

# Teljesítette e az „-omikai” forradalom az elvárásokat?

Dr. Raskó István

MTA SZBK, Genetikai Intézet Szeged

Az elmúlt tíz évben az „omikai” technológiákra mint csodamódszerekre tekintettek, amik a betegségmegelőzés és kezelés terén forradalmi változásokat hoznak. Azonban ezek a változások elmaradtak, elsősorban azért, mert a betegségek belső komplexitását nem ismertük eléggé és a környezeti tényezők meghatározó szerepének „omikai” megközelítései hiányoztak, illetve nem vettük azokat súlyuknak megfelelően tekintetbe. Nem könnyítették a helyzetet a szakmai és a bulvársajtóban szakemberektől származó bombasztikus bejelentések, betegségek, viselkedések „génjei” felfedezéséről (gondoljunk csak a homoszexualitás génjére a Nature Medicine-ben!). Ezen eredmények nagy része később, mások által megismételhetetlennek bizonyultak.

A valóságban hatalmas fejlődés ment végbe, de a betegségfolyamatok progressziójának megértésében a génszabályozás, kölcsönhatás és funkció dinamikus és időbeli különbségeinek szisztematikus vizsgálatára van szükség. A molekuláris medicinában az utóbbi években négy korszak körvonalazódott. A 80-as években az azonosított géneket betegségdiagnosztikai próbákként alkalmazták, amelyből elsősorban a pre- és posztnatális diagnosztika profitált, főként a monogénes betegségek diagnózisában, a 90-es években a klónozott géneket mint gyárat alkalmazták, biológiailag fontos fehérjék előállítására, majd a 21. század eleje a génterápiától volt hangos, amikor a géneket gyógyszerként kezdték felhasználni, a jelen a posztgenomika korá, az „omikák” világa.

Az omikai technológiák nagy áteresztőképességű vizsgálatokat jelentenek, amelyek képesek organizmusok DNS szekvencia-szintű összehasonlítására (genomika), a génekről átíródó valamennyi RNS mintázatának vizsgálatára (transzkriptomika), a gének funkcionális vizsgálatára (funkcionális genomika), a fehérjemintázatok meghatározására (proteomika), az anyagcseretermékek és lebontási folyamatok résztvevőinek jellemzésére (metabolomika), az egyedi gyógyszerválasz genetikai alapú vizsgálatára (farmakogenomika), a környezet és gének

interakciójából kialakult betegségek patomechanizmusának tanulmányozására (*környezeti genomika*). Az automatizált mérőmódszerekből áradó információhalmazt a *bioinformatika* nagykapacitású hardverű komputerhálózattal kezelni képes. A bioinformatika a komputer eszközök kutatásának, fejlesztésének és felhasználásának kiterjesztése biológiai, orvosi, viselkedési és egészségügyi adatok kezelése céljából, magában foglalva ezen adatok szerzését, tárolását, rendszerezését, archiválását, analízisét, láthatóvá tételét. A célkitűzések: az adatok olyan rendszerezése, amely a felhasználóknak lehetőséget ad a meglévő információk gyors elérésére, új információk bevitelére, a meglévő információk analízisére, végül az adatok értelmezésére, biológiailag releváns módon. A bioinformatika adatforrása a DNS és fehérje szekvenciaadatok, a makromolekula szerkezet, a funkcionális genomikai és a biológiai kölcsönhatások adatai, (mint pl. a metabolikus utak, fehérje-fehérje kölcsönható hálózatok). A bioinformatika leggyakoribb felhasználási területei: a homológiakeresés, új típusú gyógyszerfejlesztés és szélesskálájú adathalászat.

