

Genomika – új távlatok a gyógyászatban

Dr. Gyapay Gábor, a gének térképésze

Kis híján másfél évszázada annak, hogy Gregor Mendel megalkotta öröklődésről szóló elméletét. Az amerikai Avery és munkatársai 65 éve izolálták az örökítőanyagot, vagyis a DNS-t, amelynek híres kettős spirálját rá egy évtizedre Watson és Crick írta le. A DNS-t alkotó négy nukleotid – rövidítve A, C, G és T – sorrendjének leolvasása, a Human Genom Project az ezredforduló hatalmas horderejű eredménye volt. Az összefoglaló tudományos közleményt a világ legrangosabb folyóiratában, a Nature lapban közzé tették, és a szakirodalom legtöbbet idézett cikke lett. A Human Genom Project méltán vált világszenzációvá, hiszen olyan kulcsot adott a kezünkbe, amely forradalmasíthatja a jövő gyógyászatát. Az erről szóló hírek idehaza is bejárták a sajtót, mégis kevesen tudják itthon, hogy a genom-szekvencia kidolgozói és az arról szóló publikáció szerzői között magyar tudós is szerepelt. A Franciaországban élő Dr. Gyapay Gábor rövid magyarországi tartózkodása során adott interjút lapunknak.

– Ön a franciaországi Genoscope (Centre National de Séquençage) kutatója. Mit kell tudnunk erről az intézetről?

A Genoscope Franciaország legnagyobb állami szekvenálóközpontja, Párizstól nem messze, Evry-ben található. Elődjét, a Généthon laboratóriumot egy betegszervezet támogatásával alapították.

AZ INDULÁS

Itt érdemes megállni egy szóra, mert a Généthon alapításához kapcsolódó történet igen érdekes. Franciaországban számos civil szerveződés, beteggyegetület működik, közöttük a myopathiában, azaz izomsorvadásban szenvedő betegek és hozzátartozóik szövetsége, az Assotiation Française contre les Myopathies. Az egyesület adományokat gyűjtött és gyűjt a mai napig a betegek támogatása, életkörülményeik javítása és nem utolsósorban az izomsorvadással kapcsolatos kutatások előmozdítása érdekében. Az Antenne 2 tévécsatorna „Téléthon” című műsorán keresztül évről évre jelentős pénzüsszegek folytak be a civil adakozókedvnek köszönhetően. A tévékampányt egy izomsorvadásos gyermekét korábban elvesztő édesapa szervezte meg, aki az életét arra tette fel, hogy valamilyen módon segítsen ezeken a betegeken. Felkeresett jó néhány kutatót, mert nem tudott belenyugodni abba, hogy ez a súlyos betegség gyógyíthatatlan. Így találkozott egy bizonyos Jean Dausset nevű tudóssal, akinek a neve ismerősen csenghet, hiszen ő

mutatta ki elsőként az immunválaszokért felelős humán MHC (major hystocompatibility complex) régiót, amiért 1980-ban fiziológiai és orvosi Nobel-díjat kapott. Dausset – későbbi főnököm – közölte a mindenre elszánt édesapával, hogy az izomsorvadás mindaddig gyógyíthatatlan marad, amíg meg nem találják a betegségért felelős géneket. Ahhoz viszont, hogy ezek pontos helyét meghatározzák a genomban, térképre van szükség...

– Géntérképre?

Pontosan. Innentől vált igazán izgalmassá ez a történet. A térkép előállításának előrelátható költségét százmillió francia frankra (körülbelül 15 millió euróra) becsülték. Ezt az összeget a myopathiás egyesület kész volt kifizetni, mivel a tévéműsoron keresztül befolyt adományokból tellett rá. Megalapították a Généthont, amely a világ első olyan laboratóriuma, ahol ipari léptékben végeznek magas szintű kutatásokat. Megkezdődhetett a munka...

– Ön hogyan került az intézethez?

Én akkoriban már Franciaországban dolgoztam a szege-di származású kiváló kutató, Csányi Károly mellett. Korábban hét évet töltöttem a SOTE Lapis Károly vezette I. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében, majd az Egis Gyógyszergyárnál többek között interferon előállításal foglalkoztam. A Généthon olyan munkatársakat toborzott, akiknek volt kutatási háttere és belelátása az ipari szervezésbe. Mivel tehát kellő tapasztalattal rendelkeztem, felvettek. Így kerültem a Généthonhoz.

– Mikor kezdtek el foglalkozni a géntérképpel?

