

Egy daganat – többféle tumoros sejtvonal

HOLLÓSY FERENC

A prosztata rosszindulatú daganatos megbetegedése, a prosztatarák a férfiak körében a második leggyakoribb halálozási ok. Jelenleg a prosztatarák diagnosztikájának felállítására a vérből történik, és a prosztataspecifikus antigén (PSA) kötött és nem kötött formájának meghatározását jelenti. Prosztatarákban a PSA >90%-a a vérben kötött állapotban fordul elő, míg a nem kötött rész a fPSA. A szabad és az összes PSA aránya normális esetben >25%, míg prosztatarák esetén <25%. A prosztatarákos betegek 20–40%-ának PSA-értéke a normál tartományon belül van. Az enyhén emelkedett, ún. szürkezónában található PSA-szint jelenthet rákot, de nem feltétlenül, ám ez biztonságosan csak biopsziás mintavétellel állapítható meg.

Jelenleg is kiterjedt nemzetközi kutatás zajlik annak érdekében, hogy a PSA-n kívül további olyan biomarkereket találjanak, amelyek megfelelő módon egészítik ki a klinikai jellemzők alapján kidolgozott prognosztikai információkat, és széles körben használhatók a klinikai gyakorlatban. Jóllehet mára a biomarkerek (ACP, GSTP1 stb.) egész soráról kimutatták, hogy kapcsolatba hozhatók a betegség kórjóslatával, a megfelelő molekuláris biomarkerek megtalálása mégis igen nehéz feladatot jelent a betegség lassú kórlefolása és a prosztatatumorok klinikai, biológiai sokfélesége miatt.

A prosztatarákokból nyert szövetminták sokoldalú genetikai vizsgálatai korán kimutatták, hogy a tumorképződés hátterében jellemzően nemcsak olyan nagyobb léptékű genomikai hibák állnak, mint amilyen egyes DNS-szakaszok elvesztése, duplázódása vagy hibás elrendeződése, hanem egyes gének működésének epigenetikai megváltozása (elnémítása) is. (Epigenetikai változás alatt olyan öröklődő változást értünk, amelyek nem a DNS szekvenciájában kódoltak, és a kromatin kétfajta módosulásában nyilvánulnak meg: a DNS metilációban [a citozin kovalens módosulása] és a hiszton poszt-transzlációs módosulásában, mely a metilációt, az acetilációt, a foszforilációt foglalja magába. Epigenetikai változások játszanak szerepet a génextpresszió szabályozásában, a transzpozonok [ugráló gének] aktivitásának gátlásában, a géndózis beállításában. Míg a különféle szövetekben a DNS-szekvencia

változatlan [kivéve az immunglobulin gén-család a B- és T-limfocitákban], addig az epigenom szövetspecifikus variabilitást mutat.)

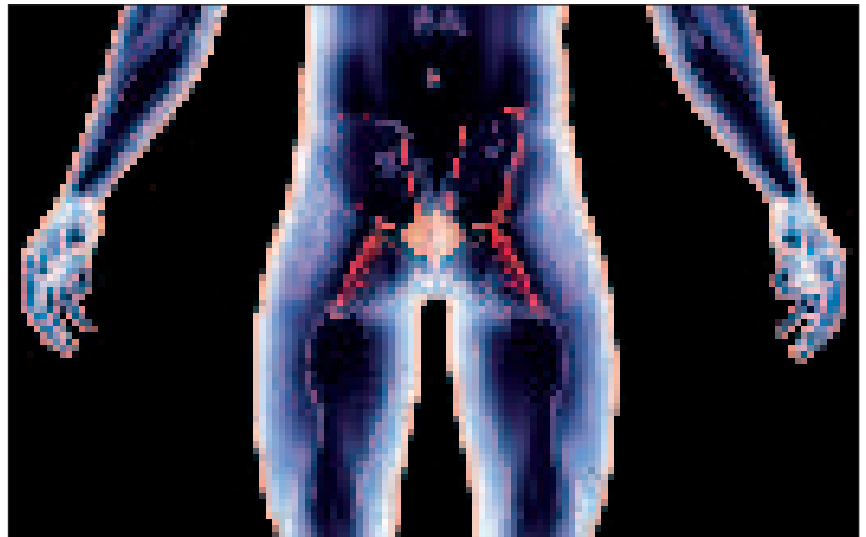
Az epigenom szövetspecifikus variabilitása lehet az, ami a megoldást jelentheti. Mivel bizonyos gének epigenetikai elnémítása az egyik legkorábbi molekuláris esemény, amely gyakorta tetten érhető a prosztatatumorokban, az ilyen epigenetikai eltérések kimutatására képes vizsgálmódszerek alkalmasak lehetnek arra, hogy pontos diagnosztikai, előrejelző értékű biomarkerek lehessenek.

