

# LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGHEZ

## Magyar kutatók részvételevel fejlesztett vizsgálati protokoll segítheti a betegségek kockázatát befolyásoló genetikai mutációk azonosítását

### Tisztelt Szerkesztőség!

A rangos *Nature Medicine* folyóirat elektronikus kiadásában 2015. szeptember 23-án megjelent cikk az orvosgenetika egyik legnagyobb kihívására kínál választ. A nemzetközi együttműködés keretein belül kifejlesztett módszer alkalmas egyes betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai mutációk funkcionális hatásának vizsgálatára.

Jól ismert néhány olyan gén, amelyek fehérjekódoló DNS-régiójában lévő örökletes mutációk egyértelműen növelik egyes daganatok kialakulásának kockázatát. Az ilyen típusú hibák azonban az örökletes kockázatokat okozó mutációknak csupán 5%-áért felelősek, a maradék 95% nem fehérjekódoló szakaszokon következik be. Míg a kódoló régiók működését már a '60-as évek óta ismerjük, addig a nem kódoló szakaszok szerepéről sokkal kevesebbet tudunk, így az itt megjelenő mutációk hatásának megértése még komoly kihívás a kutatók számára.

A szerzők egy CAUSEL-nek elnevezett eljárást fejlesztettek ki, amely a genomszerkesztés legújabb eredményeire támaszkodik, és egy jól összeállított laboratóriumi és bioinformatikai elemzőkombinációval képes a nem kódoló DNS-régiókban is azonosítani, majd funkcionálisan jellemezni a betegség kialakulásában szerepet játszó mutációkat. Módszerüket a 6-os kromoszómán elhelyezkedő mutációkon igazolták, amelyeket előzetes kutatások a prosztatarákkal hoztak kapcsolatba. A szerzők ún. finom térképezési vizsgálatokkal – több mint 35 ezer minta elemzésével – először 27 darabra szűkítették le a lehetséges oksági szerepű mutációk számát az RFX6-gén szabályzó régiójában, majd ezek közül epigenetikai markerekkel és elemzésekkel azonosították a legvalószínűbb pozíciót. Az általuk létrehozott több ezer genomszerkesztett sejt kolónia szekvenálási adatainak vizsgálatával tudták azonosítani azt a három sejt vonalat,

amelyek közül az első nem tartalmazta a mutációt, a második a két DNS-kópia közül csak az egyikben, a harmadik pedig mindkettőben hordozta a mutációt, vagyis a magasabb kockázatú allélt. A sejt vonalak elemzése kimutatta, hogy a két mutáns allélt tartalmazó variáns mind a sejtek morfológiai és tapadási (adhézió) tulajdonságát tekintve, mind pedig a prosztatarákban kritikus androgén jelátviteli útvonalban szereplő fehérjék megjelenése szempontjából a rákos sejtekre jellemző viselkedésű, míg a mutáció nélküli sejt vonal az egészséges sejtekre jellemző tulajdonságú.

Jelenleg 17 ezer olyan genetikai variánst tartanak számon, melyeket különböző betegségekkel vagy tulajdonságokkal hoztak már összefüggésbe. Ezek száma az egyre szélesebb körben elérhető DNS-szekvenálások kapcsán még tovább emelkedik. Ugyanakkor a jelenlegi variánsok csupán 0,1%-ánál ismert a mutáció biológiai funkciója. A CAUSEL-módszer reményt ad arra, hogy a maradék 99,9%-ról is információt kapjunk, és a folyamatok feltárásával közelebb kerülünk egyes betegségek kialakulásának pontosabb megértéséhez, valamint eredményesebb diagnosztizálásához és gyógyításához.

Az ún. genomszintű asszociációs vizsgálatok kapcsolatokat mutatnak ki a mutációk és különböző tulajdonságok között. Az utóbbi évek hihetetlen ütemű technológiai fejlődése egyre hatékonyabb eszközöket (pl. új generációs szekvenálás, célzott genommodosítás) ad a kutatók kezébe az ilyen kérdések feltárásához. Az új eszközök és a segítségükkel létrehozott hatalmas adatmennyiség ugyanakkor új feladatokat hoz magával, amelyek csak multidiszciplináris megközelítéssel oldhatók meg. Emellett olyan kutatókra van szükség, akik mind széles körű szaktudományos, mind pedig szilárd informatikai és statisztikai ismeretekkel rendelkeznek. Az ELTE Komplex Rendszerek Fizikája Tanszék professzora, CSABAI ISTVÁN vezetésével 2006 óta működő kutatócsoportban ilyen alapokon dolgoznak együtt biológusok, fizikusok, orvosok, állatorvosok és informatikusok, köztük a cikk többi magyar szerzője: SPISÁK SÁNDOR, a bostoni Harvard Egyetem Dana-Farber Cancer Institute, SZÁLLÁSI ZOLTÁN professzor és TISZA VIKTÓRIA, a Boston Children's Hospital, valamint SOLYMOSSI NORBERT, az Állatorvos-tudományi Kar munkatársa.

Forrás: SPISÁK, S. et al.: CAUSEL: an epigenome- and genome-editing pipeline for establishing function of noncoding GWAS variants. *Nature Medicine*, 2015. doi:10.1038/nm.3975

Könyves László