

TÍZ ÉVE ISMERJÜK AZ EMBERI GENOMOT

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja
venetpal@brc.hu

Nos, nem egészen pontosan tíz éve: 2000. június 26-án történt meg az az egész világsajtót bejáró bejelentés, hogy sikerrel befejeződött a Humán Genom Program nevű gigantikus tudományos vállalkozás, amelynek az volt a célja, hogy megismerje az emberi DNS 3,2 milliárd „betűjének” (azaz korrekt terminológiával „nukleotidjának”) sorrendjét, vagyis az öröklési állomány teljes információ-tartalmát. A bejelentés kissé korai volt, mert tudományos közlemény formájában csak 2001 januárjában (Venter et al. 2001) és februárjában (International Human Genome Consortium, 2001) jelentek meg az eredmények a *Nature*-ben, illetve a *Science*-ben. Ezért szentelt most, 2011 január-februárjában mindkét folyóirat számos értékelő cikket a tízéves évfordulónak (Green – Guyer 2011, Jasny – Zahn 2011, Lander 2011, Mardis 2011). Valójában azonban még a két 2001-es közlemény is csak megközelítette a végső sorrendet, amelynek közlésére csak 2004-ben került sor (International Human Genome consortium, 2004). Ennek ellenére talán indokolt, hogy most tekintsem át az elmúlt tíz év néhány tanulságát, elsősorban a nem szakember magyar olvasó számára.

Úgy vélem ezt az értékelést célszerű négy szempont szerint megejteni.

- Mi történt a technológia (azaz a DNS-nukleotidsorrend megfejtésének módszere, szakzsargonban *szekvenálás*) területén?
- Mit jelentett a humán genom megismerése a biológiai alapkutatás számára?
- Mit jelentett az emberre vonatkozó ismereteink számára?
- Mit jelentett az orvoslás, a gyógyítás számára?

Mielőtt részletesen tárgyalnám ezt a négy kérdést, előrebocsátanám, hogy míg az első pontban a haladás sebessége minden képzeletet felülmúlt, a negyedik – feltehetően a legszélesebb érdeklődést kiváltó – kérdésben a várakozáshoz képest elmaradtak az eredmények. Ez annyiban nem is meglepő, hogy jelentős tudományos felfedezések bejelentésekor a kutatók (elsősorban a sajtó sürgetésének engedve) mindig hajlamosak a gyakorlati perspektívák és remények eltúlzására, amit azután átvesz a politika (Clinton: „A legfontosabb, legcsodálatosabb térkép, amelyet az emberiség valaha produkált” Blair: „Olyan áttörés, amely az emberiséget egy új korszakba viszi”). Ez a túlzott és ezért szükségszerűen csalódást okozó várakozás elég nyilvánvalóan bebizonyosodott ebben az esetben is, bár persze azért az orvosi alkalmazás területén is beszélhetünk jelentős sikerekről.

1978	Sanger csapata az első vírus DNS-nél	500 nt/kutató/év
1990	A legjobb szekvenálók a HGP kezdetén	20 000 nt/kutató/év
1986	Az első automata szekvenáló készülék	250 nt/nap
2000	Venter cége (Celera)	1000 nt/sec
2003	Automaták a HGP végén	1 500 000 nt/nap
2009	454 Life Sciences	25 millió nt/4 óra
2009	Solexa	1 milliárd nt/2 nap
2011	Pacific Biosciences (1 DNS molekula)	3 milliárd nt/30 perc

