

VENETIANER PÁL

Egészségvédő gének?

A közelmúltban a világhírű magyar származású svéd rákkutatóval, Klein Györggyel készített interjúban a kilencven éves tudóshoz intézték a következő kérdést: most mivel foglalkozik? Klein azt válaszolta, hogy a rákkutatókat – és eddigi pályáján őt is – nyilvánvalóan az a probléma foglalkoztatta, miért kap az emberek egyharmada előbb-utóbb rákot. Most megfordította a kérdést, és arra keresi a választ, miért *nem* kap rákot a kétharmad. Más szavakkal: vannak-e olyan genetikai tényezők, amelyek csökkentik, esetleg teljesen kiküszöbölik a rák kockázatát? Az, hogy ez a kérdésfeltevés nem teljesen abszurd, azt többek között az is mutatja, hogy már régen tudjuk, létezik egy emlősfaj, a (rendkívül csúnya és gusztustalan) meztelen vakondpatkány (*Heterocephalus glaber*), vagy másik nevén csupasz turkáló, amely – ellentétben az összes többi állattal – soha nem kap rákot. (Pontosabban: „soha ne mondd, hogy soha”: ebben az évben nagy szenzációt keltett, hogy mégis találtak két rákos vakondpatkány-egyedet.)

Természetesen ez a kérdés nem csak a rákkal kapcsolatban vehető fel. A mai orvostudomány egyik központi problémája azoknak a géneváltozatoknak (alléleknek) az azonosítása, amelyek a legfontosabb – nem

örökletes – betegségek (cukorbetegség, magas vérnyomás, idegrendszeri elváltozások, betegségek stb.) létrejöttében hajlamosító szerepet játszanak. Ha ilyenek vannak – márpedig tudjuk, hogy vannak –, akkor csak felfogás kérdése, hogy ezt az allélt betegségek okozzák, a vad típust pedig normálisnak tekintjük, vagy fordítva, ezt tekintjük normálisnak és a másikat betegség ellen védőnek. Ez persze csak játék a szavakkal. Nyilvánvalóan a lakosság túlnyomó többségében előforduló géneváltozatot (allélt) kell normálisnak, vad típusúnak tekinteni, és ha egy ehhez képest ritkább változat hordozói gyakrabban betegek, akkor jogosan tekintjük azt betegségre hajlamosítósnak, míg ha a ritkább változat hordozói kevésbé betegek, akkor ezt pedig egészségvédőnek. A kérdés: léteznek-e ilyenek? Ezek megtalálása nem azért fontos és érdekes, hogy a hordozói megtudják: néhány százalékkal kisebb az esélyük valamely betegségre, mint kevésbé szerencsés átlagos embertársaiknak. A dolog jelentősége

az, hogy ha egy ilyen „egészségre hajlamosító” géneváltozatot azonosítanak, akkor elvben kideríthető működésének, hatásának mechanizmusa, és ez kulcsot adhat a gyógyszerkutatás és a klinikai orvoslás számára e hatás mesterséges utánzására, azaz a szóban forgó betegség gyógyítására vagy megelőzésére.

Lássunk néhány példát ezekre az „egészségre hajlamosító” géneváltozatokra. Az egyik legrégebben, már húsz éve ismert, véletlenül felfedezett mutáció védelmet nyújt az AIDS-el szemben. Ez egy 32 nukleotid hosszúságú deléció (DNS-szakasz kiesése) a CCR5 nevű fehérjét kódoló gényben, amely inaktíválja azt a receptort, amely szükséges ahhoz, hogy a HIV (Hu-



