A HUMÁNGENETIKA LEGÚJABB EREDMÉNYEI

Péterfy Miklós

A humángenom-szekvencia
A humángenetikai variáció vizsgálata
Betegségek asszociációs analízise
A jövő: a személyre szabott orvoslás

A humángenetika a századforduló kétségkívül legdinamikusabban fejlődő tudományága. Ennek a fejlődésnek legfőbb mozgatórugója az, hogy a genetika, ezen belül is az orvosi genetika az emberiség jólétének legalapvetőbb problémáival foglalkozik: a megbetegedések okaival, megelőzésével és gyógyításával. Az elmúlt évtizedben a genetikában végbement technológiai forradalom a miniatürizálást, az automatizálást és a DNS „nagyüzemi" analízisét hozta magával. Ennek köszönhetően a genetika történetében először lehetővé vált az emberiséget legnagyobb mértékben érintő, gyakori betegségek genetikai alapjainak vizsgálata. Az alábbi rövid összefoglalásban bemutatjuk az elmúlt évtized legfontosabb eredményeit, továbbá azokat az elveket, amelyek a jövő genetikai kutatásainak alapjait képezik.

A humángenom-szekvencia

A genetika legfontosabb felfedezéseinek (a DNS mint örökítő anyag azonosítása, az öröklődés törvényeinek felismerése, a DNS szerkezetének leírása) sorába illik a teljes humán örökítő anyag (genom) szekvenciájának megállapítása 2000-ben. Ez a genomot alkotó mintegy 3 milliárd építőelem (A, C, G és T) kapcsolódási sorrendjének megállapítását jelenti. A szekvencia sikeres leírása vitathatatlan mérföldkő a genetikában, de milyen hatással volt a genetika fejlődésére az elmúlt évtizedben? Elmondhatjuk, hogy a genom szekvencia a genetika olyan alapdokumentumává vált, amely nélkül a genetikai tudományok további fejlődése csaknem elképzelhetetlen. Ugyanakkor a genomszekvenciához fűzött kezdeti várakozások, elsősorban az orvosi genetika területén, nem váltak valóra.

A szekvenálás legközvetlenebb eredménye az összes fehérjét kódoló mintegy 20-25 ezer gén azonosítása. Az emberi gének viszonylag csekély száma (hasonló a fonalféregben vagy kukoricában találtakhoz!) rávilágított arra, hogy a biológiai komplexitást nemcsak a génkészlet nagysága, hanem magukban a génekben rejlő diverzitás határozza meg.

Ezen elsősorban a gének működését szabályozó mechanizmusok összetettségét kell érteni, és azt, hogy egy gén számos különböző fehérjeláncot kódolhat. A genom szekvencia elősegítette ezeknek a szabályozó mechanizmusoknak a felfedezését is. Fény derült például arra, hogy a fehérjéket kódoló gének mellett a genom nagyszámú, fehérjét nem kódoló gént is tartalmaz (ezek az ún. RNS-gének), amelyek fő funkciója a fehérjekódoló gének működésének szabályozása. A gének katalogizálásán túlmenően a

genom szekvencia megadta a gének pontos helyét és sorrendjét is a kromoszómákon. Ez az egyszerű információ óriási jelentőségű a genetikában, mert lehetővé teszi azt, hogy egy kromoszómaszakaszhoz kapcsolt (más néven: térképezett) tulajdonsághoz vagy betegséghez géneket rendelhessünk hozzá. Az elhízás genetikai analízise például kimutatta, hogy a 16. kromoszóma bizonyos régiója szerepet játszik a testsúly meghatározásában. A genom szekvencia ismeretében azonnal megállapítható volt, hogy az érintett kromoszómaszakaszon az FTO gén helyezkedik el. Így az FTO gén, amelynek a szerepe azelőtt ismeretlen volt, rövid úton az elhízás kutatás középpontjába került. A genomszekvenciát megelőző korszakban hasonló betegség-gén hozzárendelés megállapítása többéves kutatómunkát igényelt.