1. táblázat • A szekvenálás sebessége

1. A technológia

Ami a technológiát illeti, érdemes visszatérnünk egy régebbi időpontra, a Humán Genom Program indulására (1990. október 1.). A program tervezői akkor egy részletes, nyolc fő fejezetből álló munkatervet dolgoztak ki. Ennek egyik pontja az volt, hogy gyökeresen új szekvenálási metodikát kell találni, mert a rendelkezésre álló (a Nobel-díjas Fred Sanger által a hetvenes években kidolgozott [Sanger et al., 1977]) módszer túlságosan lassú és költséges. Amikor öt év eltelte után mérleget vontak a program haladásáról, kiderült, hogy míg hét fő program-pontban teljesültek, sőt túlteljesültek a tervek, egyben nem. Új szekvenálási módszert ugyanis nem sikerült felfedezni. Ez a helyzet később sem változott, a Sanger-módszer ugyan tökéletesedett és finomodott, de alapjában véve ugyanazt a technológiát használták a program befejezéséig. A 21. század azonban meghozta a fordulatot. Sikertült alapvetően új elveken alapuló szekvenálási módszereket és azok megvalósítására alkalmas automata készülékeket kifejleszteni; ezek 2005 óta jelen vannak a világpiacon. Noha ezek az eszközök igen drágák, a teljesítőképességük olyan óriási, hogy nagyságrendekkel olcsóbbá és gyorsabbá tették a szekvenálást (Mardis, 2011). Ezt a tényit illusztrálja a következő két táblázat.

Ennek a hihetetlen hatékonyságjavulásnak köszönhető, hogy szemben a HGP (Humán Genom Program) közel hárommilliárd dolláros összköltségével, ma egy teljes egyedi emberi DNS-szekvencia meghatározásának költsége 10 000 \$ nagyságrendű, és valószínűleg egy-két éven belül elérhető az 1000 \$/genom költség (e cél első elérője számára jelentős díj van kitűzve). Hozzá kell ehhez azonban fűzni, hogy az új technológiának van egy jelentős hátránya a klasszikussal szemben: az egy „futásban” meghatározható DNS-szakasz hossza többnyire mindössze 50–100 nukleotid (szemben a Sanger-módszerrel elérhető 500–1000 nukleotid hosszúsággal). Ez annyit jelent, hogy tisztán az új technológiára támaszkodva igen nehéz egy magasabbrendű genom szekvenciájának teljes *de novo* összeállítása. (Egy egyedi emberi DNS szekvenálásánál az újonnan nyert információit csak össze kell hasonlítani a már meglévő „vad típusú” emberi szekvenciával). Például a közelmúltban közölt óriáspanda genomsekvencia (*de novo*) meghatározásá-

Év	Költség
1990	1 \$ /1 nukleotid
1998	1 \$ /10 nukleotid
2008	1 \$/100 000 nukleotid
2010	1 \$/1 millió nukleotid

2. táblázat • A szekvenálás költsége

nak költsége megközelítette az 1 milló \$-t. A technológiai haladás jellemzéséül érdemes megemlíteni, hogy laboratóriumi szinten már kidolgozták azt a módszert (várhatóan még ebben az évben kereskedelmi forgalomba kerül a megvalósítására alkalmas készülék), amely egyetlen DNS-molekulát igényel a szekvencia meghatározásához.

Az adatokból jól látható, hogy a szekvenálási teljesítmény haladásának üteme jelentősen meghaladja a félvezető ipar haladását leíró Moore-törvény által jósolt sebességet. Ennek a drámai hatékonyságjavulásnak az eredménye az is, hogy a bioinformatika, a szekvenálás által generált adattömeg tárolásának, kezelésének és értelmes felhasználásának teljesítménye ma már szűk keresztmetszetet jelent. Ennek illusztrálására egyetlen példa elég. A jelenleg futó 1000Genom projekt pillanatnyilag 629 ember 7,3 terabájtnyi (nem teljes) szekvenciainformációját tárolja. Ennek az adatmennyiségnek a letöltése egy kifogástalan összeköttetéssel rendelkező USA kutatóhelynek mintegy 7–20 napig tartana.

Az első egyedi emberi szekvencia (Craig Venteré) 2007-ben készült el, ma már több tucatnyi teljes egyedi szekvencia található az adatbázisokban, közülük talán a legérdekesebb egy négyezer éve Grönlandon elhunyt *kőkorszaki szakié*. Nem teljes egyedi szekvenciákból már kb. háromezer személyé van rögzítve.

