

# **A HUMÁNGENETIKA LEGÚJABB EREDMÉNYEI**

**Péterfy Miklós**

## **Összefoglalás**

A humán genetikánk egyik legdinamikusabban fejlődő tudományága. Ennek a fejlődésnek legfőbb mozgatórugója az, hogy a humán genetikánk, ezen belül is az orvosi genetikánk tárgya az életminőségünket legalapvetőbb szinten meghatározó kérdésekhez kapcsolódik: miért leszünk betegek, hogyan előzhetjük meg és gyógyíthatjuk a betegségeket? Az elmúlt évtizedben a genetikában végbement technológiai forradalom a miniaturizálást, automatizálást és a DNS „nagyüzemi” analízisét hozta magával. Ennek köszönhetően a genetikánk 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.

## **Az emberi genom szekvenciája**

A genetikánk 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 nukleotidok) kapcsolódási sorrendjének megállapítását jelenti. A szekvencia sikeres leírása vitathatatlan mérföldkő a genetikában, de milyen hatással volt ez az eredmény a genetikánk fejlődésére az elmúlt évtizedben? Elmondhatjuk, hogy a genom szekvencia a genetikánk olyan alapidokumentumává vált, amely nélkül a genetikai tudományok további fejlődése csaknem elképzelhetetlen lenne. Ugyanakkor a genom szekvenciához fűzött kezdeti várakozások, elsősorban az orvosi genetikánk területén, nem váltak valóra.

A szekvenálás legközvetlenebb eredménye az összes fehérjét kódoló ~21 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 fehérjét kódoló gének mellett a genom nagyszámú, fehérjét nem kódoló gént is tartalmaz (ezek az ún. nem-kódoló 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 szóval: 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 a testsúly szabályozásában korábban ismeretlen volt, azonnal 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 majd a betegséget okozó gének és fehérjék, más szóval terápiás célpontok azonosításához, megnyitván ezzel az utat új gyógyszerek és gyógy módok 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 való transzformáló szerepéhez fűzött kezdeti reményeket. Ennek legfőbb oka az, hogy a genom szekvencia döntően strukturális információval szolgál (pl. gének száma, szerkezete, nagysága, sorrendje, kromoszómális elhelyezkedése), és viszonylag kevés betekintést nyújt a gének működésébe (pl. milyen molekuláris folyamatban vesznek részt, mely sejtekben, szövetekben fejeződnek ki). Ezért a jelenlegi genomkutatások egyik legfontosabb célkitűzése az összes gén funkciójának szisztematikus vizsgálata.

### **A genom variációinak vizsgálata**

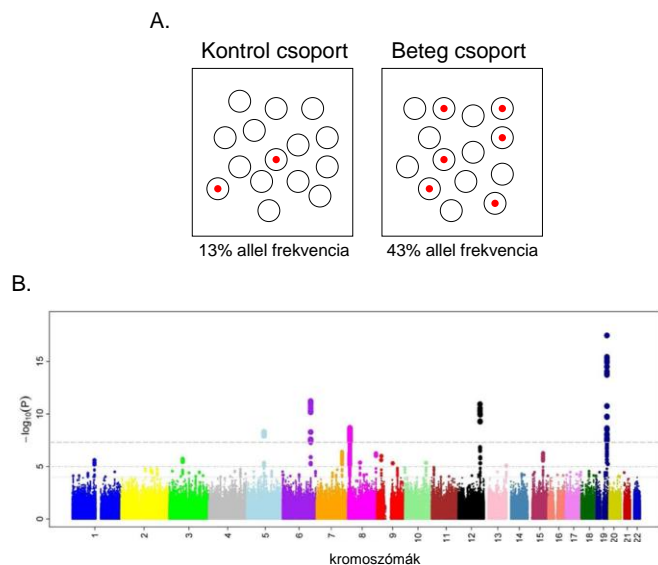
Az egyedek közötti különbségeket (pl. testmagasság, testsúly, vér koleszterin szint, Alzheimer-kórra való hajlam) környezeti és genetikai különbségek összessége okozza. Genetikai különbségen azt kell értenünk, hogy bár két személy genomszekvenciája 99%-ban azonos, a fennmaradó 1% eltérést mutat. A különbségeket a DNS-lánc bizonyos pontjain az építőelemek (A, C, G és T) különbségei okozzák. A szekvenciakülönbségek leggyakoribb formája az egyetlen építőelemet érintő eltérés (pl. A helyett C). Az ilyen típusú szekvencia eltéréseket SNP-eknek (ejtsd: sznip; single nucleotide polymorphism), és egy SNP két alternatív variánsát pedig a SNP alléljainak nevezzük. A mai teljes emberi populációban becslések szerint ~10 millió SNP található viszonylag nagy gyakorisággal (>5% a ritkábbik allél frekvenciája), míg a ritkán előforduló variánsok száma ennél lényegesen nagyobb (több milliárd). Az elmúlt évtized fontos eredménye a gyakori SNP-ek döntő többségének megismerése, ami megteremtette ezen variánsok különböző betegségekben játszott szerepének vizsgálati lehetőségét (lásd alább). Ezzel szemben a ritka SNP-ek döntő többségének azonossága mindmáig ismeretlen és ezek felfedezése kétségkívül az elkövetkező évek egyik fontos célkitűzése.

