

KIRÁLY PÉTER ATTILA

## Az öröklődő leukémia

**A**tévében és a hirdetésekben látható kihullott hajú kisgyermek, steril szobák és meggyötört arcú szülők képe már beleégett emlékeinkbe a gyermekkori leukémia szó hallatán. Habár ezek a leukémiák még ma sem gyógyíthatók 100%-ban, azt mondhatjuk, hogy a széleskörű kutatásnak és a gyógyszerfejlesztésnek köszönhetően az onkológia egyik legnagyobb sikertörténete.

Erdekes módon, a leukémiáknak, és különösen a gyermekkori, valamint fiatalkori leukémiáknak léteznek olyan megjelenési formái, amelyek ugyanabban a családban előfordulva akár az összes gyermeket érinthetik. Ezek az úgynevezett örökletes leukémia-szindrómák (familiáris leukémia). Az ilyen leukémiák kialakulása tisztán genetikai okokra vezethető vissza – tehát nincsenek környezeti hajlamosító tényezők –, és egy meghatározott gén mutációja vagy mutációi kapcsán alakulnak ki. Írásomban ezeket a leukémiákat mutatom be részletesebben, mert az elmúlt évek kutatásai alapján kiderült, hogy a kórképek familiáris megjelenési formája korántsem ritka jelenség.

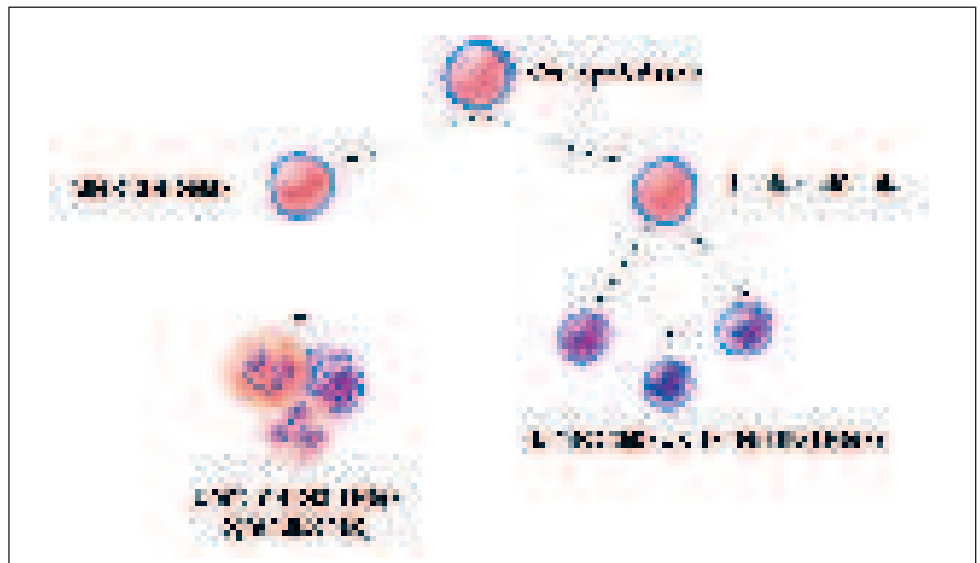
### Genetikai alapfogalmak

Örökítő anyagunk, a DNS sejteink belsejében a sejtmagba zárva található, és úgynevezett hisztonfehérjékre tekeredve extrém tömör és kompakt formába rendeződik. Ha egyetlen sejt DNS-tartalmát „kitekernénk”, az mintegy két méter hosszúságú lenne. A DNS-molekula azon szakaszait, melyek fehérjévé „íródnak” át, géneknek nevezzük, ám ezek érdekes módon a teljes genetikai állománynak csupán 1–2%-át teszik ki. A DNS építőkövei – az adenin, a citozin, a guanin és a timin – nukleotidmolekulák, melyek egymás utáni kombinációja alkotja teljes genetikai állományunkat. A fehérjék a sejtek valamennyi feladatának ellátásáért felelősek, ide tartoznak a sejtek szerkezeti, metabolikus és hírvivő funkciói, ám természetesen a sejtek osztódása, szaporodása is. Ha a kódoló génszakaszban a nukleotidok sorrendje megváltozik (megrövidül/egy vagy több nukleotid kiesik, vagy kicserélő-

dik más nukleotidra) és ez károsítja az adott fehérje működését, mutációról beszélünk. Könnyű ezek után elképzelni, hogy ha egy mutáció olyan génben jelenik meg, amely a fehérvérsejtek életében fontos szerepet játszik, az a leukémia kialakulásának kockázatával jár. Ha tudjuk, hogy a nem örökletes daganatok kialakulásában – így a nem családi halmozódású leukémiákban is – szintén mutációk játszanak szerepet, akkor mi a különbség közöttük? Ha egy mutáció csak a tumorsejtekben van jelen, tehát abban az alapszövetben (esetünkben a csontvelőben) jelenik meg, amelyből a daganat kialakul, úgynevezett szomatikus