2. A biológiai alap kutatás

Az emberi genom megismerése és az elmúlt évtized fejlődése, igen jelentősen átalakította biológiai ismereteinket és szemléletünket. E téren Tony Blair és Bill Clinton korábban idézett, bombasztikus kijelentései kétségkívül beigazolódtak. Természetesen ebben a rövid cikkben lehetetlen áttekinteni e kérdéskör

teljességét, csak néhány lényeges terület haladását szeretném felvillantani.

a) Evolúció: A HGP eleve célul tűzte ki néhány ún. modellfaj DNS-szekvenciájának megismerését, ezek el is készültek még az emberé előtt (két baktérium, az élesztő, a muslica, egy féreg, és egy egyszerű növény). Azóta azonban felgyorsult az ütem. E sorok írása idején 1581 különböző fajú élőlény (köztük 156 magasabbrendű, azaz Eukaryota) teljes genom-szekvenciája ismert, de a futó, azaz még nem teljesen befejezett genomprogramok száma megközelíti a tízezret. Megemlíthető, hogy jelenleg fut az ún. *tízezer gerinces* genom program, amely azt jelenti, hogy gyakorlatilag minden gerinces állati *genus* egy fajának DNS-szekvenciája hamarosan ismert lesz. Ez a teljes élővilágra kiterjedő hatalmas információtömeg lehetővé teszi a rendszertan új alapokra helyezését, teljes evolúciós törzsfák számítógépes programok általi elkészítését. Az evolúció kutatása kvantitatív tudománnyá vált. A fajkeletkezés mechanizmusai, az adaptív mutációk, génduplikációk, illetve genomduplikációk szerepe, a horizontális géntranszfer és számos más kérdés részletesen, egzakt módon vizsgálható. A sok laboratóriumban folytatott kísérletes evolúciós vizsgálatok értékelését rendkívüli módon meggyorsítja, illetve interpretációját megkönnyíti a keletkezett új változatok szekvencia szintű elemzése.

b) A gének: A HGP egyik legmeglepőbb eredménye az volt, hogy (szemben a korábbi százazres nagyságrendű feltételezésekkel) az embernek mindössze kb. 21 000 génje van, és ezek összessége a teljes genomnak csak 1,5%-át teszi ki. Azóta azt is tudjuk, hogy számos alacsonyabb rendű faj ennél több génnel rendelkezik. A gén fogalma is megváltozott, pontos definíciójára ma valószínűleg nem

igen vállalkozna felelős szakember. Az például biztos, hogy a tudománytörténetben jelentős szerepet játszó klasszikus tézis: „egy gén – egy enzim” messzemenően nem igaz. A fehérjét kódoló gének nagy többségéről (egyebek szerint 90%-áról) az úgynevezett *alternative splicing* miatt több különböző messenger-RNS, következésképpen több különböző fehérje szintetizálódhat. A fajra jellemző fehérjék száma tehát biztosan jóval nagyobb, mint a gének száma.

c) **Szabályozó elemek:** Az a tény, hogy a genomnak ilyen csekély hányadát teszik ki a klasszikus értelemben vett (azaz fehérjét kódoló) gének, már felvetette a lehetőséget, hogy különböző egyéb (génen kívüli) szekvenciaelemeknek fontos funkcionális jelentőségük lehet. Az újabb eredmények ezt messzemenően bizonyították. Az összehasonlító vizsgálatok szerint az emberi genomnak kb. 6%-a tisztító szelekciónak alávetett, tehát minden bizonnyal fontos biológiai funkcióval bír. Az ilyen – funkcionális – genetikai elemek száma valószínűleg több milliós nagyságrendű. Ezek közül legalább 500 ún. ultrakonzervált elem, azaz gyakorlatilag azonos az embernél, az egégnél és a patkánynál, ami nagy fontosságukat, szelekciós stabilitásukat bizonyítja.