A humán genom szekvenciavariánsainak azonosítása kulcsfontosságú, hiszen ezek határozzák meg az egyének közötti biológiai különbségeket és betegségeket, legalábbis azok genetikai részét. A variánsok nagy részének nincs semmilyen hatása az egyén tulajdonságaira illetve betegségekre való hajlamára. Az ilyen „nem-funkcionális” SNP-ek esetében tehát a SNP két allélja funkcionális szempontból egyenértékű. Ezzel szemben a SNP-ek egy részének (funkcionális SNP-ek) hatása van a genom funkciójára, általában egy-egy gén működésének megváltoztatásán keresztül. Az mai orvosi genetika alapvető célkitűzése a funkcionális SNP-ek és hozzájuk tartozó gének azonosítása. Az utóbbi évek legsikeresebben alkalmazott analitikai technikája az ún. asszociációs analízis, amely forradalmasította a betegségek genetikai vizsgálatát.

### **Gyakori betegségek genetikai vizsgálata**

*Betegségek genetikai szerkezete* - Az orvosi genetika egyik legfontosabb célkitűzése a betegségeket okozó gének illetve gén variánsok azonosítása. Az elmúlt néhány évtized kétségtelenül jelentős előrelépést hozott ezen a téren több ezer betegség génjének felfedezésével. Ha azonban közelebbről megnézzük, hogy mely betegségek genetikai vizsgálata járt eddig sikerrel, akkor azt találjuk, hogy szinte kizárólag a ritka betegségek genetikájában történt előrehaladás. „Ritka betegségek” alatt olyan betegségeket értünk, amelyek előfordulási gyakorisága a populációban kisebb mint 1:1000, mint például a Duchenne izomdisztrófia (izomsorvadás, 1:4000 gyakoriság), amiotrófiás laterálszklerózis (neurodegeneráció, 1:100 ezer), vagy a Hutchinson-Gilford progéria szindróma (korai öregedés, 1:4 millió). Ezzel szemben az emberiséget legnagyobb mértékben súlytó gyakori betegségek (pl. elhízás, cukorbetegség, Alzheimer kór) genetikai alapjait egészen az elmúlt néhány évig homály takarta. Ez a látszólagos ellentmondás azzal magyarázható, hogy a ritka betegségeket általában egyetlen gén hibája és, ebből következően, egy-génes (másszóval „mendeli”) öröklődési mintázat jellemzi, ami viszonylag egyszerű genetikai analízist (családokon alapuló kapcsoltsági analízis) tesz lehetővé. A gyakori betegségek viszont poligénes öröklődést mutatnak, és ezek sikeres genetikai vizsgálata csak az utóbbi években valósult meg. Két fejleményt kell kiemelni, amely kulcsszerepet játszott ebben az előrelépésben. Az első a humán populációban előforduló genomszekvencia variánsok (SNP-ek) meghatározása és katalogizálása, amiről az előző fejezetben már szó esett. A második a mikrochip alapú DNS analízis kifejlesztése, ami lehetővé tette SNP-ek millióinak gyors és olcsó meghatározását. Az elmúlt években végbement hangsúlyáthelyeződés ritka betegségekről a gyakoriakra a humán-genetika történetének egyik legjelentősebb fejleménye, hiszen ennek eredményeképpen fény derült legfontosabb betegségeink genetikai alapjaira, patofiziológiai mechanizmusaira és elvi lehetőség nyílt azok genetikai alapon történő orvoslására a jövőben.

