



Stephen Hawking fizikus, aki betegsége ellenére is kiemelkedő tudományos eredményekkel büszkélkedhet

**Az elmúlt két évtizedben a molekuláris biológia és a genetika egyik legfontosabb célkitűzése az emberi génállomány feltérképezése volt, melynek megvalósítása mind a tudományos felfedezések területén, mind az alkalmazott technológiák területén hatalmas fejlődést eredményezett. Ezen felfedezések eredményeként az emberi örökítőanyag feltérképezése mellett számos olyan genetikai variációt is azonosítottak, melyek hozzájárulnak a ritka, genetikailag meghatározott neurológiai kórképek kialakulásához. Ilyen neurogenetikai kórkép az amiotrófiás laterális szklerózis (ALS), mely a mozgató funkciókat ellátó idegsejtek (motoneuronok) pusztulását eredményezve bénulással, illetve korai elhalálással járó megbetegedés.**

## MI ÁLL HAWKING BETEGSÉGÉNEK HÁTTÉRÉBEN?

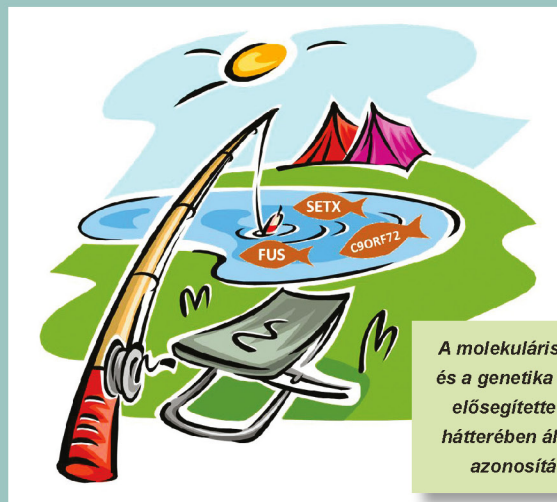
**A**z ALS-betegség elnevezése a kialakuló tünetekre utal, mivel az „amiotrófiás” szó a kialakuló izomsorvadásra, izombénulásra, míg a „laterális szklerózis” elnevezés a gerincvelőben bekövetkező idegsejtpusztulásra utal. Az ALS-betegséget Amerikában Lou Gehrig-betegségként is emlegetik, így tisztelegve a híres baseballjátékos, Henry Louis Gehrig (1903–1941) előtt, akinek a sportkarrierjének végét jelentette a betegség kialakulása.

Lou Gehrig mellett más tehetségeket, kiemelkedő szellemiségeket is utolért a betegség, úgy mint a világhírű angol Stephen Hawking fizikust, aki olyan ér-

dekes témákat kutat, mint az ősröbbités, a fekete lyukak vagy a relativitáselmélet. A híres, ALS-ben szenvedő

betegek között van az amerikai Jacob Javist politikus, az osztrák Hans Keller zenész és író, a holland Fokko du Cloux matematikus, az amerikai Dieter Dengler pilóta, az angol Don Revie labdarúgó játékos, az angol Davin Niven színész és Mao Ce-tung, Kína egykori vezetője.

Az ALS-betegség gyakorisága az évente előforduló új esetek száma alapján (incidencia) 2 eset / 100000 lakos. A férfiakat gyakrabban érinti, a férfiónő arány a betegségben 3:2. Az ALS elsősorban felnőttkorban alakul ki – leggyakrabban 55 és 65 év között – de ismertek fiatalabb korú, 25 éves kor alatti bete-



A molekuláris biológia és a genetika fejlődése elősegítette az ALS háttérében álló gének azonosítását is



gek is. Jelen ismereteink szerint az ALS-betegség esetében a betegség romlása (progresszió) lassítható, de teljes mértékben nem gyógyítható.

Az elmúlt években lezajlott intenzív genetikai és molekuláris biológiai kutatások eredményeként az ALS-betegség esetében ma már mintegy 20 olyan humán gén ismert, melyek mutációi felelősek a betegség kialakulásáért. A betegség leggyakrabban autoszómális domináns, ritkábban autoszómális recesszív öröklődésmentet mutat. Magyarországon mindeddig az érintett betegek és családjaik számára genetikai vizsgálat és a betegség kialakulásáért felelős oki eltérés, azaz a hibás gén és annak mutációjának azonosítására nem volt lehetőség.

A következőkben a három, napjainkban legintenzívebben kutatott és a betegség három klinikailag jól elkülöníthető formájáért felelős génekről írunk részletesebben. A *senataxin* (*SETX*) gén az egyik ilyen vizsgált gén, melyről átíródó fehérje DNS/RNS-helikáz aktivitással rendelkezik és a DNS hibáinak javításában, illetve RNS-szintézisben játszik szerepet. A *SETX* génnek mintegy 25 különböző mutációja ismert, amelyek kapcsolatba hozhatóak az ALS-betegséggel. Ezen mutációk többsége a génen mindössze egy bázist (nukleotidot) érint és aminosavcserejét eredményez a génről átíródó *SETX*-fehérjében. Az így kialakuló hibás fehérjének megváltozik a térbeli elhelyezkedése elvesztve így hibajavító funkcióját és vélhetően így okozza az ALS-betegség kialakulását. A *SETX*-gén mutációi az ALS-betegség autoszómális dominánsan öröklődő formáját eredményezik. A *SETX*-gén hibás működése elsősorban a fiatalabb életkorban kialakuló ALS-betegségért felelős, mely az izmok lassú bénulásával és a betegség folyamatos, de lassú előrehaladásával jár.