Ugyancsak szabályozó elemek a mikro-RNS-t kódoló gének. A mikro-RNS-eket ugyan még a múlt században fedezték fel, akkoriban azonban még egyedi kuriózumnak tartották. Az elmúlt évtizedben derült ki univerzális fontosságuk a génműködés szabályozásában és elterjedtségük az egész élővilágban. Az emberi genom mintegy száz különböző, mikro-RNS-eket kódoló evolúciósan konzervált géncsaládot tartalmaz.

d) **Az átírt genom:** A HGP befejezésekor úgy hittük, hogy a fehérjét kódoló géneken kívül csak az ún. stabil RNS-eket kódoló

DNS-szakaszok íródnak át (ezek összessége a genomnak alig egy ezreléke). Mai tudásunk szerint a genom jelentős része (a becslések 50–90% körül szóródnak), legalábbis bizonyos sejt típusokban, bizonyos ideig – átíródhat. Ez az átírás többnyire igen alacsony szintű, és lehet, hogy jó része csak „zaj”, biológiai funkció nélkül. Az azonban bizonyosnak tekinthető, hogy a fehérjét és stabil-RNS-t nem kódoló genomi szakaszok jelentős hányadán szintetizálódnak, jelenleg még tisztázatlan, de kétség kívül funkcióval bíró RNS-molekulák.

e) **A mobil elemek:** A HGP egyik meglepő eredménye az volt, hogy az emberi genom mintegy felét adják a különböző transzpozonok, azaz mozgékony, helyváltoztatásra képes genetikai elemek. Ezekre akkoriban úgy tekintettek, mint az evolúció mára nagyrészt funkcióvesztett reliktumaira, egykori élősködő *önző génekre*. Azóta tudjuk, hogy egyes ilyen elemek feléleszthetők, reaktiválhatók, és ez kiváló génátviteli eszközt adhat a kutatás kezébe (ez nagyrészt magyar kutatók, Izsvák Zsuzsa és Ivics Zoltán érdeme). Ma már azt is tudjuk, hogy az erősen konzervált funkcionális szabályozó elemek egy része ilyen transzpozonokból származott, vagyis az evolúció során egyes transzpozonok, illetve a belőlük származó kisebb DNS-elemek fontos szabályozó funkciót nyerhettek.

f) **Az epigenom:** A 21. század biológiájában központi helyet foglal el az „epigenetika”. Ez a tudományág az öröklési anyag olyan megváltozásaira foglalkozik, amelyek nem jelentik a DNS nukleotidsorrendjének megváltozását, csak a DNS másodlagos kémiai módosítását, vagy a DNS-el szorosan kölcsönható fehérjék módosulásait. A soksejtű élőlények különböző szöveteiben, az egyedfejlődés különböző szakaszain ilyen epigenetikus

módosulások irányítják a génkifejezés megváltozásait. Kivételes esetekben öröklődhetnek is az epigenetikus módosulások. A folyamatban lévő HEP (Humán Epigenome Project) célja az, hogy valamennyi fontosabb emberi szövettípusban határozza meg a DNS másodlagos kémiai módosulásait (egyes nukleotidok metilációját)

g) Az „omikák”: A teljes genommal foglalkozó tudomány, a *genomika* másfél évtizede született meg, és azóta csaknem teljesen kiszorította a hagyományos genetikát, amelynek objektumai az egyes gének. Azóta viszont megszülettek az élő sejtet, illetve a teljes organizmust alkotó egyéb strukturális vagy funkcionális elemek teljeskörű megismerését célzó különböző más tudományágak, „omikák” is. Így számos kutatólaboratórium foglalkozik a transzkriptómával (valamennyi RNS), a proteómával (valamennyi fehérje), a glukómával (valamennyi szénhidrát), a lipidómával (valamennyi zsír és zsírszerű anyag), a metabolómával (valamennyi kismolsúlyú anyagcseretermék), az interaktómával (valamennyi fehérjék közötti kölcsönhatás) stb. E tudományágak ismeretanyagának, illetve egyes részhalmozainak felhasználásával készíti modelljeit a szintén 21. századi új tudomány, a rendszerbiológia (systems biology).