Az 1990-es évek elején. Az idő tájt ez a téma már „lógott a levegőben”: több nagy központ próbálkozott a genom megfejtésével. Komoly verseny alakult ki Franciaország és az Egyesült Államok között, amelyet végül mi nyertünk meg. A siker kulcsa abban rejlett, hogy mi egy lépésben közelítettük meg a feladatot, vagyis egyszerre „beklónoztuk” az egész genomot. Ezzel szemben az amerikaiak minden egyes kromoszómát külön próbáltak feltérképezni. Mi voltunk a gyorsabbak...

– Hogyan kell elképzelni a géntérképezést?

Visszakérdezek: ön hogyan fogna hozzá egy térkép elkészítéséhez?

– Bizonyos objektumokat megfelelő sorrendben és távolságban ábrázolnék.

Pontosan erről van szó. Egy térképhez sorrend és távolságfogalom szükséges. Az alapelv ugyanez volt a genetikai

térkép esetében is. A távolságot a genetika mértékegységével mértük. Viszonyítási pontokat – kilométerköveket – kerestünk a genomban, s miután ezek sorrendjét és egymástól való távolságát pontosan meghatároztuk, már könnyű volt lokalizálni az egyes gének helyét. Fontos szempont volt, hogy a kilométerkövek kellően informatívak legyenek, és viszonylag egyenletesen elosztva helyezkedjenek el. Földrajzi hasonlaltal élve: ne a fűben legyenek elrejtve, hanem már messziről jól látszódnak, és sok legyen belőlük. Ezért nagy számban fejlesztettünk ki ún. genetikai markereket, az utolsó kombinációban ötezret. Mivel igen informatív kilométerköveket fejlesztettünk ki, olyan térkép lett a végeredmény, amely igen könnyen alkalmazható további kutatásokhoz. A mi térképünket a világ bármely részén, „mezei” kórházi laborokban, egyszerű PCR (Polymerase Chain Reaction) módszerrel bárki tudja használni. Minden adatot publikáltunk a Nature szaklapban, így az érdeklődők szabadon hozzáférhetnek.

DOCENDO DISCIMUS

– Tegyük hozzá: azóta sem született olyan tudományos cikk, amelyet többször idéztek volna... A Human Genom Project jelentőségét sokan a Holdra szálláshoz hasonlítják. A laikusoknak mindeközben fogalmuk sincs, hogy mit lehet kezdeni egy géntérképpel...

Nem csak a laikusok, de még maguk az orvosok sincsenek tisztában azzal, hogy mindennek mekkora a hozadéka, milyen távlatok nyíltak meg a gyógyászatban. Éppen ezért számítógépes programokat fejlesztettünk ki, hogy a kutatócsoportok analizálni tudják a rájuk zúduló hatalmas adatmennyiséget. Képzéseket indítottunk az orvosok számára, mindemellett mi is folyamatosan képezzük magunkat.

– Úgyszólván tanítva tanulnak?

Nagyjából igen. Gyakorlatilag évente új szakmát kell megtanulnunk, hogy tartani tudjuk a technikai robbanás dik-táltá tempót. Hogy érzékeltessem, milyen mértékű fejlődés történt ezen a területen, talán elég, ha annyit mondok, hogy míg a kilencvenes években az első szekvenáló gépekkel naponta 4-800 mintát lehetett megvizsgálni, ma a legkisebb teljesítményű géppel is több mint ezer mintát tudunk megvizsgálni egy nap alatt, de némelyikkel akár kétmilliót. Ez a robbanásszerű műszaki fejlődés új adatfeldolgozó rendszerek adaptálására és új technikák elsajátítására készítetett bennünket.

Olykor akár egy évbe is beletelhet, amíg kidolgozzuk a módszert, amivel egy adott projekthez hozzáláthatunk. Úgy kell megterveznünk a stratégiát, hogy mindent csúcsra optimalizáljunk, hogy a szünet nélkül futtatott rendszer éjjel-nappal, még „a szántó föld szélén is” jól működjön. Egy olyan információs struktúrára van szükség, amelyben az adatáramlás automatizálva, a nap huszonnégy órájában folyik. Az adatok értékelését bioinformatikusok végzik, ők a létszám egyharmadát teszik ki – ebből is látszik, mennyire

fontos a munkájuk. Mivel nagyon nagy léptékben folyik a munka, fontos, hogy ha becsúszik egy hiba, azonnal tudjunk róla, mert különben óriási kár keletkezhet. Ezért igen magas szinten működik a folyamatok kontrollálása, a minőségellen-őrzés, amelyet rendszermérnökök felügyelnek.