A genom szekvencia legfontosabb kezdeti ígérete az volt, hogy hozzásegít a betegséget okozó gének és fehérjék, más szóval terápiás célpontok azonosításához, megnyitván ezzel az utat új gyógyszerek és gyógymódok kifejlesztéséhez. Az elmúlt évtized tapasztalata azt mutatja, hogy ez a cél csak részben teljesült. Bár a betegségeket okozó gének azonosításának folyamatát kétségkívül forradalmasította, a genom szekvencia nem váltotta be a gyógyításban játszott transzformáló szerepéhez fűzött kezdeti reményeket. Ennek legfontosabb oka az, hogy a genom szekvencia döntően strukturális információval szolgál (pl. gének száma, szerkezete, nagysága, sorrendje, kromoszomális elhelyezkedése), viszonylag kevés betekintést nyújt azonban a gének működését illetően (pl. milyen molekuláris folyamatban vesznek részt, mely sejtekben, szövetekben működnek). Ezért a jelenlegi kutatások egyik legfontosabb célkitűzése az összes gén funkciójának szisztematikus vizsgálata.

A humángenetikai variáció vizsgálata

Az egyedek közötti különbségeket (pl. testmagasság, testsúly, vér koleszterin szint, Alzheimer-kórra való hajlam) környezeti és genetikai különbségek összessége okozza. Genetikai különbségen azt kell értenünk, hogy bár két ember genomszekvenciája 99%-ban azonos, a maradék 1% eltérést mutat. A különbségeket a DNS-lánc bizonyos pontjain az építőelemek (A, C, G és T) különbségei okozzák. Ezeket a különbségeket SNP-nek (ejtsd: sznip; single nucleotide polymorphism) nevezzük, és becslések szerint összesen kb. 10 millió található a mai emberi populációban. Ezen különbségek megismerése igen nagy jelentőséggel bír, hiszen ezek határozzák meg az emberek közötti biológiai különbségeket (legalábbis azok genetikai részét). Az elmúlt évtized eredménye, hogy a 10 millió SNP döntő többségét katalogizálták, és meghatározták kromoszomális helyzetüket. A genom szekvencia azt is lehetővé tette, hogy pozíciójuk alapján a SNP-eket génekhez rendeljék hozzá. Ez felveti annak az elvi lehetőségét, hogy egy betegségben szenvedő és egy attól mentes egyén DNS-ének analízise alapján megtaláljuk azt a gént vagy géneket, amelynek különbségei a betegséget okozzák. Ezt a cél azonban jelenleg két ok miatt nem lehet megvalósítani. Az első az a gyakorlati korlátozás, hogy a mai technológia mintegy 1 millió SNP hatékony meghatározását teszi lehetővé, vagyis az összes SNP csupán kb. 10%-áét. A másik probléma elvi: nevezetesen, hogy a bármely két genom összehasonlításakor talált több milliónyi SNP döntő többsége semmilyen problémát nem okoz, más szóval az alternatív variánsok a SNP-ek nagy részénél funkcionális szempontból egyenértékűek. Ezért a genetika alapproblémája annak a

viszonylag csekély számú (10–100) SNP-nek a megtalálása az összes variáció tengerében, amelyeknek egyik variánsa betegséget okoz. Annak ellenére, hogy a betegségeket okozó variánsok meghatározása az orvosi genetika alapvető célkitűzése, ez a betegségek többségében mindmáig megoldatlan feladat. Az utóbbi évek legsikeresebben alkalmazott analitikai technikája az ún. asszociációs analízis, amely forradalmasította a betegségek genetikai vizsgálatát.

Betegségek asszociációs analízise

Az asszociációs analízis alapkérdése az, hogy a genom több milliónyi SNP-je közül melyek azok, amelyek asszociációt mutatnak a betegséggel. Asszociáción azt értjük, ha egy SNP egyik variánsa nagyobb gyakorisággal fordul elő betegekben, mint egészségesekben. Az ilyen SNP-ek azonosításához tehát első lépésben össze kell állítanunk egy betegekből és egy egészségesekből álló csoportot. Ezután meg kell határoznunk a két csoport minden tagjában, hogy a genomban előforduló SNP-ek mely variánsait hordozzák. Ezeknek az adatok a birtokában összehasonlítható a variánsok előfordulási gyakorisága a két csoportban. Azok a variánsok, amelyek hasonló mértékben fordulnak elő a két populációban, valószínűleg nem játszanak szerepet a betegség kialakulásában. Ezzel szemben azok az SNP-ek, amelyeknek a variánsai különböző gyakoriságúak a két csoportban, asszociációt mutatnak a betegséggel. A genom szekvencia ismeretében az is megállapítható, hogy az asszociált SNP-ek mely génekben vagy gének közelében helyezkednek el. Ilyen módon az asszociációs analízis felfedi azoknak a géneknek az azonosságát, amelyeknek szerepük van a betegség kifejlődésében. Az utóbbi évek eredménye számos olyan gén felfedezése, amelyek variánsai szerepet játszanak a cukorbetegség, a magas vérnyomás vagy koleszterinszint, az agydaganat, a szívinfarktus és sok más betegség kialakulásában. A jövő ígérete az, hogy ezen gének működésének gyógyszeres befolyásolása elvezethet e betegségek megelőzéséhez és gyógyításához.