3. Az emberről szerzett ismeretek

a) Az emberi faj heterogenitása: A genom ismerete alapján bizton állítható, hogy az emberi fajon belül nem lehet genetikai meg alapozottsággal különálló alfajokról vagy rasszokról beszélni, csak egymással közelebbi vagy távolabbi rokonságban álló populációkról. Minthogy aránylag fiatal fajról van szó, az egyedi heterogenitás mértéke (kb 0,1%) igen alacsony (csimpánznál a heterogenitás 0,4%). Valamennyi ma élő ember tehát arány-

lag közelebbi rokon, legközelebbi közös ősiünk nem élt régebben a Földön mint 140–170 000 éve. Ez a nagyjából 0,1% azt jelenti, hogy két emberi egyed DNS-e átlagosan minden ezer-háromszázadik nukleotidban különbözik. Ezeket a különbségeket a szakzsargon SNP-nek (Single Nucleotide Polymorphism) nevezi, és az elmúlt évtizedben befejeződött HapMap program (International HapMap Consortium, 2005), illetve a még folyamatban lévő 1000Genom Project ezeket felmérte. Tíz éve 1,4 millió ilyen SNP-t ismertünk, öt éve 3,1 milliót, ma gyakorlatilag az egész emberiségre kiterjedően minden bizonnyal valamennyi olyat ismerjük, amelynek előfordulási gyakorisága nagyobb, mint 5%. Az 1000Genom Program befejezésére minden olyan SNP-t ismerni fogunk, amelynek előfordulási gyakorisága eléri az 1%-ot.

Az elmúlt évtizedben felfedezték a heterogenitásnak egy másik forrását is, a rövidebb–hosszabb génszakaszok megsokszorozódását vagy kiesését. Ezek neve CNV (Copy Number Variant), egyedenkénti átlagos számuk száz körül van, és újabban bizonyos pszichiátriai betegségek öröklésében tulajdonítanak ezeknek jelentőséget.

b) Az ember evolúciója és történelme: Az ember és legközelebbi rokona, a csimpánz genomjának összehasonlítása azt mutatja, hogy néhány száz olyan génnel rendelkezünk, amely a két faj szétválása óta jelentős adaptív evolúción ment át, azaz feltehetően szerepet játszott az emberré válásban. Ezek között a legérdekesebb a FOXP2, amelyről feltételezik, hogy a beszédképesség kialakulásában játszott szerepet, és a HAR1, amely egy nem kódoló RNS-t határoz meg, és amelynek az agy fejlődésében tulajdonítanak jelentőséget.

Tíz éve úgy tudtuk, hogy a modern ember kb. 50–100 000 éve Afrikából kiindulva né-

pesítette be az egész földet, kiszorítva a többi Hominidát. Ez a lényegében ma is helyálló kép annyival bonyolódott, hogy bizonyítottan tekinthető némi keveredés a neandervölgyiekkel, valamennyi nem afrikai népnél. Az is valószínű, hogy Dél-Ázsiában is keveredtek az Afrikából kivándorló ősök az ott élő más emberfajtákkal.

Az ember evolúciója a történelmi korokban (azaz az utolsó 10–20 000 évben) is folytatódott. Mintegy háromszáz génre vonatkozóan bizonyítható a közelmúltbeli pozitív szelekció (például: tejcukoremésztési képesség, tibetiek alkalmazkodása az alacsonyabb oxigénszinthez, világos bőrszín kialakulása).

Megszámlálhatatlan genetikai vizsgálat – mind ma élőkön, mind régészeti csontleleteken – segíti a történéseket a népek vándorlásának, keveredésének elemzésében, vitatott történelmi kérdések tisztázásában (a magyarságra vonatkozóan megemlítendőek Raskó Istvánék vizsgálatai).

c) **A betegségek genetikai alapja:** Ma 2850 olyan emberi gént ismerünk, amelynek mutációja valamilyen örökletes betegség megjelenését okozza. Ezek az úgynevezett monogén (a mendeli szabályok szerint) öröklődő betegségek. A HGP indulása idején százas nagyságrendű volt e gének száma, ám mivel ezek többnyire ritka betegségek, népegészségügyi jelentőségük aránylag csekély. Az utóbbi évtized kutatásai zömmel azokra a sokkal fontosabb betegségekre irányultak, amelyeket hagyományosan nem tekintenek örökletesnek, de valamilyen mértékű genetikai meghatározottsággal rendelkeznek. Ezek kutatásának eszközei az ún GWAS-(Genome-wide Association Studies) vizsgálatok, amelyekben igen nagyszámú beteg, illetve egészséges egyed genomját hasonlítják össze, megkeresve azokat az egyedi jegyeket (SNP-k és CNV-k)

