az mRNS-sé átírt gének, a transzkriptom szintjén (transzkriptomika), a szintetizált fehérjék, a proteom szintjén (proteomika), illetve – a szövetek, sejtek, testfolyadékok kis molekulású anyagai – a metabolom szintjén (metabolomika). (A gyakorlatban nem túl helyesen a genomika elnevezés valamennyi omikai megközelítést magába foglalja. A genom szekvenciájának megismerése utáni genomikai megközelítéseket gyakran a funkcionális genomika, vagy posztgenomika megjelölésekkel olvashatjuk a szakirodalomban.) *Beláthatatlanok a genomikai megközelítés várható eredményei.* Bár az onkogenomikai világkongresszusok többször visszatérő megállapítása szerint ma a genomika még sokkal több kérdést vet fel, mint ahányra választ ad, mégsem vitatható az új „sokgénés” megközelítés korszakos jelentősége különösen a komplex betegségek esetében, mivel azok kialakulásában nagyszámú genetikai és nem genetikai hatás okozta funkcionális változás, és azok (gén-gén, gén-környezet) kölcsönhatásainak kimutatására ad lehetőséget. A genomikai megközelítéseknek köszönhetően az orvosi biológiai kutatások történetében először van lehetőségünk az *egyénekre jellemző „molekuláris portré”* azonosítására. Ez alapját képezi az ezredforduló kutatásaival

szemben támasztott legfőbb elvárásnak, nevezetesen az *individuális genetikai és funkcionális jellegzetességeken alapuló, betegorientált orvosi gyógyító és betegségmegelőző gyakorlat megalapozásának*. A fentiek és a nemzetközi trendek, prioritások szellemében, sürgető kényszerében alakult meg az elmúlt évben a hazai orvosi genomikai kutatás és fejlesztés elősegítésére, nemzetközi versenyképességének növelésére a *Genomikai Kutatás az Emberi Egészségért Konzorcium* (amely a Magyar Genomikai Hálózat/Központ megalakulása után annak részeként működik).

A kutatások elsősorban a *leggyakoribb előfordulású betegségcsoportokra*, a szív-érrendszeri, a daganatos és a pszichiátriai betegségekre (elbutilás, Alzheimer-kór) irányulnak, de kiterjednek további egészségügyi kihívásokra, mint az öregedés, az elhízás vagy a fertőző betegségek problémáira. Ezen betegségek, állapotok közös jellemzője, hogy – többnyire kis részük bár, de – genetikailag determinált (legalábbis a hajlamosító állapot vonatkozásában). Sok esetben azonos életmódbeli kiváltó tényezők járulnak hozzá különböző kóros állapotok kialakulásához. Példaként hozható fel az elhízás, amely gyakran társul olyan betegségekkel, mint diabetes, szívbetegségek, rák vagy mozgásszervi betegségek (például csontizületi gyulladás formájában). A kutatók most azon gondolkoznak, hogy miként

- Adatok integrálása
  - Új típusú diagnosztikai megközelítések kifejlesztése
    - Kutatási eredmények átvitele a klinikai gyakorlatba (szakmai, etikai kontroll)
    - Multidiszciplináris munkacsoportok kialakítása
      - Új partneri együttműködések kialakítása
        - Kutatók képzése és megtartása a szakmában
        - Közvélemény bevonása
      - Pénzügyi támogatások allokációja

1. táblázat • Az orvosi biológiai kutatások kihívásai a tudomány művelői és a döntéshozók számára

azonosítsák az életmód hatásait. Soha nem látott méretű vizsgálatokat kezdeményeztek az Egyesült Királyságban, amelybe ötszáz ezer személyt kívánnak bevonni.

