

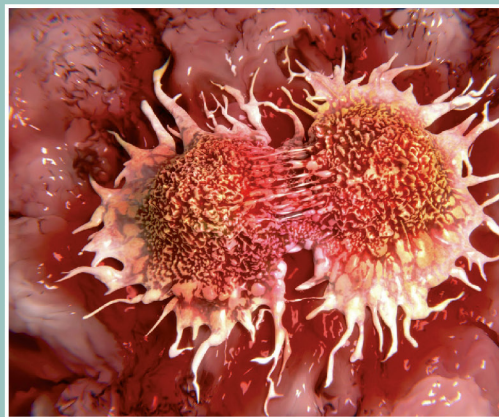
TUMORSEJTEK SZELEKCIÓJA

A modern orvostudomány történetének egyik legnagyobb kihívása a rák „ellenszerének” megtalálása. Korunk gyógyszeripara a népbetegségek hatékony kezelésére rendezkedett be, és ebben rendkívüli sikereket ért el a múlt század folyamán, a rák azonban önmagában csupán gyűjtőfogalom, nem pedig konkrét betegség – számtalan különböző daganattípus létezik, melyek genetikai háttere egyedi, eltérő, ennek megfelelően egyedi kezelésekkal gyógyíthatók csak sikeresen.

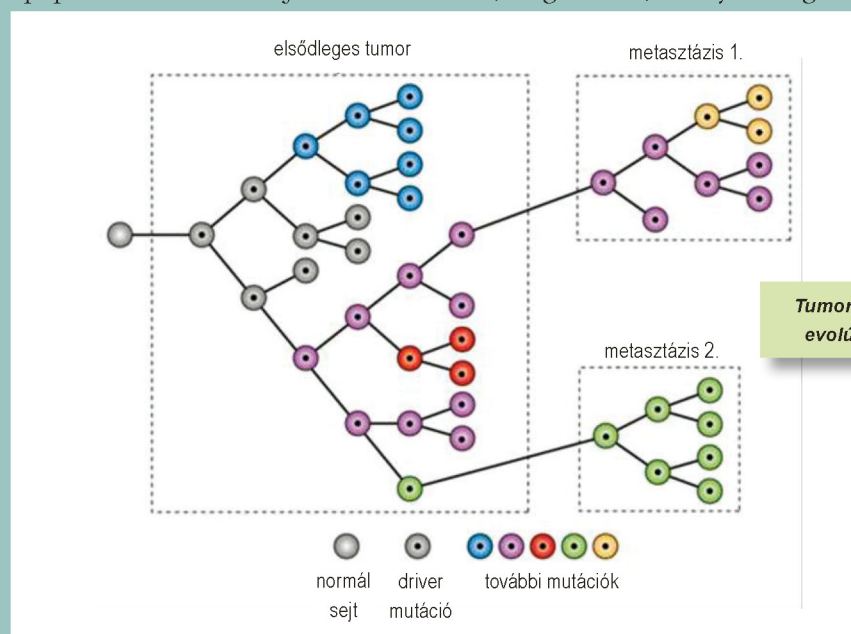
A daganatos betegségek megjelenési formái, típusai és lefolyásuk is rendkívüli változatosságot mutatnak, a megbetegedések genetikai és epigenetikai okai pedig még ennél is sokrétűbbek. A kevés közös tulajdonság egyike az, hogy a daganatok mindig saját testi sejtjeinkből alakulnak ki. Ehhez olyan mutációknak kell keletkezniük, amelyek öröklődve fennmaradnak az utódsejtben, és azokban valamilyen szelekciós előnyt biztosítanak, például a programozott sejthalál gátlásával vagy a proliferáció serkentésével. A kialakuló tumorokban a kontakt gátlás hiánya és a gátolt apoptózis miatt a sejteknek az

egészségestől merőben eltérő szöveti környezetben kell megküzdeniük a helyért, az oxigén- és tápanyagellátásért. Szomatikus evolúció zajlik, amelynek során azon sejtek fognak túlsúlyba kerülni, amelyek a legkedvezőbb túlélést, fitnesszt mutatják az adott daganat mikrokörnyezetében.

A sejtjeinkben előforduló számtalan mutációt a fenti elv alapján két nagy csoportra lehet osztani: azokat, amelyek szelekciós előnyt biztosítanak a rákos szövetben, driver mutációknak nevezzük, míg azokat, amelyek megléte



a tumor szempontjából nem jár következményekkel, passenger mutációknak – ezek száma általában jóval nagyobb, így megnehezítik a driverek azonosítását. A tumorokat alkotó sejtek genetikai állománya ezért heterogén, időben előrehaladva pedig nagyban változik. Nem gyakori, azonban előfordulhat, hogy egy adott mutáció a tumorevolúció korai szakaszában nélkülözhetetlen a daganat kialakulásához, fejlődéséhez, később azonban elveszítheti driver szerepét, ezért kései stádiumban, illetve áttétekben már nem azonosítható. További problémát jelent, hogy a különböző terápiák növelhetik a szöveten belüli szelekciót – a kezelés hatására a gyengébb, kevésbé ellenálló tumorsejtek pusztulnak el, míg a „fittek” túlélve áttéteket képezhetnek; ezek az áttétek pedig már jobban ellenállnak az ismételt