amelyek nagyobb gyakorisággal találhatók meg a betegek genomjában, mint a kontrollokéban, és ezért valószínű, hogy jelenlétük valamilyen szerepet játszik a betegség kialakulásában. Ezek a vizsgálatok eddig mintegy 1100 olyan helyet (locust) azonosítottak a genomban, amelyek 165 különböző fontos betegség valamelyikével asszociálhatók. Ezek egyedi szerepe az illető betegség kialakulásában többnyire csekély (10–50%-kal növelik a betegség kialakulásának valószínűségét), de összességükben már jelentékeny tényezői a kórkép örökletességének. Néhány példa: az egyes típusú diabéteszben 41, a kettős típusú diabéteszben 39, a Crohn-betegségben 71, az érlelmeszesedés kialakulásában döntő HDL-, illetve LDL-szint meghatározásában 95 különböző genomi helyen található szekvencia-variáns szerepe mutatható ki. A legfélelmetesebb betegség a rák. Azt már évtizedek óta tudjuk, hogy (noha vannak örökletes hajlamosító tényezők is) általában a rák megjelenése az egyedi élet során megjelenő és felhalmozódó ún. szomatikus mutációk eredménye. A HGP-befejezéskor nyolcvan olyan gént ismertünk, amelynek mutációi rákhoz vezethetnek. Az elmúlt évtized megháromszorozta ezt a számot; ma 230 ilyen génről tudunk.

4. Az orvostudomány és gyógyítás

Mint a bevezetőben már említettem, a gyakorló orvostudomány számára az elmúlt évtized némi csalódást és kiábrándulást hozott. Mint az egyik évfordulós cikk írja: „Ámbár a genomika megtette a kezdeti lépéseket, hogy bizonyos esetekben már javítsa a diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, még sok évig nem várható tőle a gyógyítás hatékonyságának alapvető és jelentős javítása”. Nézzük meg, hogy elvileg milyen eredményeket lehetett várni a HGP-től?

a) **Új diagnosztikai lehetőségek:** Ezen a téren jelentős az előrehaladás, közel kétezer betegségre vonatkozó genetikai teszt létezik; csak az USA-ban hatszáz, ilyen tesztek forgalmazó és értékelő laboratórium, illetve cég működik. Sajnos az ilyen vizsgálatok jelentős része felesleges pénzkidobásnak tekinthető, mert a diagnosztizált kórkép nem gyógyítható, illetve az eredmény csak lelki terhet jelent a páciensnek (például, hogy negyvenéves korára valószínűleg megbetegedik a gyógyíthatatlan Huntington-kórban). Az is problémát jelent, hogy az orvosok jelentős részének nem elégséges a genetikai tudása ahhoz, hogy megfelelően értékelje a teszteredményeket. Az elmúlt évtized során az USA preventív orvoslással foglalkozó szervezete mindössze egyetlen genetikai tesztelésen alapuló szűrővizsgálat általános alkalmazására tett javaslatot.

Ahol kétségtelenül hasznos a genetikai teszt, az elsősorban a recesszív monogénis betegségek kimutatása az egészséges hordozókánál és az ezen alapuló genetikai tanácsadás.