Kiemelt fontosságuk lesz tehát a *populáció-vizsgálatoknak*. A transzlacionális kutatások egyik prioritása a genetikai ismeretek integrációja az epidemiológiai vizsgálatokba, amely kutatási irány az ezredfordulóra a *molekuláris genetikai epidemiológus* kialakulásához vezetett. A nagyszámú beteg genetikai és epidemiológiai adatainak feldolgozásán és kiértékelésén alapuló megközelítés kitűnő lehetőséget kínál az öröklött genetikai tényezők kockáztmódosító hatásának, továbbá a genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának tanulmányozására. Mivel a nagy penetranciájú génmutációk az egyes populációk szintjén ritkán fordulnak elő, ezen vizsgálatokat széleskörű nemzetközi együttműködésben célszerű végezni. Példaként említhető az a tanulmány, amely 30 munkacsoport együttműködésében, több mint 11 000 emlőrákos (köztük 1000 magyar) beteg adatainak feldolgozásával az eddigieknél lényegesen megbízhatóbb következtetéseket vont le a BRCA mutációt hordozók daganatos megbetegedésének kockázatáról (Thompson és mtsai, 2002 J Natl Cancer Inst).

A fentiekből is kitűnik, hogy az orvosbiológiai kutatások fő *feladatai és kihívásai* a tudomány és a döntéshozók számára egyaránt szólnak, ezeket az *1. táblázat* foglalja össze.

*A klinikai gyakorlatban már napjainkban forradalom zajlik* (Bell, 2003). Ennek sebessége, körülményei a betegség kialakulásának alapjául szolgáló molekuláris folyamatokról meglévő ismereteink függvénye lesz. Már eddig is messzire jutottunk az alábbi területeken:

- a betegséggel összefüggő útvonalak/hálózatok fokozott megismerése
- új terápiák
- új diagnosztikai megközelítések

- új módszerek a nagy kockázatban levők azonosítására.

A klinikai gyakorlat hatékonyságát mindig korlátozta az, hogy nem lehetett elkülöníteni a *betegséget kísérő* klinikai, biokémiai és pathológiai rendellenességeket a tényleges kóroki folyamatoktól. A klinikusok a legtöbb betegség meghatározásában még ma is a fenotípus kritériumokra (megjelenő tulajdonságokra) kénytelenek alapozni. Különösen nagy probléma ez a sokarcú rákbetegség patológiai diagnózisa kapcsán. Steven Friend, a molekuláris rákgenetika egyik úttörője, maga is patológus, a Nature Medicine szaklap hasábjain a patológusokat a primitív törzsek állati csontokból „olvassó” mágusaihoz hasonlította, mivel a kóroki folyamatok ismerete hiányában, a jelenleg adott kategóriákon belül kell elvégezniük a daganatok besorolását. A jövő patológusai és klinikusai számára is nagy jelentősége lesz az utóbbi időben tapasztalt óriási *technológiai fejlődésnek*, amelyek nagy áteresztőképességű vizsgálatok lefolytatását biztosítja gének és termékeik ezreinek egyidejű vizsgálatával. A fent idézett S. Friend a microarray (chip) technológiát egyenesen a huszonegyedik század „varázs-szerszámának” tartja. A *betegségek genetikai alapjainak megértése* a morfológiailag homogén betegcsoportokon belül különböző alcsoportok elkülönítését teszi lehetővé. Így elkerülhető lesz, hogy a diagnosztikai kritériumok a betegség folyamatához képest másodlagos jelentőségűek legyenek. A már meglévő eredmények arra utalnak, hogy a *humán betegségek új taxonómiaja* a genetika legnagyobb hozzájárulása lehet. Ennek az útnak még csak az elején tartunk azonban már ma is számos pozitív példával szolgálhatunk. A genetikai információ alapján lehetséges például a *diabetes* különböző formáinak azonosítása, vagy az *asztma* patogenezisének molekuláris diagnózisa. Az utóbbi időben izgalmas felfedezések születtek a rákkutatás területén is. A