Ma már ismert, hogy az emberi interindividuális variációkban, így az eltérő betegség hajlamban is, a teljes genomot érintően 0,1%-ban előforduló nukleotid szinten jelentkező eltéréseknek van szerepük. Az egyes betegségekre jellemző közös hajlamosító variánsok azonosítása elméletileg úgy lehetséges, ha minden variáns frekvenciáját összehasonlítjuk a betegséget hordozóknál és a nem betegekénél (vagy a variánst hordozóknál és nem hordozóknál meghatározzuk a betegség előfordulási megoszlását). A 2005 októberében lezárult ún. HapMap project (amelynek a célja négy, különböző földrajzi régióból származó populáció 269 egyedében előforduló, egyetlen nukleotidot érintő DNS polimorfizmusok-SNP-meghatározása volt) több mint 1 millió SNP mintázatot katalogizált. A program befejezése egy nagy hatékonyságú, speciális erőgéphez juttatta a molekuláris medicinát. Az SNP-k vizsgálatával már előzőleg megállapítást nyert, hogy a humán genomban ún. haplotípus blokkok találhatóak és egy bizonyos DNS szekvencia tartományban egy SNP variáns megléte, vagy hiánya, információt ad a szomszédos variánsokról is. Ezért ahhoz, hogy meghatározzuk egy SNP mintázat asszociációját egy betegség fenotípussal, vagy egy metabolikus mintázattal, nincs szükség valamennyi SNP meghatározására, hanem csak az adott haplotípus blokkban lévő néhány, kitüntetett SNP azonosítására. Szemben a 90-es években, a mendeli öröklődésű monogénes betegségek diagnózisára alkalmazott RFLP és mikroszatellit analízisek alapján készített genetikai kapcsoltsági térképekkel, újabban a komplex betegségekre hajlamosító

genetikai variánsok azonosítására SNP alapú, teljes genomot érintő asszociációs vizsgálatokat alkalmaznak.

A *proteomika* segítségével mód nyílik a proteinek azonosítására, az esetleges transláció utáni módosulások megállapítására. Ez a fehérjék nagyléptékű, automatizált tanulmányozása, főként biokémiai módszerek és komputertechnológia segítségével. A vizsgálat érinti a sejtek, szervek, vagy a szervezet lehetőleg valamennyi fehérjéjét, azaz a teljes proteómot. Technikai ugrást jelentett a tömegspektrometria (MS) beépítése. További fejlődést jelent két tömegspektrométer soros összekapcsolása (MS/MS), amely nemcsak fehérje fragmentumokat tud vizsgálni, hanem a második MS a fehérje darabok szekvenciáját, aminosav összetételét is megadja. Miután a genom szerkezetének megismerése nem alkalmazható közvetlenül az általa hordozott biológiai aktivitás megismerésére, mivel azt a fehérjék jelenítik meg és nem kapunk információt a fehérjék komplexszé alakulásáról, a fehérje-fehérje kölcsönhatásokról és a fehérjék transláció utáni módosulásairól sem, joggal mondhatjuk, hogy a proteomika, amely mindezekkel a kérdésekkel foglalkozik a genomika utáni korszak egyik legjelentősebb tudományterülete.

A *farmakogenomika* a betegek gyógyítására felhasználandó gyógyszerek dózisének megállapításánál, az alkalmazható gyógyszerkombinációk kiválasztásánál az egyén genetikai jellegzetességeit nagymértékben figyelembe vevő tudományterület. Az egyénre szabott modern orvostudomány egyik alappillére. Az emberek gyógyszerekre adott egyéni érzékenységbeli különbsége nagyszámú gén által szabályozott, komplex tulajdonságnak tekinthető. A különböző gyógyszerekre adott egyéni érzékenységbeli különbségeknek genetikai háttere van. Ennek legegyszerűbb megnyilvánulása a gyógyszermetabolizmusban, lebontásban fő szerepet játszó máj enzimek aktivitásának egyéni eltérései. A genetikai sokféleség alapja olyan haplotípusbeli különbségek, amelyek egyetlen nukleinsav bázis eltérésen alapulnak. Az eltérések a DNS chippekkel/lapkákkal meghatározhatók.

A környezeti hatások közül kiemelkedő jelentőségű a táplálkozási hagyományok és a tápláléklebontás genetikai alapú eltéréseinek hatása a gyakori, komplex betegségek kialakulására. Jelenlegi tudásunk igen korlátozott a táplálék-betegség, a táplálék- gén kölcsönhatásokat illetően, illetve csak limitált stratégiáink vannak a betegségek előrehaladását késleltető táplálkozási ajánlatokra. A táplálkozási környezet és a genetikai folyamatok közötti kapcsolatrendszer *táplálkozási genomikaként* nevezik. Feladata, hogy molekuláris genetikai magyarázatot adjon arra a

kérdésre, hogy a gyakori táplálékalkotók miképpen változtatják meg az egyén genetikai mintázatának kifejeződését. A terület alapvető koncepciója, hogy az egészséges fenotípusnak a krónikus betegségekre jellemző fenotípusba történő átalakulásához a génkifejeződés megváltozásán, illetve a táplálkozással szabályozott fehérjék, enzimek aktivitásváltozásain át vezet az út, és a táplálékalkotók direkt, vagy indirekt módon szabályozzák a genomikus információt.