Egy másik fontos diagnosztikai terület, ahol jelentős előrehaladás történt, az a DNS-chipek segítségével elvégzett génkifejeződési mintázatelemzés, amely elsősorban egyes rákfajták prognózisának és terápiájának meghatározásában segíthet. Ez azonban még messze van attól, hogy rutineszközzé váljon, mivel igen költséges, speciális szakértelmet igényel és túlságosan hosszú időt vesz igénybe.

b) **Egyes betegségek okainak és kialakulási mechanizmusának megismerése által megnyíló új terápiás lehetőségek:** Kétségtelenül jelentős a haladás egyes betegségek okainak és kialakulásának megértésében. Az ezen alapuló új terápiás lehetőségek azonban még kivételnek számítanak. Jelentős új – eddig nem sejtett – eredmény például, hogy tudjuk,

az időskori vakságot okozó makuláris degeneráció megjelenéséért nagyban felelős egy immunfehérje génjében meglévő SNP. Arról azonban fogalmunk sincs, hogy milyen mechanizmus kapcsolja össze ezt a két dolgot, és még kevésbé segít ez a terápiában. Kivételek persze vannak. Francis Collins említi például, hogy egy hatéves kisfiúnak rendkívül súlyos kezelhetetlen bélgyulladás volt, aminek okát számos hagyományos teszt nem tudta felderíteni, és száznál több sebési beavatkozás ellenére egyre betegbb lett. Ekkor a teljes genomlemezés talált egy mutációt egy génben, amelyről ismert volt, hogy olyan vérképzési rendellenességet okoz, amely csontvelő-átültetéssel gyógyítható. Ezt a beavatkozást elvégezték, és az eredmény valóban a krónikus bélgyulladásból való kigyógyulást jelentette.

c) **Személyre szabott terápia a genotípus ismerete alapján:** A személyre szabott gyógyításról annyi biztosan elmondható, hogy igény van rá. A *Nature* által elvégzett közvéleménykutatás szerint a megkérdezett olvasók 13%-a jelentette ki, hogy már végeztetett valamilyen részleges saját genomszekvenálást, és 20% elvégeztetné a teljes elemzést is, ha annak költsége 1000 \$ alá menne. Más kérdés, hogy volna-e ennek gyakorlati jelentősége? Nyilvánvalóan egyes betegségre hajlamosító genetikai tényezők jelenléte segíthet okszerű életmód-változtatásban, vagy készíthet fokozottabb éberségre a veszélytünetek észlelését illetően, de a genomanalízisen alapuló terápiás lehetőségek száma és jelentősége még elég csekély.

d) **Személyre szabott gyógyszerrendelés:** A farmakogenomika, vagyis az a tudományos irányzat, amely az egyes gyógyszerekkel szembeni túlzott érzékenység vagy hatástalanság genetikai okait kutatja, laboratóriumi-kutatási szinten nagyon sokat haladt. Számos

ismert gyógyszerről (például: Warfarin, Merkaptopurin, Abacavir, Tamoxifen, Interferon, Clopidogrel stb.) pontosan tudjuk, hogy milyen genotípusú egyedek számára nem ajánlatos ezek alkalmazása. Ez a tudás azonban még nem része az általános orvosi gyakorlatnak, illetve nagyon kevés az. (Az Abacavir e kevés kivétel egyike. Ezt az AIDS-ellenes gyógyszert általában csak genetikai tesztvizsgálat alkalmazása után írják fel.) A helyzetért számos tudományon kívüli tényező is felelős. A gyógyszergyárak például nemigen érdekeltek termékeik piacának szűkítésében, márpedig a gyógyszerrendelést megelőző genetikai tesztvizsgálatoknak elkerülhetetlenül ilyen következménye van. Arra is volt a közelmúltban precedens, hogy egy gyógyszergyár csak afroamerikaiak számára ajánlott terméket akart forgalmazni (ugyanis az a genetikai tényező, amely e gyógyszer hatására fogékonyra tesz, jóval gyakrabban fordul elő afroamerikaiaknál, mint fehéreknél). Noha az engedélyt erre 2005-ben megkapták, olyan botrány lett belőle, hogy néhány évvel később a cég beszüntette a forgalmazását. Nyilvánvalóan számos konfliktus forrása lehet (az etnikai tényezőkön kívül is), ha egy hatásos és népszerű gyógyszer csak a betegek bizonyos csoportja számára írják fel, másoknak nem. Ennek ellenére már látszanak a változás jelei. A Clopidogrel nevű véralvadást gátlót például gyakran írják fel olyan szívbetegeknek, akiknek sztentet helyeztek be a koszorúérbe. 2010 márciusa óta az FDA megköveteli a gyógyszer csomagolásán a szigorú figyelmeztetést, hogy bizonyos (nem is ritka) genotípusú páciensek nem képesek lebontani a clopidogrel hatóanyagot, és ez halálos veszélyt jelenthet számukra. A figyelmeztetés arra is kiterjed, hogy a genetikai teszt rendelkezésre áll, és elvégezhető (bár még nem kötelező).