– Mekkora az intézetük kapacitása? Hány projekt jut egy évre?

A Human Genom Program idején körülbelül 25-en dolgoztunk a Généthonnál. Mint említettem, a myopathiás beteg-társaság – az Assotiation Française contre les Myopathies – állta a kutatás költségeit, ám az ő céljuk alapvetően nem a géntérképezés volt, hanem a génterápia, ezért a program befejeztével elköszöntek tőlünk. Mivel meg-lehetősen jó eredményeket értünk el, a kormány egy új, ál-lami szekvenálóközpontot létesített, ahol tovább dolgozhat-tunk. Ez lett a Genoscope, Franciaország egyik legnagyobb bioinformatikai komputerkapacitással rendelkező országos központja. A jelenlegi 120 alkalmazott egyharmada informati-kus, 20-an vagyunk kutatók, a többi munkatársunk techniku-s, illetve asszisztens. Évente körülbelül 30 projektet futta-tunk le: ezek fele saját – mi úgy nevezzük, „in house” – pro-gram, másik fele pályázati anyag. Hogy mit szekvenálunk meg, azt egy tudományos bizottság dönti el. Tulajdonkép-pen bármit meg tudunk szekvenálni.

– Például?

Megszekvenáltuk a tetraodon nigroviridis nevű halfajtát, a paraméciumot, a szőlőt, a lucernát, egyes baktériumokat. Készítettünk ún. cDNS könyvtárat, aminek a gyakorlatban azért van jelentősége, mert a DNS-ről képződő messenger RNS-ek kinyerésével képet kaphatunk arról, hogy egy bizo-nyos szövetben mely gének működnek és melyek kevésbé. Részt vettünk a Humán Genom Programban, mi szekvenál-tuk meg teljes egészében a 14-es kromoszómát. Ide kap-csolódik egy másik nagyon fontos kutatási eredmény is: megmértük az emberi génállományt. A program kezdetén az általános vélekedés körülbelül 100 ezerre becsülte a hu-mán gének számát. Ebben az időszakban óriási verseny alakult ki a magáncégek között, hogy ki tud több emberi gént megtalálni. Mindeközben mi rájöttünk arra, hogy mindössze 25-30 ezer emberi gén létezik. Ez a szám annyira ellent-mondott minden addigi becslésnek, hogy mi magunk is alig akartuk elhinni. Heteken át ellenőriztük a számításainkat, de az eredmény stimmel. Mindennek publikálásával komoly vi-hart kavartunk a tudományos közéletben...

SZÉP ÚJ VILÁG?

– Min dolgoznak most?

Van egy igen érdekes programunk: a szomszéd szenny-vízisztítóban fellelhető baktériumokat szekvenáljuk. Az itt található baktériumok nagy része ismeretlen, másrészt pe-dig ezeket egymagukban nem tudjuk tenyészteni, hiszen annyira bonyolult együttélés van közöttük. Ezeket a baktéri-

umokat együtt megszekvenáljuk és így tudjuk megismerni a bennük levő enzimeket. Mivel a DNS-ük rendelkezésünkre áll, már „csak” meg kell keresni ebben a „kincstárban” rejtőző enzimeket, és mivel létrehoztunk egy „nagyüzemi” klónozó labort, pár hét leforgása alatt elő tudjuk állítani azokat az enzimeket, amire szükség van, anélkül, hogy tényleg szenténünk a baktériumokat. Rengetegféle baktérium létezik, amelyekből különböző enzimek nyerhetők. Igazi kincsestár ez, ezért neveztük el a projektet házon belül Metabolic Thesaurus programnak.

Mint említettem, a szekvenáló gépek utolsó generációja új távlatokat nyitott a betegségkutatásban. A napokban hirdették meg azt a szekvenáló platformot, amelyen keresztül lehetőség nyílik ritka, illetve sporadikus betegségek kutatására. Mindezt annak köszönhetjük, hogy a korábbi 100-200 ezer bázisnyi mennyiség helyett az új gépekkel akár 2-10 millió bázist is meg tudunk célzottan szekvenálni a humán genomban. Míg régebben a ritka betegségek génjének helyét lehetetlen volt meghatározni – a betegek alacsony száma miatt –, addig ma ez szekvenálással megoldható. A betegségek esetében a legnehezebb feladat megkülönböztetni egymástól a mutációt és a polimorfizmust. Mindkét kifejezés változást jelent, mégis nagy különbség van köztük. Polimorfizmusnak nevezzük az emberek közötti természetes eltéréseket, amelyek miatt nem egyforma a hajunk színe, vagy a vércsoportunk. Ezek közé azonban betegséget okozó mutációk keverednek. Tehát meg kell keresni, hogy melyek azok a különbségek, amelyek csak a beteg emberekben fordulnak elő. Több ezer mutáció létezik, ezeket manuális módszerrel lehetetlen kimutatni. Ez csak komputeres analízissel oldható meg, amiben sokat tudunk segíteni a kutatócsoportoknak.