microarray (chip) analíziseknek köszönhetően egyes *tumorfeleségek* genomiális és transzkripcionális profiljainak összehasonlításával a morfológiailag homogén tumorokon belül altípusok elkülönítésére nyílt lehetőség. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a jövőben a *rákbetegséget* meghatározó mechanizmusok és útvonalak megismerése is különböző betegcsoportok elkülönítését teszi lehetővé, sok kérdésre adva választ, amelyek a betegség tünetei, progressziója és terápia hatékonyságával kapcsolatban merülnek fel a jelenlegi diagnosztikai kategóriákon belül. Az onkogenomikai (a ráksejtek genomjáról szerzett ismeretekre alapozó) megközelítések azt ígérik, hogy a jövőben minden daganatfeleségre és minden egyes betegre jellemző molekuláris „ujjlenyomat” alapján a mainál sokkal hatékonyabb lesz az orvosi gyógyítást megalapozó diagnosztikai tevékenység.

A genetika másik legfontosabb alkalmazási lehetősége az *új oki terápia* kapcsán úgy tűnik, rövidebb idő alatt realizálódik az egészségügyi ellátásban (Eckhardt, 2002; Workman és Kaye, 2000). A biológiai ismeretek rohamos bővülésének következménye paradigmaváltást hozott a daganatterápiában. A huszadik században a *seek and destroys* szemléletét a huszonegyedik században a *target and control* paradigma váltotta fel. Már használatban vannak az első gyógyszerek, amelyeket a daganat kutatás új molekuláris célpontokat támadó irányzata produkált. Az új „intelligens”

gyógyszerek hatékonysága, szelektivitása még az USA nagyhatalmú Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóságát, az FDA-t is meggyőzte. Ezzel magyarázható, hogy rekordgyorsasággal (10 hét alatt) engedélyezte az egyik hatóanyag gyógyszerként történő alkalmazását 2001 májusában. (A hagyományos gyógyszerek esetében ez gyakran 10 vagy több évet és sok százmillió dollár befektetést vett igénybe.)

Világos példák hozhatók fel arra is, miként változtatják meg az *öröklött genetikai variánsok* az anyagcserét, a gyógykezelésre adott válasz jellegét, vagy a toxikus mellékhatások kockázatát. Ezen variánsokról szerzett egyes genetikai vagy genomszintű ismereteket már napjaink gyógyszerfejlesztésében is alkalmazzák (*farmakogenetika/farmakogenomika*). Sokat várunk ezektől az új irányzatoktól, hiszen a gyógykezelésre adott válasz és a gyógyszerek toxikus mellékhatásaiban megnyilvánuló egyéni variációk nagy problémát jelentenek napjaink klinikai gyakorlatában.

A korábbiakban már utaltunk rá, hogy a klinikai gyakorlatban fontos a betegségek kockázati valószínűségének felmérése. Nos a *genetikai kockázati tényezőkkel* a meglévő gyakorlat jelentősen bővülni fog. 937 betegségre olvasható *génteszt* az interneten, azonban a különböző szakmai grémiumok ezeknek csak töredékét fogadják el gyakorlati alkalmazásra. Sok monogénes rendellenességért felelős molekuláris genetikai változás

- mechanizmusok ismeretén alapuló diagnosztikai feltételek (funkcionális diagnosztika)
  - betegség hajlam vizsgálata és szűrése
    - kórokozók gyors, diagnosztikai vizsgálata
    - farmakogenetika
      - új gyógyszer célpontok azonosítása
      - eszközürendszer (technológiák) biztosítása a molekuláris medicina számára
      - gyógyító fehérjék rekombináns kifejezése
      - génterápia

