

Gasztroenterológiai genetikai vizsgálatok: hogyan tovább a pozitív lelet ismeretében?



Lakatos Péter László

A különböző betegségek patogenezisében genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Ezek súlya egy adott betegségben változó, de ismereteink mélysége is változik. A genetika ma nem elsősorban a mendeli genetikát jelenti (bár annak értéke ma sem vitatható), hanem elsősorban a molekuláris genetikát, amelynek robbanásszerű fejlődése már eddig is sok betegségről alkotott képünket átalakította, és várható, hogy a közeljövőben egyre inkább napi, klinikai gyakorlati jelentősége is lesz. A betegségek genetikai megismerése részben epidemiológiai vizsgálatokat, családfavizsgálatokat jelent, részben molekuláris genetikai kutatást, a genom minél alaposabb megismerését. Az emberi genom szekvenciájának „térképszerű” megismerése (human genom organisation: HUGO) a kutatások jelentős felgyorsulásához vezetett.

A kérdés, hogy egy pozitív „laboratóriumi” lelet milyen mértékben befolyásolja a klinikai diagnosztikát vagy a döntéshozatalt a gasztroenterológia területén, csak számos limitáló tényező figyelembevételével válaszolható meg, amit az alábbi példákon keresztül szeretnék bemutatni.

A betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai ok lehet egyetlen génhez kötött (monogénes, ezek öröklődése a mendeli szabályok szerinti autoszomális domináns vagy recesszív, vagy nemhez kötött), illetve poligénes. A betegségek többsége természetesen ez utóbbi csoportba tartozik, és még a monogénes betegségek esetén is számos különböző mutáció lehetséges; így például a Wilson-betegség vagy a familiáris adenomatosus polyposis esetén is az adott gén több száz különböző mutációját írták le. Szerencsés esetben létezik egy – legalábbis az adott földrajzi területre – jellemző mutáció. A Wilson-betegség esetén ez a helyzet. Az ATP7B réztranszporter génjének ugyan több mint 250 mutációja ismert, de Közép-Európában, és így Magyarországon is, a H1069Q-mutáció a betegek 70-80%-ában mutatható ki, míg az összes többi előfordulása igen ritka. A mutáció tesztelése így egy viszonylag egyszerű laboratóriumi vizsgálattal, a PCR-

RFLP (polimeráz láncreakció, restriction fragment length polymorphism) módszerével lehetséges, ami lehetővé teszi a teszt diagnosztikus alkalmazását.

A másik példa, a familiáris adenomatosus polyposis esetében már korántsem ennyire egyértelmű a helyzet. Nem létezik „jellegzetes” mutáció, a leggyakoribbnak leírt deletio [5bp-s (AAAAG) az 1061-es és 1309-es pozícióban] is csupán a betegek 5-10%-ában mutatható ki. A mutációk befolyásolhatják a betegség klinikai megjelenését is, szűrési, gondozási, prognosztikus jelentőségük lehet: például a 1250–1330. kodon közötti mutáció esetén a legsúlyosabb a betegség, nagyon sok a polip, korai a malignizálódás, míg az 5' végen az 1517-es kodontól proximalisan, illetve a 3' végen az 1900-as kodontól distalisan jelentkező mutáció „attenuált” familiáris adenomatosus polyposisra predesztinál. Diagnosztikus tesztként csak a teljes gén vizsgálata jön szóba, ami a továbbra is igen drága szekvenálással végezhető el. A fentiek jelentőségét még inkább fokozza, hogy az indexeszemélyben kimutatott *germline* mutációt a családtagokban is tesztelni kell. A pozitív leletnek ugyanis szűrési és terápiás következménye is van. A helyzet azonban általában még monogénes betegségek esetén sem egyszerű, mivel bizonyos DNS-eltérések a normális variáns részét képezik (polimorfizmus), és a határ nem éles a variáns és a genetikai mutáció között. Így sokszor igen nehéz azt eldönteni, hogy egy eddig nem ismert ritka variáns – aminek funkcionális következményét nem vizsgálták vagy nem sikerült kimutatni – mutációnak vagy „csak” polimorfizmusnak tekintendő valójában. Erre jó példa a haemochromatosis, ami ugyan nem monogénes betegség, de a klasszikus esetek 80-90%-át a HFE gén mutációjával hozzák kapcsolatba. A két gyakori polimorf/mutációs hely a C282Y és a hasonló, de enyhébb funkcionális következményekkel járó H63D. Később kiderült, hogy a klasszikus HFE-mutációk penetranciája körülbelül 1%, kisebb, mint azt korábban gondolták: *Beutler* és munkatársai vizsgálatukban 41 038 egyén közül 152 C282Y-homozigótát azonosítottak, és bár közöttük az anamnézisben gyakoribb volt a májbetegség, a

haemochromatosis diagnózisa mindössze egy esetben volt felállítható. Igaz ugyan, hogy ennél sokkal gyakrabban találtak kóros biokémiai értékeket (transzferinszaturáció, ferritin: 20-40%, májfunkciós paraméterek: 7-10%).

A betegségek többsége azonban poligénes, azaz a különböző rizikófaktorok és védőhatású génvariációk a környezeti hatásokkal együtt járulnak hozzá a betegség kialakulásához és határozzák meg a klinikai fenotípust. Így például mai elképzelésünk alapján a gyulladáshoz és határozzák meg a klinikai fenotípust. Így például mai elképzelésünk alapján a gyulladáshoz és határozzák meg a klinikai fenotípust. Így például mai elképzelésünk alapján a gyulladáshoz és határozzák meg a klinikai fenotípust. Így például mai elképzelésünk alapján a gyulladáshoz és határozzák meg a klinikai fenotípust.