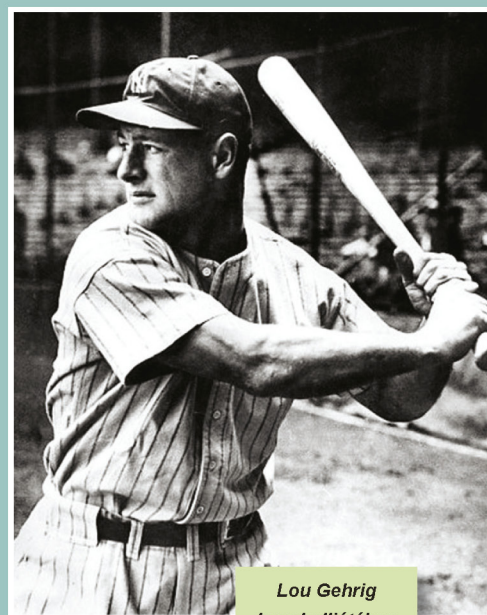
A *fused in sarcoma* (*FUS*) gén és a róla átíródó fehérje a DNS meghatározott szakaszainak átíródást szabályozza, részt vesz a DNS hibáinak javításában és az RNS-ek transzportjának szabályozásában. A *FUS*-génnek mintegy 50 különböző ALS-betegséget okozó mutációja ismert. A mutációk többsé-

ge a gén utolsó két kódoló szakaszában (exon 14 és 15) mutat halmozódást és a keletkező *FUS*-fehérje utolsó 17 aminosavát érintik. A leggyakoribb mutáció a *FUS*-fehérje 521-es aminosavát érintő csere, amely az eredetileg kódolt arginin aminosavnak ciszteinre történő cseréjét eredményezi. A *FUS*-gén mutációi az ALS-betegség autoszómális dominánsan öröklődő formáját eredményezik. Az így kialakuló hibás fehérjének a DNS kötőhelye sérül, elveszti a DNS átíródását szabályozó funkcióját és sérül a szerepe a DNS hibajavításban, feltehetően ilyen módon alakítja ki az ALS-betegséget. A *FUS*-gén hibás működése elsősorban a későbbi életkorban kialakuló ALS-betegségért felelős, melynél kezdetben elsősorban a karok izmai érintettek. A *FUS*-gén mutációi által okozott ALS-betegség az izmok gyors bénulásával, a beteg állapotának gyors romlásával jár, és az első tünetek megjelenéséhez képest akár két éven belül halálhoz vezethet.

A harmadik intenzíven vizsgált gén, a *chromosome 9 open reading frame 72* (*C9ORF72*) gén, melyről átíródó fehérjék membrántranszport folyamatokban játszanak szerepet, befolyásolva ezzel az idegsejtek túlélését vagy pusztulását. A *C9ORF72*-génnek mindeddig egy betegséget okozó variánsa ismert az irodalomból: a gén nem kódoló szakaszán ismert egy GGGGCC ismétlődés, mely az egészséges egyéneknél általában 23-szor vagy alacsonyabb számban ismétlődik, míg az ALS-betegségben szenvedő betegekben ezen GGGGCC-szakasz ismétlődéseinek a száma akár az 1600-at is elérheti. A *C9ORF72*-génről átíródó, kórosan magas számú ismétlődést tartalmazó RNS-ekről feltételezik, hogy mérgezőek (toxikusak) a sejtek számára, másrészt a kóros fehérjék túlzott vagy éppen csökkent működésük révén járulnak hozzá az ALS-betegség kialakulásához. A pontos kóros folyamat mindeddig tisztázatlan. A GGGGCC-szakasz kórosan magas ismétlődése az ALS betegség egy jellegzetes formáját eredményezi, melyben az izombénulás mellett a szellemi képességek hanyatlása (demencia) is kialakul az érintett betegekben. A *C9ORF72*-gén mutációja által okoz-

ott ALS-betegség általában korai életkorban alakul ki, és a betegség gyors lefolyásával jár.

A genetika fejlődésével a ritka neurogenetikai betegségek, mint az ALS-betegség, megismerése és a háttérben álló kóros eltérések azonosítása is lehetővé válik. Ma már Magyarországon a betegség kialakulásáért felelős gének közül a fent ismertetett *FUS*, *SETX* és a *C9ORF72*-génnek vizsgálatára van lehetőség. Mint fentebb már hangsúlyoztuk, az ALS-betegség nagyon ritka. A kialakuló



Lou Gehrig  
baseballjátékos

súlyos tünetek és korai elhalálozás veszélye miatt azonban a betegek és családtagjaik genetikai vizsgálata óriási jelentőséggel bír, mivel a kóros eltérés (mutáció) azonosítása lehetőséget nyújt a családtervezés segítésére. A későbbiekben – reményeink szerint – a kóros eltérések azonosítása hozzájárulhat új oki terápiás eljárások kifejlesztéséhez is.

TÖRÖK DÓRA  
NAGY NIKOLETTA

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.