A Német Rákkutatási Központ (DKFZ) kutatói különböző eredetű prosztatatumorból és azok áttéteiből származó szövetmintákban tanulmányozták a genom szerkezetét és az epigenomban bekövetkezett változásokat (DNS-metiláció).

moros sejtvonallal van dolgunk. S ha már az evolúciót szóba hoztuk, fontos megemlíteni a szelekciót, mint annak fontos eszközt, amely hat a klónokra. A daganatellenes szerek kiszelektálhatnak a kezelésre rezisztens klónokat, ami újabb problémát vet fel, de egy újabb érvet is szolgáltat a genom és az epigenom működésének felderítéséhez.

A szövetminták epigenomjának vizsgálatával arra a kérdésre keresték a választ, hogy a DNS-metilációs mintázat eltéréseinek kiderítése hogyan segítheti az áttétek eredetének tisztázását és a legmegfelelőbb kezelési eljárás megtalálását.

Christoph Plass és munkatársai a Német Rákkutatási Központban (DKFZ) – együttműködve a Német ICGC Konzorcium kutatóival – azt tanulmányozták,



A minták genomjának vizsgálata során feltérképezték azokat a szerkezeti változásokat, amelyek a daganat fejlődése során felhalmozódtak és a rákos sejtek „evolúciójához” vezettek. Kimutatták, hogy egy jól fejlett tumor különböző „leányklónok” csoportjaiból épül fel. Ez nemcsak azt jelenti, hogy minden egyes prosztatarák egyedi, hanem hogy minden egyedi tumor különböző „leányklónokból” épül fel, melyek klinikai szempontból eltérést mutathatnak pl. a kezeléssel szembeni ellenálló képesség tekintetében. Vagyis, noha egyféle ráktípusról (prosztatarák) beszélünk, a létrejött klónoknak köszönhetően mégis többféle tu-

moros sejtvonallal van dolgunk. S ha már az evolúciót szóba hoztuk, fontos megemlíteni a szelekciót, mint annak fontos eszközt, amely hat a klónokra. A daganatellenes szerek kiszelektálhatnak a kezelésre rezisztens klónokat, ami újabb problémát vet fel, de egy újabb érvet is szolgáltat a genom és az epigenom működésének felderítéséhez.

Öt prosztatatumor esetén párhuzamosan elemezték a géneket és metilációjukat. A kutatók összehasonlították a tumor különböző részeiből vett szöveteket a körülöttük lévő, még nem teljesen átférmálódottakkal és a nyirokcsomókban talált áttétekkel. Kimutatták, hogy mind a génszerkezeti változások, mind a metilációs mintázatban bekövetkezett eltérések egyaránt jellemzik az egyedi tumorok evolúcióját.

Úgy tűnik, hogy az epigenom evolúciója és az új genomban bekövetkezett strukturális változások megjelenése egymással párhuzamosan zajló esemény sorok.