*Genom-asszociációs analízis* – A gyakori betegségek genetikai vizsgálatának legfontosabb jelenlegi módszere a genom-asszociációs analízis. Ez a módszer arra keres választ, hogy a genom mely szakaszai mutatnak asszociációt a betegséggel. Asszociáció alatt azt értjük, amikor egy kromoszóma szakasz egyik variánsa nagyobb gyakorisággal fordul elő betegekben, mint az egészségesek között (1A ábra). Ebben az esetben arra következtethetünk, hogy a genom asszociált régiója olyan genetikai elemet (gént vagy génműködést szabályozó DNS-t) hordoz, amely hatással van a betegség kialakulására. A genom-asszociációs analízis végrehajtásakor több százezer, a genomban egyenletesen eloszló és a kromoszóma szakaszok markereit szolgáló SNP allél-állapotát határozzuk meg DNS-chip technológia segítségével általában több ezer vagy tízezer emberben. Az 1B ábra illusztrálja egy genom-asszociációs analízis tipikus eredményét. Látható, hogy a SNP-ek döntő többsége nem mutat szignifikáns asszociációt, hiszen az asszociáció erősségét számszerűsítő  $-\log_{10}(P)$  valószínűség alacsony értékű az y tengelyen. Ezzel szemben az 5, 6, 8, 12 és 19-es kromoszómák bizonyos szakaszai, amelyek mindegyike több SNP-pel is képviselve van, erős asszociációt mutatnak a vizsgált betegséggel. Fontos megjegyezni, hogy a genom-asszociációs analízis kromoszóma szakaszokat és nem közvetlenül géneket azonosít, ezért a betegség kialakulását okozó gének és biológiai hatásmechanizmusok felderítéséhez további kutatásokra van szükség. Ezt a humán genom szekvenciájának ismerete jelentős módon elősegíti.



**1. ábra.** Genom-asszociációs analízis a gyakori betegségek genetikai vizsgálatában. 1A. Egy allél betegséggel való asszociációján azt értjük, ha az allél előfordulási gyakorisága a kontrol és betegek csoportjában eltérő. Az ábrán piros ponttal jelzett allél nagyobb frekvenciával fordul elő a betegek között, ami azt mutatja, hogy az alléllal jelzett kromoszóma szakasz növeli a betegségre való hajlamot. 1B. Az ábra egy genom-asszociációs vizsgálat eredményét mutatja tipikus ábrázolásban. A pontok (SNP-ek) vízszintes tengelyen való helyzete mutatja kromoszómális elhelyezkedésüket, míg a függőleges tengely mutatja a betegséggel való asszociáció erősségét.

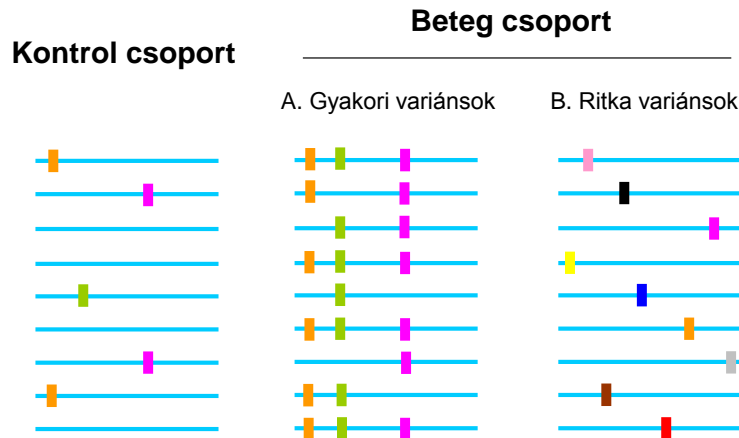
*A genom-asszociációs vizsgálatok eredményei* – Az elmúlt 5 évben csaknem 200 gyakori betegségben több mint 1000 betegséggért felelős kromoszómális régiót azonosítottak. Példaképpen az elhízást, agydaganatot és a szívinfarktust említhetjük. Fontos megjegyezni, hogy a genom-asszociációs módszer nem csak betegségek, hanem bármilyen mérhető tulajdonság genetikai analizisere is alkalmas.