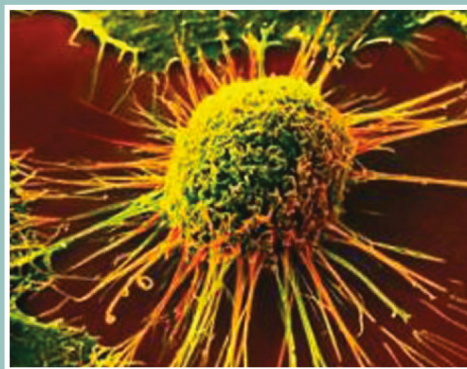


**Tumorsejt-
evolúció**



kezelésnek – hasonlóan ahhoz, ahogy egy-egy növényvédő szer következetes és állandó használata pusztán az ellenállóbb kártevők térhódítását okozza.

A rák kialakulásáért felelős mutációk – és ezzel gének – azonosítását tehát nehezíti a daganatok sokfélesége szövet, DNS-állomány, sőt epigenetikai mintázat szerint, valamint az adott daganat stádiuma és az alkalmazott kezelés. A driver mutációk azonosításá-



hoz minden daganattípusnál nagy mintaszámra van szükség, lehetőleg eltérő stádiumokból, valamint a mutációk átfogó, technikailag egységes detektálására. Az elmúlt években a nagy áteresztőképességű DNS-szekvenáló módszerek elter-

jedése ebben nagy segítséget nyújtott, azonban ezek a költségek drámai csökkenése mellett is csak korlátozottan használhatók nagy mennyiségű minta esetén. Több ezer beteg vizsgálatához ezeket a nagy érzékenységu módszereket érdemes a konvencionális PCR és microarray alapú genetikai tesztekkel kombinálni, illetve olyan célzott régiókra szűkíteni a keresést, amelyek korábbi felmérések alapján nagy eséllyel tartalmaznak driver mutációkat. Ezzel a megközelítéssel a kellő pontosság és a megfelelően nagy mintaszám már biztosítható, azonban a teljes génállományt átfogó, széles körű vizsgálatok száma továbbra is alacsony a költségek és az adatfeldolgozási nehézségek miatt.

Egyes ráktípusokban már ismertek kulcsfontosságú drive-erek, az imatinibtirozin-kináz inhibitor például krónikus mieloid leukémiában a BCR-ABL fúziós terméket célozza jó terápiás hatásokkal, a gefitinib EGFR-gátló (epidermális növekedési faktor receptor) pedig tüdőrák esetén lehet hatásos. Sajnos azonban a rák sokféleségehez képest elenyészően kevés azon esetek száma, ahol már ismertek a fontos mutációk,

azok fehérjeszintű hatása és az annak megfelelő gyógyszer is. A legújabb vizsgálatok egy-egy vesetumorban 2-15 jól elkülöníthető daganatos sejtpopulációt fedeztek fel, míg a belőlük keletkező áttétekben már 70%-ban eltérő genetikai variációk fordultak elő, mindez egy-egy beteg szervezetén belül. A különféle szomatikus mutációk azonosítását a nagy áteresztőképességű módszerek esetén főképp a PCR-amplifikációs lépésekben adódó hibák, a GC-tartalom befolyásoló hatása, valamint a repetitív genomi régiókban jelentkező térképezési hibák nehezítik, amelyek fals

pozitív- és negatív eredményeket is adhatnak. Emellett gyakran nem áll rendelkezésre becslés a minta tisztaságáról, tehát hogy a DNS-tisztítás során a mintában milyen volt az egészséges és tumoros sejtek aránya – ez nagyban befolyásolja a detektálható genetikai variancia arányát. A genetikai térképezést nehezíti, hogy a legtöbb tumorsejt aneuploid, tehát nem a várt mértékű jelet kapjuk bizonyos genomi szakaszról, valamint a rövidebb deléciók, mismatchek mellett fontos a nagyobb méretű kromoszomális átrendeződések, a strukturális variánsok szerepe is, amelyek felderítése csak különböző szekvenálási technikák kombinációjával lehetséges, ami ismét növeli a költségeket.

Jelenleg nincs elfogadott, egységes elemzési eljárás a tumoros minták genetikai varianciájának értékelésére – ebben várhatóan segíteni fog, ha a különböző, jelenleg rohamosan és eltérő ágakon fejlődő szekvenálási technikák között hosszú távon konszenzus alakul ki, valamint a technikai akadályok leküzdésével átkerül a hangsúly az adatok elkészített ütemű felhalmozásáról a szisztematikus feldolgozás és az összefüggések alaposabb megértése felé.

OLÁH PÉTER