Mindenképpen meg kell említenünk, hogy molekuláris genetikai szempontból a daganatok döntő többsége is poligénes betegség. Kialakulásukban bizonyos mértékben az öröklött, nagyobb részben azonban a szerzett DNS-mutációk játszanak szerepet. A definitív tumor kialakulásához általában három-négy mutáció szükséges. A mutációk – túlélés esetén – a sejtek számára proliferációs előnyt jelentenek. A DNS-mutációk fölött egy állandó, ellenőrző, reparációs mechanizmus öröklik. Amennyiben ez a hibákat nem tudja korrigálni, programozott sejt-halált (apoptózist) indukál. A tumorigenezis-modellek éppen a normális sejt tumoros transzformációjának egymást követő genetikai és morfológiai lépéseit próbálják megmagyarázni. Az újabb kutatások alapján ma már tudjuk, hogy nincsen egy közös út, a genetikai sérülések különböző mechanizmusok útján (például mikroszatellita-instabilitás, kromoszomális instabilitás, DNS-metiláció) vezetnek végül a rák kialakulásához. Fontos továbbá, hogy a különböző utak adott esetben együtt is jelen lehetnek, azaz a rákok többsége genetikailag is heterogén. Még izgalmasabb kérdés, hogy bizonyos genetikai eltérések benignus betegségekben is kimutathatók, így ezek interpretációja igen nagy körültekintést igényel.

Példaként a colorectalis carcinoma esetét hozhatnánk fel. A colorectalis rák genetikájának a vizsgálata a gastrointestinalis kutatások egyik sikertörténete. Ennek oka részben az, hogy a családi öröklődést mutató ráktípusok viszonylag nagy számban fordulnak elő, másrészt a premalignus polipok és adenomák gyakori-

ak, könnyen azonosíthatók és hozzáférhetőek. Az 1990-es években a jól ismert adenoma–carcinoma szekvenciaátalakulásért felelős genetikai eltérések egymás után váltak ismertté. A carcinogenesis azonban itt is különböző utakon jöhet létre. A lehetséges mechanizmusok: a *kromoszomális instabilitás*, amelynek jellegzetes génei az APC (adenomatosis polyposis coli), a K-ras p53, a DCC (deletion in colorectal cancer), a *mikroszatellita-instabilitás* (mismatch repair gének hibája) és részben ezekkel összefüggően a *DNS-metiláció* megváltozása. Kiderült azonban az is, hogy ebben az esetben sincsenek *sine qua non* mutációk, a szikron laesiókban is különbözőek lehetnek a genetikai hibák.

A klinikai gyakorlat szempontjából fontos kérdés tehát, hogy valamelyik gén vagy génkombináció vizsgálata segítheti-e a diagnózist vagy a terápiás döntéshozatalt a poligénes betegségekben? A válasz: talán, a limitáló tényezők figyelembevételével. Mit jelent ez? Elsősorban azt, hogy a génmutáció-variáns kimutatása a betegség fennállását nem bizonyítja, illetve hiánya nem zárja ki, tehát csak a klinikai és laboratóriumi adatok egyike. Pozitivitás esetén a diagnózist megerősítheti, prognosztikus szerepe általában szintén csekély. Családtagok rizikójának a vizsgálatára nem használható, mert a pozitív lelet klinikai jelentősége – szemben bizonyos monogénes betegségekkel – nem tisztázott.

Érdeemes szólni a genetikai tanácsadás és tesztelés fogadtatásáról és lelki hatásairól is, hiszen az érintett családokban ez szó szerint életbe vágó kérdés. Irodalmi adatok szerint például a hereditér non-polyposis szindrómás családokban a genetikai vizsgálatok a klinikai diagnózist lényegesen nem segítették elő, a beteg tudomására jutott génmutáció azonban gyakran okozott pszichés terhelést. Az egyéni és társadalmi következményeket nem vizsgálták, ezt még felbecsülni sem könnyű. Ennek alapvetően az sem mond ellent, hogy bizonyos betegségek, például a Wilson-betegség és a familiáris adenomatosis polyposis esetén a tünetmentes családtagok korai szűrése, azonosítása és kezelése életmentő lehet. Nem tisztázott azonban, hogy milyen életkorban célszerű vagy javasolható a genetikai vizsgálat elvégzése. A kérdés persze minden vizsgálat során felmerül: meddig szabad elmenni rutinszerűen a valós vagy vélt kapcsolatokról az igazságot feltáró genetikai tesztelésben, és a kapott információ értéke arányban áll-e esetleges következményeivel?

Poligénes betegségeknek a génmutáció-variáns kimutatása nem bizonyítja, illetve hiánya nem zárja ki a betegség fennállását.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Folhoffer A, Ferenci P, Csak T, et al. Novel mutations of ATP7B gene among 109 Hungarian patients with Wilson disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:105-11.
2. Szalay F. Wilson betegség. *Orv Hetil* 2003;144:2451-8.
3. Lakatos PL, Lakatos L. A gyulladáshoz és határozzák meg a klinikai fenotípust. *LAM* 2006;16:121-9.
4. Lakatos PL, Lakatos L. A hereditér és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban – I. *Orv Hetil* 2006;147:363-9.
5. Lakatos PL, Lakatos L. A hereditér és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban – II. *Orv Hetil* 2006;147:449-56.
6. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845 G-A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
7. Keller M, Jost R, Kadmon M, et al. Acceptance of and attitude toward genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A Comparison of Participants and Nonparticipants in Genetic Counseling. *Dis Colon Rectum* 2004;47:153-62.