A jövő: a személyre szabott orvoslás

A genom variációi elvileg két különböző módon okozhatnak gyakori betegségeket egy populációban. Lehetséges, hogy egy betegség genetikai szempontból homogén, vagyis a betegségért ugyanaz a viszonylag kisszámú, de gyakori variáns felelős a populáció legtöbb egyedében. Ez a lehetőség „gyakori betegség – gyakori variáns” hipotézis néven ismert. Ezzel szemben elképzelhető az is, hogy egy betegség genetikailag heterogén, vagyis ugyanannak a betegségnek a hátterében nagyszámú, egyenként ritka és egyénenként különböző („privát”) variáns áll („gyakori betegség – ritka variáns” hipotézis). A betegségek genetikai struktúrájának felderítése óriási jelentőségű az orvoslás szempontjából, hiszen az előbbi esetben (homogenitás) ugyanaz a gyógymód mindenkin segít, míg az utóbbiban (heterogenitás) várhatóan minden betegnél más beavatkozás lesz a leghatékonyabb. A kérdés fontosságának ismeretében talán meglepő, de a leggyakoribb betegségek genetikai szerkezete a mai napig részben tisztázatlan. Ez elsősorban azzal magyarázható, hogy egészen az elmúlt évekig nem álltak rendelkezésre

azok a módszerek, amelyek ezeknek a betegségeknek a genetikai vizsgálatához szükségesek. Az utóbbi néhány évben azonban jelentős előrehaladás történt ezen a téren, köszönhetően a humángenom-szekvenciának, az egyedi genomok közötti különbségek (SNP-ek) katalogizálásának és annak a technológiai fejlődésnek, amely lehetővé tette SNP-ek millióinak hatékony és olcsó analízisét. A legújabb eredmények azt sugallják, hogy a gyakori betegségek többsége genetikai szempontból inkább heterogén, mint homogén, más szóval egyazon betegség hátterében a populáció egyedeiben sok különböző gén sok különböző variánsa áll. Ez a felismerés előrevetíti a személyre szabott orvoslás korszakát, amelyben az orvosi beavatkozás a beteg genetikai hátterének ismeretében történik. E távlati cél megvalósulásáig azonban még több kritikus problémát kell megoldani. Először is szükség lesz minden ember genomszekvenciájának ismeretére, ami lehetővé teszi a genomban előforduló összes személyes variáció katalogizálását. A szekvenálási technológia jelenlegi fejlődési ütemének fényében nem kétséges, hogy ez a cél 5-10 éven belül meg fog valósulni. Másodszor: meg kell tudnunk mondani minden egyes variánsról, hogy hozzájárul-e a betegséghez, és ha igen, milyen mértékben. Ennek megállapítása meglehetősen nehéz feladatnak ígérkezik, tekintve, hogy a betegségeket okozó variánsok száma valószínűleg nagy, ráadásul a legtöbb emberben különböző. Mindazonáltal ennek a genetikai információnak a birtokában felbecsülhető lesz majd a betegségek kialakulásának genetikai kockázata még azok bekövetkezte előtt, s ez lehetőséget nyújthat a megelőzésre. Például az elhízásra hajlamosító genetikai variánsokat hordozó gyerekekben korai életmód-változtatással a későbbi megbetegedés elkerülhető lehet. Végül a genetikai információra alapuló orvoslás talán legnagyobb kihívása a variánsokat hordozó gének működését specifikusan befolyásoló gyógyszerek kifejlesztése lesz. Nem kétséges, hogy a személyre szabott orvoslás megoldandó problémái a 21. század orvosi genetikai kutatásainak középpontjában állnak.