Óriási fejlődés történt a tumorkutatásban is. Ha egy daganat szövettanilag és genetikailag nem homogén, a különböző sejtcsoportok egyszerre nőnek, és a gyorsabb túlnövi a többit – és folyamatosan mutációk keletkeznek. Ha minden mutációt meg akarunk vizsgálni, akkor egy tumorból származó DNS-t több százszor meg kell szekvenálni. Ha egy populációban ezer sejtből tíz újonnan keletkezett, és mi

ezt látni akarjuk, akkor nagyon-nagyon sok szekvenálásra van szükség. Egy-két éven belül ez már realitás lesz. Ugye nem kell ecsetelnem, hogy mindez milyen forradalmi változást fog eredményezni az onkológiában...

– Ön szerint hová fejlődhet még a genomika? A háttér a csillagos ég?

Jóslásokba nem bocsátkoznék. Két éve a Nature Genetics indított egy rovatot „Az év kérdése” címmel. A következő kérdést tették fel a szerkesztők: „Mit tenne ön, ha egy genom megszekvenálása mindössze 1000 dollárba kerülne?” Érdemes elolvasni a válaszokat! Az olvasók egészen futurisztikusnak tűnő ötletekkel rukkoltak elő – ezek közül nem egy bizony realitássá vált mára.

Komolyra fordítva a szót: nehéz előrelátni, de tény, hogy ma még irreálisnak vélt elgondolások holnapra valóra válhatnak. A Humán Genom Programhoz 12 évre volt szükség. Alig fejeződött be, s már meg is hirdették az „1000 genom programját”! Ebben a nagyszabású nemzetközi projektben a kutatóintézetek megállapítják és összehasonlítják ezer ember teljes genetikai anyagának szekvenciáját. Az ezer genomsekvencia birtokában igen részletes képet kaphatunk majd a köztünk lévő genetikai különbségekről. Ezzel közelebb juthatunk annak megértéséhez, hogy miért nem reagálunk egyformán bizonyos gyógyszeres kezelésekre, miért vagyunk, vagy nem vagyunk hajlamosak egy-egy betegségre stb. Mondanom sem kell, hogy az ezer genomsekvencia adatainak feldolgozása komoly kihívás lesz a bioinformatikusok számára...

– Akkor talán tényleg nincs is annyira messze, hogy a személyre szabott gyógyászat – a farmakogenomika – előnyeit megtapasztaljuk. Mindez természetesen elképzelhetetlen lenne, ha nem készült volna el az első géntérkép, amelynek kidolgozásában a Généthon kutatóintézetnek és személy szerint Önnek elvülhetetlen érdemei voltak. Az IME Az egészségügyi vezetők szaklapja és a magam nevében ezúton gratulálok Önnek és további sikeres munkát kívánok!

Boromisza Piroška

NÉVJEGY



Dr. Gyapay Gábor

Tanulmányait az ELTE biológus szakán végezte. Egyetem után a SOTE I. Sz. Kóronctani és Rákkutató Intézetében dolgozott, majd az EGIS Gyógyszer-gyárban, később pedig az OHVI-ben. 1989-ben került Franciaországba.

Itt a Généthon laboratóriumban, alapításiától kezdve részt vett a „high throughput” genetikai kutatási irányzat megalapításában. Ennek keretében létrehozták a mikroszatellita markerekre alapuló új típusú genetikai térképet.

1997-től kezdve a Genoscope nevű Országos Szekvenáló Központban dolgozik. Itt először a Human Genom Program keretében szekvenálták a humán 14-es kromoszómát. Majd szekvenálták egy kompakt genomú halat, és ez vezetett el ahhoz, hogy meg tudják becsülni az emberi gének számát. Jelenleg az új generációs szekvenáló gépek orvosbiológiai alkalmazását lehetővé tevő módszereken dolgozik munkacsoportjával.