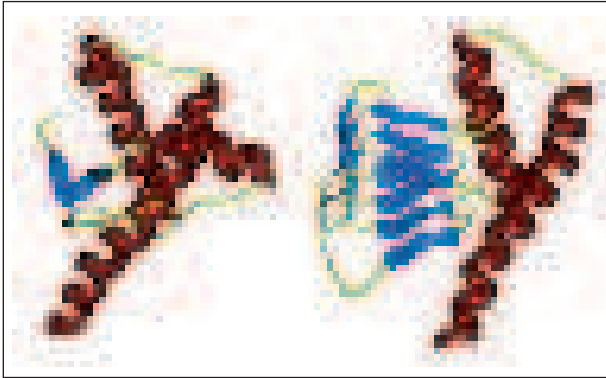
A csupasz turkáló, amely szinte soha sem kap rákot

man Immundeficiencia Vírus) bejusson a sejtekbe. A mutáció heterozigóta formában az európaiak 10%-ában, homozigótaként 1%-ban fordul elő. A homozigóták teljesen védettek, heterozigótáknál HIV-fertőzés esetén az átlagnál jóval lassabb az AIDS kifejlődése. Mivel a mutáció más kontinensek népeinél nem fordul elő, feltételezik, hogy az úgynevezett „alapító mutáció” Európában keletkezett, és valamilyen szelekciós előny következtében terjedt el ilyen mértékben. Mivel a HIV csak a XX. században jelent meg az embernél, az AIDS nem lehetett ez a szelekciós tényező. Feltételezések szerint a himlőjárványok vezethettek e deléciós mutáns ilyen jelentős elterjedéséhez, mivel az talán részleges védelmet nyújthatott a himlővel szemben is.

Szintén régen ismert, hogy az APOE nevű gén különböző alléljei befolyásolják az időskorban kialakuló *Alzheimer-kór* esélyeit. A gének három allélformája (E2, E3, E4) közül a tipikus, a legtöbb ember-

nél előforduló változat az E3. Az E4 allél homozigóta hordozóinak jóval nagyobb (mintegy ötszörös) az esélyük arra, hogy Alzheimeresek legyenek, viszont a legritkább, E2 allélt tekinthetjük egészségvédőnek, mert e változat hordozói jóval (szintén kb. ötször) kisebb eséllyel fognak Alzheimerben szenvedni, mint az átlag. A közelmúltban találtak egy másik érdekes mutációt is, amely úgy tűnik, véd az Alzheimer-kór ellen. Bár e betegség kialakulása körül vannak viták, a leginkább elfogadott elmélet szerint az elsődleges ok egy peptid, az amiloid-beta peptid felhalmozódása az agyban. Ez a peptid úgy keletkezik, hogy az úgynevezett amiloid-prekursor fehérjét egy szekretáz nevű enzim elhasítja és e hasítás terméke a káros amiloid-beta peptid. Már régebben ismert az amiloid-prekursor fehérjében néhány olyan mutáció, amelyek megkönnyítették a fehérje hasítását, és ezáltal fokozták az Alzheimer-kór kialakulásának kockázatát. Az újonnan felfedezett mutáció azonban (amely a fehérjében egy alanin aminosavat treoninná cserél) éppen ellenkezőleg, gátolja a fehérje hasíthatóságát és ezzel csökkenti a betegség kialakulásának valószínűségét.

Egy másik érdekes példa a *prionbetegségekkel* kapcsolatos. Mint ismeretes, az emberi genomban van egy gén, amely az úgynevezett prionfehérjét kódolja. Nem tudjuk, hogy ennek a fehérjének mi a normális funkciója, azt azonban igen, hogy (szerencsére nagyon ritkán) ez a fehérje képes egy drasztikus alakváltozásra, és ebben a megváltozott formában felhalmozódva súlyos, feltétlenül halálos idegrendszeri betegségeket okozhat (vitustánc, Creutzfeldt-Jacob-kór, kuru). Ez a változat „fertőző” is abban az értelemben, hogy velük érintkezve képes a „normális”, azaz ártalmatlan prionfehérje-molekulákat is átalakítani a kórokozó formára. E betegségtípus kutatásában multhatatlan érdemeket szerzett a félig magyar származású *Carleton Gajdusek*, aki ezért Nobel-díjat is kapott. Gajdusek derítette fel, hogy az Új-Guineában olykor egész falvak lakosságát elpusztító kuru (az ottani lakosok szerint „a nevető halál”) terjedéséért a kannibalizmus a felelős, vagyis az a szokás, hogy a tisztelt halottak agyvelejét megeszik. Így adják to-