### A leukémiák típusai és főbb jellemzői

A leukémiák esetében nagyon fontos a sejtvonal, a sejteredet szerinti elkülönítés, ugyanis jelentős különbség van a különféle eredetű leukémiák klinikai viselkedése között. A vérsejtek kialakulása és érése során a vérképző őssejtet követő stádiumban a sejtek elköteleződnek mieloid vagy limfoid irányba (**1. ábra**). Míg a mieloid előalakok a csontvelőben termelődő granulocitákat, monocitákat, vörösvértesteket és vérlemezkéket fogják létrehozni, addig a limfoid irányba elköteleződött sejtek a csontvelőt elhagyva a nyirokcszervek-



A vérképzés rendszerének sematikus ábrázolása

mutációról beszélünk. Egy adott daganatsejtben akár több tucat ilyen mutáció is lehet, így egy daganat – amelyet sok egymástól genetikailag eltérő tumorsejt alkot – akár több száz különböző mutációt is hordozhat. Ha egy mutáció a szervezetet felépítő összes sejtben jelen van (tehát a nem daganatos sejtekben is), úgynevezett csírvonalbeli vagy öröklődő mutációról beszélünk. Ezek a csírvonalbeli mutációk valamelyik szülőtől származnak, és a genetika alapszabályai alapján 50% eséllyel öröklődnek generációról generációra. A familiáris leukémiákban olyan génekben lehet örökletes mutációt kimutatni, amelyek a vérsejtek érésében vagy működésének szabályozásában játszanak szerepet.

be kerülnek (nyirokcsomók, lép, csecsemőmirigy), ahol megtanulják felismerni a szervezetet érő kórokozókat. A limfoid vonal sejteiből kiinduló daganatokat nevezzük *limfoid leukémiáknak*, ami a gyermekkorban előforduló valamennyi daganattípus közül a leggyakoribb. Ez a kórkép gyermekkorban jó prognózisú, azaz a beteg gyermekek mintegy 80–90%-a meggyógyul. A gyógyhajlamot természetesen számos tényező befolyásolja: a betegség diagnózisakor betöltött életkor, a daganatos fehérvérsejtek száma, a szövettani altípus és a genetikai eltérések.

A másik sejtvonalból kiinduló daganatok a *mieloid leukémiák*, melyek döntően a felnőttkor, azon belül is az idősebb élet-

kor betegségei, de bármilyen életkorban előfordulhatnak szindrómák kapcsán, vagy családi halmozódásban.

A heveny leukémiák, nevükből is adódóan, többnyire súlyos és gyors lefolyású megbetegedések. A leukémia szó szerinti fordításban kóros fehérvérsejtest jelent, aminek során kóros fehérvérsejt-alakok jelennek meg a csontvelőben és a perifériás vérben. A leukémiás sejtek kiszorítják a csontvelőből az egészséges vérképzést, aminek eredményeképpen eltűnnek a funkcióképes immunsejtek, vörsvértestek és vérlemezkék a keringésből. Gondoljunk végig a súlyos következményeket. Immunsejtek hiányában a legbanálisabb kórokozó is komoly veszélyforrássá válik, szinte leküzdhetetlen fertőzések alakulnak ki. Vörsvértestek hiányában súlyos fáradékonyság, letargia és elesettség alakul ki. Vérlemezkék hiányában pedig az akár apró sérülések helyén is csillapíthatatlan vérzések jelenhetnek meg, valamint előfordulhatnak spontán bőrbevezések (ez

leukémia (bár hangsúlyozni kell, hogy a gyermekkori mieloid leukémiák alapvetően ritka kórképek) inkább sporadikusan, véletlenszerűen fordul elő, genetikai kóddunk megismerésével azonban változott ez a kép.