e) **Génterápia:** Ez volt a HGP talán leglátványosabb ígérete; a lehetőség, hogy genetikai betegségek gyógyíthatók lesznek azzal, hogy a beteg szervezetébe működőképesen beviszük a mutáció által elrontott gén egészséges változatát. Noha világszerte hihetetlenül sok pénzt és erőfeszítést áldoztak e cél elérésére, az ily módon meggyógyított betegek száma még mindig alig több, mint tucatnyi. Ennek ellenére az ilyen irányú kutatások változatlan erővel folytatódnak világszerte (nálunk például Hadlaczky Gyula munkacsoportjában), és a remény hal meg utoljára.

2000-ben, a HGP befejezése alkalmából Francis Collins, a program vezetője belenézett kristálygömbjébe, és megkockáztatott egy jóslatot az elkövetkező négy évtizedfordulóra. E mostani vázlatos áttekintés bevezetéséül hadd idézzem fel Collins tíz évvel ezelőtti, 2010-re vonatkozó jóslatát: *„Sok közös betegség gyakori génvariánsai ismertté válnak. Huszonöt fontos betegségre lesznek DNS-tesztek, ezek többsége beavatkozási lehetőséget kínál. Néhány betegség génterápiával gyógyítható. Házi orvosok képesek lesznek genetikai tanácsadásra. Terjed a preimplantációs diagnózis, nagy vitákkal kísérve. Törvények szabályozzák a genetikai diszkriminációt és a tesztek bizalmasságát”*. Mint látható, Collins – mint szinte mindenki más – alábecsülte ismereteink, és túlbecsülte cselekvési lehetőségeink haladási ütemét. Érdekes azonban hozzáfűzni, hogy csak 2030-ra várta az 1000 \$ költségű teljes genomlemezés elérését, és ez a cél minden bizonnyal legkésőbb jövőre megvalósul.

Kulcsszavak: *Humán Genomprogram (HGP), szekvenálás, genomika, evolúció, SNP (Single Nucleotide Polymorphism), CNV (Copy Number Variant), farmakogenomika, DNS-chip, epigenom, génterápia*

IRODALOM

- Green, Eric D. – Guyer, Mark S. (2011) Charting a Course for Genomic Medicine from Base Pairs to Bedside. *Nature*. 470, 204–213.
- International HapMap Consortium (2005) A Haplotype Map of the Human Genome. *Nature*. 437, 1299–1320.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. *Nature*. 409, 860–921.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004) Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome. *Nature*. 431, 931–945.
- Jasny, Barbara R. – Zahn, Laura M. (2011) A Celebration of the Genome. *Science*. 331, 546–548., 689–691., 872–874., 1024–1027. • <http://www.sciencemag.org/content/331/6017/546.1.full.pdf> <http://www.sciencemag.org/content/331/6018/689.1.full.pdf> • <http://www.sciencemag.org/content/331/6019/872.1.full.pdf> • <http://www.sciencemag.org/content/331/6020/1024.1.full.pdf>
- Lander, Eric S. (2011) Initial Impact of the Sequencing of the Human Genome. *Nature*. 470, 187–197.
- Mardis, Elaine R. (2011) A Decade's Perspective on DNA Sequencing Technology. *Nature*. 470, 198–203.
- Sanger, Fred – Nicklen, S. – Coulson, A. R. (1977) DNA-sequencing with Chain-terminating Inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 74, 5463–5467. <http://www.pnas.org/content/74/12/5463.full.pdf>
- Venter, J. Craig et al. (2001) The Sequence of the Human Genome. *Science*. 291, 1304–1351. • <http://www.sciencemag.org/content/291/5507/1304.full.html>