A prionfehérje normális (A), és betegségkókozó (B) szerkezete

vább a „fertőző” kórokozó priont. Nos, az évtizedekkel ezelőtt pusztító kurujárvány túlélőit, azaz olyanokat, akik annak idején ettek emberi agyvelőt, de nem betegedtek meg, DNS-vizsgálatnak vetették alá, és megállapították, hogy priongénjükben van egy mutáció. Ennek alapján feltételezték (bár ez még nem bizonyíték), hogy ez a mutáció mentette meg őket a kurutól. A bizonyítékot az szolgáltatta, hogy a mutációt előidéztek kísérleti egerekben (az egerek priongénje majdnem azonos az emberével) és ezek az egerek 100%-ban ellenálltak 18 különböző prionbetegséggel történő fertőzésnek, amelyekben a kontrollgegek viszont kivétel nélkül elpusztultak.

Számunkra azonban az AIDS-nél vagy a kurunál jóval fontosabb az a komplex betegségyüttes, ami az első számú halálzási ok nálunk: az *magas vérnyomás*, az *érelmeszesedés* és az ezek következtében fellépő *infarktus* és *agyvérzés*. A mai orvostudomány szerint e betegségszomszoros kialakulásáért elsősorban a vérben lévő úgynevezett „jó” és „rossz”, azaz nehéz, illetve könnyű lipoproteinhez kötött koleszterin (HDL, illetve LDL-koleszterin) kedvezőtlen aránya a felelős, és a rossz arány létrejöttéhez számos génnél jelenléte járulhat hozzá. Viszont az Amerikai Egyesült Államok Pennsylvania államában élő Amishok között (az Amish közösség Németországból származó, rendkívül szigorú vallási és viselkedési szabályok által uralt, erősen beltenyésztett népesség) végzett célzott vizsgálat a 11. kromoszóma egy régiójában azonosított egy mindössze 0,028 relatív gyakoriságú „ritka génvariánst”. A mutáció minden bizonnyal a XIX. század elején született „alapító” pártól eredt, és a variáns valamennyi jelenlegi hordozója tőlük származott, akiknél a HDL/LDL-koleszterin aránya jóval kedvezőbb volt, mint a többségi variáns hordozóinak, és ennek következtében jóval kevésbé voltak érelmeszesedésre és infarktusra hajlamosak.

Egy másik, az Egyesült Államokban végzett vizsgálat azonosított egy variánst a PCSK9 nevű génben, amely az

farktusveszélyt. Amennyiben ez így van, a gén által kódolt fehérje gátlása feltehetően csökkentené azt. Több gyógyszergyár tehát lázasan kutatja a PCSK9 gén fehérjetermékének a gátlószert, mint lehetséges gyógyszerjelöltet.

Előfordulhat a fordított eset is, amikor egy ismert hatásmechanizmusú gyógyszer segít az egészségvédő génvariáns azonosításához. Az ezetimib nevű koleszterinszintet csökkentő gyógyszerről ismert volt, hogy az NPC1L1 nevű gén által termelt fehérje működését gátolja. Ezért megvizsgálták igen nagyszámú egyed NPC1L1 génjét. Találtak közöttük mutánsokat (pontosabban 650 ép génre esett 1 mutáns) és ezeknek a mutáns egyedeknek 53%-kal alacsonyabb volt az infarktuskockázatuk, mint az átlag.

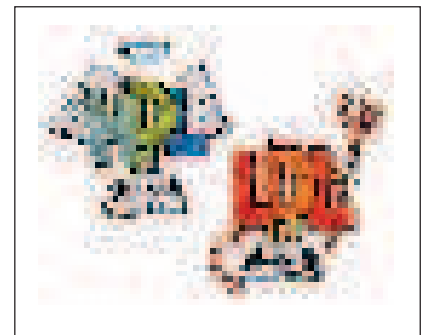
Sok tanulsággal szolgált az a komplex vizsgálat is, amely szinte a teljes izlandi lakosság DNS-ére kiterjedt. Ennek során találtak (1,47% gyakorisággal) bennük egy olyan génvariánst, ami hordozóinak a 2-es típusú *cukorbetegségre* való hajlamát az átlag felére csökkentette.