#### Technológiai vívmányok a leukémia kutatásának szolgálatában

Tegyük itt egy újabb kitekintést a sejtbiológia, azon belül is a genetikai kód megismerésének történetére, és technikai vívmányaira. Amikor 2003-ban a Humán Genom Project (HUGO) vezetői bejelentették, hogy feltérképezték a teljes emberi genomot (azaz mind a közel 3 milliárd nukleotid sorrendjét azonosították, mely az emberi gének és nem kódoló régiók összességét alkotja), a technológiai eljárások még lassúak és munkaigényesek voltak. A génszekvenálás klasszikus módszerével a DNS-lánc felépülését mesterseges körülmények között idézték elő,

#### A familiáris leukémiák megismerése és genetikai háttere

Az onkológiai szemlélet teljes megváltozása és egy új irány kibontakozása is ehhez a korszakhoz köthető. Természetesen esetünkben a leukémiák területén is számos érdekes felfedezést hozott a fejlődő technológia. Egyre több és több jól dokumentált, családban halmozódó betegségről derült ki, hogy tisztán genetikai eredetű, és napjainkig szinte évente új hajlamosító génmutációt találunk (2. ábra). Esetleg nem is irodalmi ritkaságokról beszélhetünk. Talán felfogható az összes gyermekkori, fiatalkori leukémia örökletes betegséggé? Egészen biztosan nem. Úgy tűnik azonban, hogy számukat jelentősen alacsonyítottuk, és bár kezelésük egy bizonyos pontig nem tér el a sporadikus esetektől, a vérképző őssejtátültetés kérdéséhez jutva, nagyon fontos a familiáris megjelenés ismerete, hiszen ebben az esetben egy mutációt tü-



A familiáris hematológiai kórképek háttérben álló főbb genetikai eltérések, felfedezésük éve és a gén mutációja kapcsán kialakuló klinikai tünetcsoport

jellegzetes tünet, az orvosi terminológiában purpuráknak hívjuk és megjelenésük esetén javasolt azonnal orvoshoz fordulni). Minden tünet önmagában is kellő súlyosságú, együttesen azonban még ijesztőbb képet kölcsönöznek.

A gondozásba vett betegeken, így a gyermekeken is azonnal el kell végezni a széleskörű laboratóriumi vizsgálatokat, rögzíteni kell a csontvelő mintavételét és a teljes kórtörténetet (családi kórtörténetet is). A kórtörténet rögzítésekor figyelni kell számos korábbi és a családban már előfordult betegségekre (hematológiai és nem hematológiai betegségekre egyaránt). Az örökletes leukémiák esetén ezek a jellegzetes tünetek – különleges fertőzések, csontvelőkimerülés jelei, különböző súlyosságú vérlemezke eredetű véralvadási zavarok – rendszerint fiatal életkorban jelentkeznek gyakran több, hasonlóan fiatalos családtagnál. Sokáig úgy tartották, hogy ezen örökletes kórképek inkább ritka, elszigetelt irodalmi esetek, és a gyermekkori mieloid

lépésenként megállítva a folyamatot, és meghatározva, milyen nukleotid épült be. A HUGO segítségével ekkor még több millió dollárból, és csak hónapok alatt lehetett nagyobb mennyiségű genetikai információt megismerni. Az új évezred azonban hatalmas technológiai robbanást hozott ezen a tudományterületen is. A kémiai, elektronikai és informatikai módszereknek köszönhetően a génszekvenálás folyamata a több hónapos időről mindössze néhány órás időtartamra csökkent, és lehetőség van az így keletkező óriási adatmennyiség informatikai feldolgozására is, hiszen ma már egy önálló tudományág képviseli ezt a területet: a bioinformatika. Ezt a technikai fejlődést minden biológiai tudomány hasznosítani tudta. Ennek köszönhetően számos faj genetikai kódját megismertük, össze tudjuk hasonlítani a különböző fajok génállományát, és ami az orvostudomány szempontjából nagyon fontos: nagy mennyiségű adatot ismerhettünk meg a különböző betegségek genetikai hátteréről.