2. táblázat • Molekuláris genetika a klinikai gyakorlatban

(„mutáció”) kimutatásán alapuló génteszt már ma is beépült a diagnosztikai gyakorlatba. A gyakori komplex betegségekkel – köztük a rákkal – kapcsolatos gének és meghibásodásaik viszont csak a legutóbbi időben kerültek azonosításra, így az *öröklött rák-hajlam* kimutatására szolgáló teszt alkalmazásának lehetőségei a legtöbb daganatra nézve korlátozottak (Oláh, 1999, 2003). Ez több körülménnyel magyarázható: 1) A kockázat pontos meghatározását a soktényezős etiológia nagymértékben megnehezíti. 2) További problémát jelent, hogy a jelenleg rendelkezésre álló betegségmegelőzési beavatkozások hatékonyságáról kevés tapasztalattal rendelkezünk. 3) Nem hagyhatók figyelmen kívül a pszichikai hatások, amelyek a genetikai tesztekkel kapcsolatban óhatatlanul felmerülnek. Ezen nehézségek ellenére óriási az igény genetikai tesztek végzésére a fokozott kockázatban lévő érintett családok részéről. Ismét a szakma és a döntéshozók közös felelősségére kell utaljak, hiszen *rendkívül fontos, hogy minden molekuláris genetikai szűrővizsgálat (génteszt) szakmailag szigorúan ellenőrzött feltételek mellett kerüljön alkalmazásra, ugyanakkor hozzáférhető legyen azok részére, akik számára hasznos a vizsgálat elvégzése.* (Ezek köre a genetikai és egyéb kockázati tényezők jobb megismerésével folyamatosan bővülni fog.)

Talán sikerült meggyőzni az Olvasót arról, hogy az orvosi gyakorlat egyre inkább a betegség tudományosan feltárt mechanizmusain alapul, következésképpen sok szempontból átalakításra szorul. Az individuális, egyénre jellemző genetikai variációk valószínűleg megmagyarázzák a klinikai heterogenitás számos megnyilvánulását, a betegség természetétől a terápiára való reagálásig. A terápia a jövőben sokkal inkább az egyén molekuláris genetikai mintázatához fog igazodni, amit találóan személyre szabott (taylor made) terápia kifejezéssel határoznak

meg. Ily módon az egyénre szabott gyógyítás, amely az egyéni genetikai profilra épül egyre inkább felváltja a jelenlegi gyakorlatot, amely kizárólag a betegek nagyobb csoportjában hatásosnak bizonyult gyógyszerek alkalmazására alapozott. Hasonló módon, mihelyt a kockázati előrejelzések javulnak, a fokozottan veszélyeztetettnek minősülő személyekre/populációra irányuló szűrőprogramokkal a korai diagnózis és/vagy a megelőző terápia valóságga válik.

### *A klinikai gyakorlat átalakítása*

Ahhoz, hogy a klinikai gyakorlat gyökeres megváltozását elérjük, *teljes körű átalakítás szükséges az egészségügyi ellátás, a gazdasági menedzsment és a képzés szintjén egyaránt* (Bell 2003). (Ennek kulcsszavait mutatja a 2. táblázat). Nehéz megbecsülni a változások költségmegtérülési arányait, de nem tévedünk, ha kijelentjük, hogy a molekuláris medicina jelenlegi gyakorlata nem tette kevésbé költségessé a gyógyító munkát.

Különösen nagy szerepe van napjainkban a korszerű oktatásnak, amely a betegségeket a kóros folyamatok alapján értelmezi. Nyilvánvaló, hogy a *klinikusok új generációjának képzésére van szükség* ahhoz, hogy a DNS felfedezésével megindult genetikai forradalomból származó tudás átadásra kerüljön.

*A világszerte bizonytalanságokkal terhelt egészségügyi rendszer számára ijesztő kihívásnak tűnik az egészségügyi ellátás fejlesztése az új rendező elvek mentén, vagyis hogy a kóros diagnózis és az egyénekre irányuló oki terápia beépüljön a gyakorlatba.* A klinikai gyakorlat átalakítása azonban nem halasztható. A genetikai és molekuláris medicina jótékony hatása a betegek egészségére már napjainkban is érzékelhető, a népesség szintjén leggyakoribb betegségek vonatkozásában ez a hatás az előttünk álló évtizedekben fog igazán érvényesülni. Történik ez annak ellenére, hogy még jó ideig nem tudunk választ adni az emberi egész-

séggel és a klinikai gyakorlat optimalizálásával kapcsolatos sok kérdésre.