Egy rendkívül érdekes, nagyszabású, a létező adatbázisok átvizsgálásán alapuló új kutatás azt a kérdést tette fel, hogy vajon léteznek-e az ismert, biztosan örökletesnek tekinthető betegségkókozó mutációkat hordozó egyedek között olyanok, akiknél nem jelentkezik a kérdéses betegség, tehát feltehetően jelen van náluk egy (vagy több) olyan mutáció is, amely véd e körök ellen. Közel hatszázezer egyén genomjában vizsgálták meg 874 úgynevezett monogénes (tehát szigorúan a mendeli szabályok szerint öröklődő) betegség génjét, és 13 olyan személyt találtak, akik eddigi ismereteink és a tankönyvek szerint biztosan betegségkókozó mutációt hordoztak és mégsem szenvedtek a szóban forgó betegségben. A furcsa jelenséget okozó – tehát feltehetően védő hatású – mutációk azonosítása még várat magára.

Az eddig felsorolt példák felfedezése részben a véletlennek, részben egyes konkrét betegségre vonatkozó kutatásoknak

afroamerikaiak 2,6%-ánál fordult elő. Ez a mutáció tökéletesen inaktíválta ezt a gént, de ennek semmi káros hatása nem volt az érintettek nézve, viszont a normálisnál alacsonyabb „rossz” LDL-koleszterinszinttel és ennek következtében csökkent infarktuszgyakorisággal járt együtt. Ennek alapján a kutatók feltételezik, hogy az ép PCSK9 gén jelenléte némileg növeli az in-

közönhető. Létezik azonban más megközelítés is. Közismert tény, amelyet számos vicc és anekdota, illetve híres egyedi példa (pl. Winston Churchill) támaszt alá, hogy a kivételesen magas kort elérő emberek között sokszor találunk – enyhén szólva – egészségtelenül élőket (alkoholizmus, dohányzás, elhízás, mozgásszegény életmód stb.). Vajon ennek mi a magyarázata? Rendelkeznek-e ezek a „csodaöregék” egészségvédő génekkel, vagy esetleg a betegségre hajlamosító gének hiányának köszönhető hosszú életük. Ez utóbbi feltételezés szinte biztosan elvethető. Egy friss amerikai vizsgálat 44, száz éven felüli egyén DNS-ét elemezve, a csoportban 250 különböző betegségre hajlamosító mutációt talált. Sokan voltak közülük komoly dohányosok, illetve elhízottak, és ennek ellenére egyikük sem szenvedett krónikus betegségben. A kutatók megvannak győződve arról, hogy ezeknek az embereknek biztosan vannak „egészségvédő” géneik, de egyelőre nem sikerült ilyeneket találniuk. Több más hasonló vizsgálatról is tudunk – egyelőre eredmény nélkül. Valamivel biztatóbb annak a 2010-ben publikált kutatásnak az eredménye,



A vérben lévő „jó” és „rossz” koleszterin kedvezőtlen aránya a felelős a magas vérnyomás, az érelmeszesedés, az infarktus és az agyvérzés kialakulásáért (Forrás: ESA/ATG medialab)

amelyben ötszáz, 95 éven felüli személy (valamennyien askenázi zsidók) és hétszáz leszármazottjuk DNS-ét elemezték. Ebben a mintában két olyan génvariánst azonosítottak, amelyek jóval nagyobb arányban fordultak elő, mint az átlagnépességben, és amelyekről feltételezhető az egészségvédő szerep. Az egyik egy deléción az adiponektin génben, amelynek védő hatása lehet az artériák gyulladásával szemben. A másik egy mutáció a CETP nevű génben, amely véd a magas koleszterinszinttel szemben.

Természetesen ezek az eredmények is további megerősítésre, illetve pozitív bizonyításra szorulnak. A kérdéssel foglalkozó kutatók azonban állítják, hogy a hosszú, egészséges élet a genetikai tényezőknek is köszönhető. »