netek nélkül hordozó rokon (testvér, szülők) vérképző őssejtjeit átültetve visszaadnánk a beteg sejteket a gyermeknek. A technológiai újításoknak, valamint bővülő ismereteinknek köszönhetően, a felismert mutációk esetén a még egészséges, de hordozó családtagok szigorú kontroll mellett követhetőek és szűrhetőek, így idejében felismerhető a betegségük, családtervezés esetén pedig számba vehető a genetikai kockázatuk. Jelenlegi tudásunk szerint genetikai háttér alapján a betegségeket jól el lehet különíteni egymástól. Fiatalkorban, megelőző hematológiai betegségek nélkül jelenik meg az *akut mieloid leukémia* (AML) a *CEBPA* gén mutációja miatt. A *CEBPA* gén fontos karmester a vesejtek, ezen belül a mieloid elemek érése és fejlődése során. Az ép *CEBPA* gén terméke egy génátíródásért felelős faktor, mely a megfelelő időpontban be-, illetve kapcsolódva irányítja a sejtek érését és fejlődését. Mutációja ismert sporadikus leukémiákban is, sőt ezekben az esetek-

ben kifejezetten jó betegségprognózzal társul, és jelen ismereteink szerint transzplantáció nélkül gyógyítható. Családi halmozódás háttérében is leírták szerepét, ilyenkor a csíravonalbeli gén érintett. A betegség egyetlen tünete (szinte 100%-os valószínűséggel) a fiatal korban kialakuló akut mieloid leukémia. A szokatlanul fiatal életkorban jelentkező betegek esetén észszerű a gén vizsgálatának elvégzése a donorválasztás és a hordozók azonosítása szempontjából.

Jellegzetes és érdekes kórképek tartoznak a *GATA2* gén csíravonalbeli mutációjával jellemezhető betegségcsoportba. A *GATA2* szintén szabályozó faktor a vérképzésben, ám jellegzetesen két időpontban fontos a működése. A hemopoetikus őssejt szintjén, ahol az önmegújító képességben játszik szerepet, valamint később számos sejtfeleség (limfoid és mieloid) végső érése kapcsán. Közös jellemzője ezeknek a kórképeknek, hogy ugyanazon gént érintő mutáció esetén mégis többféle betegség

kép ebben a betegségcsoportban nagyon változatos. Egyes betegekben klinikailag teljesen tünetmentes vérlemezkeszámeltérések, esetleg enyhe, középsúlyos vérzészavarok alakulnak ki, míg másoknál leukémia jelenik meg. A nagy heterogenitás okát intenzíven kutatják. Kialakulásában valószínűleg a később megjelenő, ún. súlyosbító mutációknak van szerepe. A kórkép háttérében a *RUNX1* nevű vérsajtérést szabályozó faktorban található csíravonalbeli mutációk állnak. Jól látható, hogy ez már a harmadik olyan kórkép, melyet szabályozó gén zavar okoz. Ez nem meglepő, hiszen könnyen elképzelhető, hogy csontvelőnkben, ahol a teljes élet során napi több millió sejt képződik, egy szabályozó molekula kiesése milyen károsodást képes előidézni.

A másik ilyen nagy csoport a telomért érintő kórképek, melyek fiatalkori csontvelőkimerüléssel, illetve számos egyéb klinikai megnyilvánulással járhatnak. A telomérák szerepe a sejtbológia egyik legfrappánsabb jelensé-

csontvelőkimerülés kapcsán ezekben a rendszerekben találunk csíravonalbeli mutációkat, aminek következtében károsodott az aktívan osztódó szövetekben a telomérakat védő mechanizmus. Ezekben a betegekben gyakran a hematológiai megbetegedést megelőzően több fejlődési rendellenesség is felhívhatja a figyelmet a betegségre, azonban az sem ritka, hogy az első tünet a gyermekkori vagy fiatal felnőttkori csontvelőkimerülés. Ilyenkor a vérsajtalakok eltűnnek a perifériáról és a sejtek hiánya számos klinikai tünetet okozhat. A vérképzősejtek azonban folyamatosan túlhaltott állapotban vannak a hiányállapotok miatt, aminek kapcsán tovább sérülhet a géntelenségük.