A genomika és a táplálkozási környezet összekapcsolása a betegség-folyamatok megértésében az alábbi öt elven alapul:

- a táplálékalkotók indirekt, vagy direkt módon hatnak a genomra, a génkifejeződés ill. szerkezet megváltoztatásával.
- számos betegség esetén a diéta súlyos rizikófaktor lehet.
- néhány, a táplálkozással szabályozott gén (és azok, normális, gyakori variánsai) hajlamosító génként szereppel bír a krónikus betegségek iniciációjában, progressziójában, súlyosságában.
- az a mérték, amellyel a táplálkozás befolyásolja az egészséges és beteg állapot közötti egyensúlyt az egyén genetikai mintázatától függ, és végül
- a táplálékigényen, a nutricionális státuszon és a genotípuson alapuló diétás intervenció felhasználható a komplex betegségek megelőzésére, enyhítésére, vagy gyógyítására.

A szekvenciákból azonosított gének *in vivo*, funkcionális jellemzéséhez szükség van modell szervezetekre (*Drosophila*, *Arabidopsis*, különböző, tenyésztett állatok, sejtek). Ezek génjei kifejeződésének *in vitro* megváltoztatásával következtethetünk a gének funkciójára, felhasználhatjuk az egyes gének szekvenciahomológiáját a magasabbrendű génműködés szabályozási útvonalai megértésében. Az állatmodellek vezettek el a komplex betegségekre hajlamosító gének egy részének azonosításához. Humán vonatkozásban ugyanis nem, vagy csak igen szerencsés esetekben alkalmazható a genetikában rutinszerűen használt nagy pedigrek kapcsoltsági vizsgálata, amely segítségével a betegségekben szerepet játszó kromoszómális régiók azonosíthatóak lennének.

Az *omikai* adathalmazok egymástól látszólag független hálózatokat, különböző molekuláris rendszer- atlaszokat adnak, amelyek logikai összekapcsolása, az adatok integrált analízise egy új megközelítésben, a *rendszer alapú biológiában* történik. A celluláris- és betegségfolyamatok nagy mennyiségű heterogén adatot involválnak. Ez szükségessé teszi az analitikai platform variációk, biostatistika, bioinformatika, adatintegráció, computer biológia és modell alkotó protokollok alkalmazását. A

komplex betegségek esetében világos, hogy ilyen típusú megközelítésre van szükség a klinikai, genetikai, viselkedésbiológiai és környezeti molekuláris fenotípus információk összekapcsolására. Ezzel lehetőség nyílik a betegség-okok, -iniciációk diagnózisában használható olyan biomárcerek azonosítására, amelyek új terápiás eljárások bevezetését eredményezik.

Az *omikai* forradalom még mindig a kutató laboratóriumokban zajlik, kevés az a konkrét eredmény, amely a betegágnál is hasznosul. Az orvostársadalom és a közvélemény joggal várja a kutatás -gyakorlat transzláció felgyorsítását.

### ***Kiegészítő irodalom***

A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299.

Boright AP, Kere J, Scherer, W. Genomics in pediatric research *Ped. Res.* 2003 53:4

Bottinger, E.P. Foundations, promises and uncertainties of personalized medicine *MS J. of Medicine* 2007, 74:15

Kitano H. Systems biology: a brief overview. 2002 *Science* 295:1662

Leeder JS Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatrics and beyond. *Drug Discov. Today* 2004, 9: 567.

Marsh S, Mcleod HL. Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. *Hum.Mol.Gen.* 2006,15 R89

Moore CA, Khoury MJB, Bradley LA From genetics to genomics: using gene-based medicine to prevent disease and promote health in children. *Semin Perinatol* 2005, 29: 135.

Nicholson, J.K. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology *Mol. Systems Biol.* 2006, 1

Rahim NG, Harismendy O, Topol EJ, Frazer KA. Genetic determinants of phenotypic diversity in humans. *Genom Biol.* 2008, 9:215

Rual JF, Hill, DE, Vidal M. ORFeome projects: gateway between genomics and omics *Curr Op.Chem. Biol.* 2004, 8:20

Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA és mtsai Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet* 2005; 37: 727.