A vizsgálati eredményekből levont egyik fontos megfigyelésük az, hogy az áttétképződés (metasztázis) nem jelenti szükségszerűen a tumorfejlődés végét. Néhány vizsgált esetben az áttétek egy közös progenitorból (elősejtekből) származtak, míg mások különböző leány-klónokból. Egy ízben például a kromoszóma-abnormalitások – amelyek az összes ebből a tumorból származó szövetmintát jellemzik – teljesen hiányoztak a metastázisból, mely arra enged következtetni, hogy a leány-tumorok már korábban kifejlődtek, s hogy a metastázisok létrejöttéhez nemcsak genomiális eredetű történésekre van szükség, hanem bizonyos gének epigenetikai elnémtásával is kialakulhatnak.

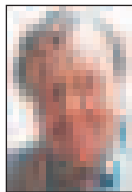
Rendszerint ezek az epigenetikai és genetikai változások úgy hatnak a génekre, hogy megjelenjenek az áttétképző daganatos sejtek tipikus jellemvonásai. A leányklónok epigenetikai különbségei nem egyenletesen oszlanak meg a teljes tumorgenomban. A legtöbb esetben olyan területeken található, melyek prosztata-specifikusak. Ilyenek a „génkifejeződést fokozók”, melyeket az androgén férfi nemi hormonok kötődéséért felelős receptorok szabályoznak. Mivel a metilációs mintázatok hatással vannak a génműködésre, várható, hogy a leányklónok nagy különbségeket mutatnak az androgén szignál kiváltotta folyamatokban. „A prosztatarák genetikai és epigenetikai evolúciója függetlenül zajlik, de ugyanarra az eredményre vezet” – magyarázza Clarissa Gerhäuser.

Mivel az egyedi leányklónok epigenetikai evolúciójának kimutatása kevésbé igényel összetett technológiát, a klinikai kezelések döntéshozatalához gyorsan és pontosan szolgáltat információkat a tumor állapotáról. Ahhoz tehát, hogy a klinikum maradéktalanul kihasználhassa az epigenetikai markerekben rejlő lehetőségeket, fontos, hogy a vizsgálatok mindazon génekre kiterjedjenek, amelyeknek igazoltan funkcionális szerepük van a prosztatatumor képződésében és fejlődésben.

A prosztatarák kórjóslatának előrejelzése a jövőben feltehetőleg sokkal inkább a molekuláris változások figyelembevételén, mintsem a klinikai jellemzők további pontosításán múlik majd.

Mindenesetre, a tumoron belüli genetikai és epigenetikai variabilitás jobb megértése lehet az alap ahhoz, amelyre a diagnosztika felépülhet és segítheti a kezelések kimenetelének kedvezőbb alakulását.

A cikk forrása: <http://www.dkfz.de/en/presse/pressemitteilungen/2014/dkfz-pm-14-39-neocanceromanyotumors.php>



Carlo Rubbia és a CERN



Carlo Rubbia 1984-ben *Simon van der Meer* holland fizikussal megosztva elnyerte a fizikai Nobel díjat „*döntő hozzájárulásukért ahhoz a nagy projekthez, amely a W és Z részecskék, a gyenge kölcsönhatás közvetítőinek, felfedezéséhez vezetett.*” Az olasz fizikussal Staar Gyula készített interjút lapunkban, amelynek a címe Rubbia szavait idézve „*Megvártam, amíg elszáll a Nobel-díj füstje*” volt.

Most ünneplik a genfi CERN megalapításának 60. évfordulóját, és ez a nevezetes dátum egybeesik Carlo Rubbia 80. születésnapjával. A kettős évforduló alkalmából Paola Catapano a CERN Courier-ban interjú készített a neves kutatóval. Az alábbiakban ebből idézünk.

A neves fizikus bemutatása a következő sorokkal történik: „*Azzal, hogy 1961 óta a CERN a tudományos otthona, Carlo Rubbia egyedülálló helyet foglal el a szervezetben. Mint egyike annak a három Nobel-díjasnak, aki a díjat a laboratóriumban végzett munkájával nyerte el, 1989 és 1991 között főigazgatója is volt – azokban a kulcsfontosságú években, amikor az LHC (Large Hadron Collider) alapját előkészítették. Rubbia hírneve, a CERN-ben és nagyvilágban egyaránt, szorosan kapcsolódik az 1980-as évek elején végzett munkájához, amikor a Szuper Proton Szinkrotron (SPS) átalakítása a proton-antiproton ütköztetővé a W és Z bozonok felfedezéséhez vezetett.*”

Jöjjenek a különösen érdekes részletek.