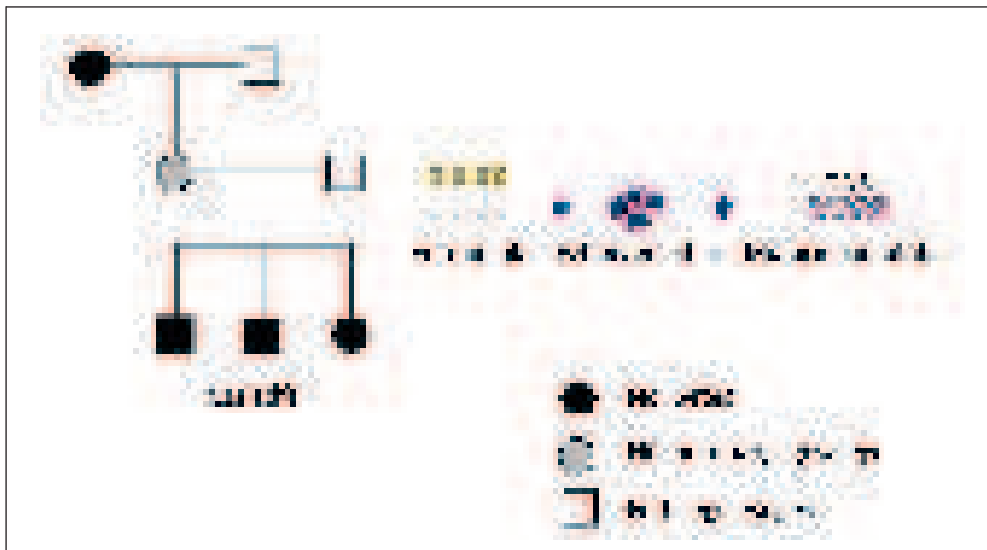
### A familiáris leukémiák kutatása és diagnosztikája Magyarországon

Aki génjeiben hajlamot hordoz a leukémia kialakulására, de a vizsgálat idejében még nem beteg, annál nyomon kell követni a változásokat, mintegy várva a betegség

első jeleinek megjelenésére a gyors beavatkozás érdekében (3. ábra). A hordozó rokonok és érintettek esetében a családtervezés is fontos szempont a továbbiakban. Kutatócsoportunk egyik fő érdeklődési területe az ilyen családok összegyűjtése, és a hajlamító genetikai tényezők feltárása, hozzájárulva ezzel a betegségek biológiájának jobb megértéséhez. A közelmúltban több családot is azonosítottunk, akiknél meghatároztuk a betegség háttérében álló csíravonalbeli mutációkat, egy esetben pedig lehetőségünk volt a család valamennyi tagjában szimultán elvégezni az összes kódoló génszakasz vizsgálatát, hogy jobban megértsük, milyen további genetikai lépések vezettek el a betegség kialakulásához. Munkacsoportunk

ezen felül, hazánkban elsőként, kidolgozott egy diagnosztikus eljárást, amely magában foglalja valamennyi jelenleg ismert csíravonalbeli mutációs célpont vizsgálatát, hozzájárulva ezzel e ritka és különleges betegcsoport pontosabb azonosításához és hatékonyabb kezeléséhez. ◀

*A Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontja (MTA TTK) és a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat (TIT) közös ismeretterjesztő cikkpályázatára beérkezett írás.*



**Familiáris eset kivizsgálásának algoritmus. A családfa felvétele után az érintett egyének vérmintáiból fehérvérszöveteket szeparálunk, ezekből DNS-t izolálunk és meghatározzuk az egyén mutációs státuszát**

nyilvánul meg. Ezek javarészt immunológiai kórképek (hiszen a fehérvérszövetek funkciói károsodnak), közös jellemzőjük pedig a magas hajlam a leukémia kialakulására. A *GATA2* gén mutációjánál a teljes élethossz alatt mintegy 80%-os valószínűséggel alakul ki leukémia, döntően 35 év alatt.

Az leggyakrabban előforduló familiáris leukémia-szindróma, a familiáris vérlemezke funkciózavarok talaján kialakuló mielodiszplázia (a fehérvérszövetek kóros alakú és mennyiségi megjelenése) és akut mieloid leukémia. A klinikai

ge, és szerepük szinte kézenfekvőnek tűnik ezekben a kórképekben. A kromoszómakarok legvégén, mintegy sapkaszzerűen ülnek a telomérregiók, melyek a sejtek biológiai órájaként működnek. Ugyanis minden osztódáskor rövidülnek, és egy kritikus rövidséget elérve, a sejt nem osztódik többet, elhal. Hogy ez ne okozzon gondot az olyan szövetekben, ahol az élet végéig folyamatos osztódásra van szükség (például a csontvelőben), egy finoman szabályozott rendszer visszahívja a kieső szakaszokat. A familiáris