Így például fény derült a vér koleszterinszintjének és a testmagasság genetikai hátterére is. Az eddigi genom-asszociációs kutatások általános eredményeit a következő megállapításokban összegezhetjük:

1. A gyakori betegségeket általában nem egyetlen gén hibája, hanem több gén variánsainak együttes jelenléte és ezek összegződő hatásai okozzák. Ezért ebben a vonatkozásban nem betegséget okozó génekről, hanem arra hajlamosító tényezőkről beszélünk. Az egyén betegségre való kockázata a hordozott hajlamosító variánsok számának és minőségének függvénye.
2. A gyakori betegségekre hajlamosító variánsok egyenkénti hatása általában csekély, a betegség kockázatát legtöbbjük 10-50%-al emeli az alternatív, betegség ellen „védő” allél jelenlétéhez képest. Ebből az következik, hogy az ilyen variánsok genetikai tesztelésének prognosztikai értéke nem jelentős. Az összehasonlítás kedvéért megjegyezzük, hogy a korábban említett ritka betegségeket okozó génvariánsok a betegség kockázatát több ezer vagy akár milliószeresre növelik, és jelenlétük a betegséget csaknem teljes biztonsággal jelzi előre.
3. A genom-asszociációs vizsgálatok talán legfontosabb eredménye az, hogy a hajlamosító génszakaszok és ott elhelyezkedő gének azonosításával sok esetben fény derült a gyakori betegségek hátterében álló, korábban nem sejtett molekuláris mechanizmusokra. Ennek jelentősége óriási, hiszen ezzel megnyílt az elvi lehetősége a betegségben kulcsszerepet játszó gének és folyamatok új terápiás módszerekkel történő megcélzásának. Példaul, az öregkori vakságra hajlamosító génvariánsok egyike a komplement rendszer egyik fehérjéjét (komplement faktor H) kódolja, ami immunológiai mechanizmust sejtet és felveti az immunterápia lehetőségét az öregkori vakság gyógyításában illetve megelőzésében.

### **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 kisméretű, de gyakori variáns felelős a populáció legtöbb egyedében. Ez a lehetőség „gyakori betegség – gyakori variáns” hipotézis néven ismert (2A. ábra). Ezzel szemben elképzelhető az is, hogy egy betegség genetikailag heterogén, vagyis ugyanannak a betegségnek a hátterében nagyszámú, egyenként ritka és egyéneként különböző („privát”) variáns áll („gyakori betegség – ritka variáns” hipotézis; 2B. ábra).



**2. ábra:** Gyakori betegségek genetikai szerkezetének két modellje. A vízszintes vonalak a populáció egyedeinek genomjait, a színes hasábok pedig a genom variánsait (pl. SNP-ek) jelkepezik. 2A. A “gyakori betegség - gyakori variáns” modell szerint viszonylag csekély számú (az ábrán 3), a populációban nagy gyakorisággal előforduló variánsok együttes hatása okozza a betegségre való hajlamot. Látható, hogy hajlamosító variánsokat a betegségben nem szenvedők is hordozhatnak, ami mutatja a környezeti tényezők szerepét a betegség kialakulásában. 2B. A ”gyakori betegség – ritka variáns” modelljében nagyszámú, egyenként ritka variáns okozza ugyanazt a betegséget. Ezeknek a ritka variánsoknak az egyedi hatása viszonylag nagy a gyakori variánsokéhoz képest. A két szélsőséges modell nem kizárólagos, a legtöbb gyakori betegség hátterében a gyakori és ritka variánsok kombinációja áll.

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, hogy 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 humán genom-szekvenciának, az egyedi genomok közötti különbségek (SNP-ek) katalogizálásának és annak a technológiai fejlődésnek, amely lehetővé tette SNP-ek millióinak hatékony és olcsó analizisét. A legújabb eredmények azt sugallják, hogy a gyakori betegségek többsége genetikai szempontból inkább heterogén, mint homogén, vagyis ugyanazon 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 számbavételét. A szekvenálási technológia jelenlegi fejlődési ütemének fényében valószínű, hogy ez a cél az elkövetkező évtizedben meg fog valósulni. Másodsorban meg kell tudnunk állapítani 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 a betegségek kialakulásának genetikai kockázata még azok bekövetkezése 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 századunk humángenetikai kutatásainak középpontjában lesznek.

## **SZÓSZEDET**

**Allél:** egy DNS szekvencia alternatív formái

**Asszociációs analízis:** analitikai módszer a genetikában, amely allélok és tulajdonságok (vagy betegségek) közötti összefüggést vizsgál

**Genom:** egy organizmus teljes DNS szekvenciája

**SNP** (single nucleotide polymorphism): egyetlen nukleotid különbözőségével járó DNS szekvencia variáns

**Szekvencia:** a DNS építőelemeinek (nukleotidok) sorrendje