A kételkedők, nagyon helyesen, sokkal több adatot akarnak látni, mielőtt beismerik, hogy a *molekuláris medicina valóban átalakul az előttünk lévő évtizedekben*, mint láttuk, a diagnosztikára és az új oki terápiára gyakorolt hatása már ma is nyilvánvaló. Az átmenet folyamatban van, az iránya világos, de a klinikai gyakorlatban végrehajtani a változást lehet, hogy ugyanolyan kihívásnak bizonyul, mint a DNS szerkezetének felfedezése 50 évvel ezelőtt. Mindenesetre a tudomány és a kutatók erőfeszítéseiből szüle-

tett eredmények egyre gyakrabban jutnak el az orvosi alkalmazásig, köszönhetően annak a hídnak, amelynek szilárd pilléreit a DNS molekula 50 éve megfejtett titka adja, megszüntetve a tudományos kutatások és a klinikai gyakorlat között ösidők óta fennálló korábbi szakadékot. *A híd áll! Ne csak szépségét csodáljuk, menjünk is át rajta!*

**Kulcsszavak:** *DNS, gének, genom, öröklődés, mutációk, molekuláris genetika, genomika, orvosi biológiai kutatások, genom-környezet/életmód kölcsönhatások és gyakori betegségek.*

#### IRODALOM

- Bell, J. I. (2003). The Double Helix in Clinical Practice. *Nature* **421**, 414-416
- Chakrovarti, A., Little, P. (2003). Nature, Nurture and Human Disease. *Nature* **421**, 412-414
- Csókay, B., Udvarhelyi, N., Sulyok, Z., Besznyák, I., Ramus, S., Ponder, B., Oláh, E. (1999). High frequency of germline BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Research* **59**, 995-998
- Eckhardt, S. (2002). Recent Progress in the Development of Anticancer Agents. *Curr. Med. Chem.* **2**, 419-439
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell* **100**, 53-70
- International Human Genom Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the Human Genome (2001). *Nature* **409**, 860-921
- MacGregor, A. J. és mtsai (2000). Twins: Novel Uses to Study Complex Traits and Genetic Diseases. *Trends Genet.* **16**, 131-134
- Molecular Imaging – An Explosion of New Information. In: Price, P. (ed) Special Issue of *European Journal of Cancer* (November 2002). **38**, 2067-2199
- Oláh, E. (1999). Örökletes daganatos megbetegedések (örökölt rákhajlam és rákszindrómák). *Orvosi Hetilap* **140**, 451-466
- Oláh, E. (2002). Molekuláris Onkogenetika, Onkogenomika (Krompecher előadás). *Magyar Onkológiai* **46**, 287-290
- Oláh, E. (2003). Molekuláris genetikai szűrővizsgálatok javallatai és korlátai az onkológiában. *Focus Medicinæ* (közlés alatt)
- Oltvai, Z. N., Barabási, A.-L. (2002). Life's Complexity Pyramid. *Science* **298**, 763-764
- Ridley, M. (2002). *Génjeink*. Akkord, Budapest
- Van der Looij, M., Szabo, C.I., Besznyák, I., Liszka, G., Csókay, B., Pulay, T., Devilee, P., King, M.-C., Oláh E. (2000). Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Intl. J. Cancer* **86**, 737-740
- Venetianer, P. (2003). *Csillagórák a tudományban*. Medicina, Budapest
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. és mtsai. The Sequence of the Human Genome. (2001). *Science* **291**, 1304-1351
- Watson, J. D., Crick, F. CH (1953). A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**, 737-738
- Willett, W. C. (2002). Balancing Life-Style and Genomics Research for Disease. *Science* **296**, 695-698
- Workman, P., Kaye, S. (2000). *A Trends Guide to Cancer Therapeutics, a Supplement to Trends in Molecular Medicine*. Vol 4 London, Elsevier Science