– *2012. július 4-én, amikor a CERN bejelentette a világnak egy „új bozon” felfedezését 30 évvel a W és Z bozonok felfedezése után, Rubbia reakciója lelkes volt, mint mindig.*

– Nem kérdéses, hogy ez az eredmény figyelemreméltó. Hogy 125 GeV energiánál – a tömegek nyelvén 150 protonnál – rendkívül keskeny, kevesebb mint 1% szélességű nyalábot használjanak két független kísérletnél amelyek ugyanazt a tömeget mérték, nagyon, nagyon kis hibával ... nos ez fantasztikus kísérleti eredmény! Ez nem történik minden nap. Az utolsó ilyen eset, amennyire ét tudom, amikor mi felfedeztük a W és Z részecskéket a CERN-ben a és a top kvarkot a Fermilabban. A természet alapvető erőinek megértésében fontos mérföldkő előtt állunk.

– *Hogyan látja a CERN, valamint a fizika jövőjét?*

– Az LHC óriási változást hozott a CERN-be, és ettől kezdve a világ többi részével való együttműködés, nem európai országokkal, mint az USA és Japán ma már inkább együttműködés mint versengés. Az LHC átalakította a CERN-t egy európai laboratóriumból a kutatási terület fő laboratóriumává az egész világban. Azonban ennek is megvannak a hátrányai, mivel a versengésnek is megvan a haszna. Ha csak egyetlen világ-laboratórium vizsgál egy bizonyos dolgot, az kockázatos. Ha csupán egyetlen módon lehet egy bizonyos dolgot csinálni, akkor nincs alternatíva, ha csak azok nem belülről jönnek. De a belső alternatívák bonyodalmat okoznak, mivel a folyamatosság érzése felülkerekedik az innováción. Szerencsére egész kísérleti programunk van, a nagy pontosságú kísérletek végrehajtásának minden eleme jelen van, mi pedig egy új oldalt nyitunk meg.

Nem tudom, mi lesz a következő oldal és jobban szeretném, ha a Természet döntene el, hogy mi, fizikusok mit találunk a következőkben. Egy azonban világos: mivel az Univerzum 96%-a még felderítésre vár, rendkívüli helyzettel állunk szemben és kíváncsi vagyok, hogy egy fiatal, aki ma fizikát akar tanulni és megtudja, hogy az Univerzum tömegének és energiájának 96%-át még meg kell érteni, izgalmasnak fogja-e találni. Nyilván olyan izgatottnak kellene lenniük, mint nekem, amikor az elemi részecskékről beszéltek nekem. Az innovatív tudás, a meglepetés hatása ma is létezik és nagyon erős lesz, feltéve, hogy lesznek emberek, akik képesek ezt érezni.

– *A CERN hamarosan új főigazgatót fog választani. Ha lehetősége lenne ezt az állást ismét elfoglalni, mi lenne a terve a laboratóriummal?*

– Mindig azt mondtam, hogy a CERN-ben a fizikának „szélessávnak” kell lennie. Nem lehet „keskenysávnak”. Az SPS átalakítása proton-proton ütköztetővé nem volt része a programnak, de megvolt a szabadságunk és a rugalmasságunk ahhoz, hogy végrehajtsuk. Felépítettük az LHC-t, míg a LEP még működőképes volt – ez a szélessávu politika. Az a gond, hogy soha nem tudjuk, honnan jön a következő felfedezés! A mi szakterületünk meglepetésekből áll, és csak egy szélessávu fizikai program tudja garantálni a CERN jövőjét.

(BENCZE GYULA összeállítása)