

A diabetes mellitus genetikája

Korányi László, Pánczél Pál

THE GENETICS OF DIABETES MELLITUS

A cukorbetegség száma rohamosan nő; ez az emelkedés döntően a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek számának szaporodása miatt következik be. A cukorbetegség minden ismert formája a veleszületett hajlam (genetikai háttér) és a környezeti hatások következtében alakul ki. A diabetesjárvány megelőzése nem képzelhető el a betegség genetikai háttérének feltárása nélkül. Az utóbbi években jelentős eredményeket értek el az 1-es típusú diabetes mellitus genetikai háttérének megismerésében. Ezt elősegítette a betegség etiológiai klasszifikációja és homogénebb betegcsoportok kialakítása. Az 1-es típusú diabetes mellitus genetikai háttere 50-60%-ban a HLA antigénrendszerhez köthető, a többi minor genetikai faktor csak néhány százalékban szerepel. Jelenleg 18 nevesített (IDDM1-18) és hét, még nem teljesen elfogadott gén régió alkotja a genetikai tényezők csoportját. Még a HLA-rendszert illetően sem ismert a betegség okozó gén és a patomechanizmus. A diabetes mellitus klasszifikációjában már jelenleg is használható a HLA-meghatározás, az 1-es típusú diabetes mellitus predikciójában pedig a HLA- és az INS-VNTR-meghatározás.

A multigénes eredetű – egyre fiatalabb életkorban manifesztálódó – 2-es típusú cukorbetegség genetikai háttéréről kevesebbet tudunk. A 2-es típusú cukorbetegsége leginkább illő és leginkább elfogadott modell a „poligénes háttéren ható néhány gén, közepes hatással”. A patomechanizmusra jellemző csökkent inzulinhatás és -szekréció létrehozásában szereplő számos „kandidáns” génről derült ki, hogy statisztikai összefüggést mutat a diabeteshajlammal. Ezeket az adatokat populációspecifitással és gyenge, gyakran nem reprodukálható statisztikai erő jellemzi. A genom szintű vizsgálatok számos olyan, különböző népcsoportra jellemző génszakaszt tártak föl, amelyek összefüggést mutatnak a 2-es típusú cukorbetegséggel, de ezekből a vizsgálatokból is csak egy, a cukorbetegséggel összefüggő gén (calpain 10) azonosítása sikerült. A legújabb, már két népcsoporton igazolt diabetogén génszakasz a 20. kromoszómán található, abban a régióban, ahol a HNF (hepaticus nukleáris faktor) transzkripció faktorok génjei helyezkednek el. Ez a géncsalád irányítja a máj és a pancreassziget működéséért felelős számos gén átírását, így elképzelhető, hogy valamelyikük diabetesgén.

The number of diabetic patients will be doubled in the coming decades reaching 300 million for year 2025. The number of type 1 diabetics will also be increased but the majority of it will result from the increased number of type 2 diabetics. All types of diabetes are the consequence of a combination of genetic susceptibility and environmental factors, meaning that the prevention of diabetes epidemic cannot be done without the clarification of the genetic background. Significant progression has happened in the discovery of the genetic background of type 1 diabetes mellitus. It was helped by the etiologic classification of the disease: with the new classification the patient groups became more homogeneous. The HLA system is responsible for about 50-70% of the genetic risk while the effects of other genetic factors contribute 1-2% of the genetic susceptibility, respectively. Presently 25 gene regions are known as the different genetic factors of type 1 diabetes mellitus. Regarding the HLA system, the genes and pathomechanism causing the disease are not known. The classification of diabetes mellitus can be based on the HLA type while the predictability of type 1 diabetes mellitus is helped by the HLA type and the INS-VNTR. Much less is known about the genetic background of the polygenic type 2 diabetes mellitus. Its manifestation is now happening at younger age before. The best-fit genetic model consists of only a few genes with moderate effect superimposed on a polygenic background. Several „candidate” genes participating in the impaired insulin secretion and insulin action have already been investigated as the genes responsible for type 2 diabetes. These data showed the specificity in the population and most showed mild or modest association with the disease. Genomewide scans have resulted a number of significant diabetes susceptibility genes specific for a variety of populations, but these investigations have only resulted in the isolation of one gene (calpain 10) that is thought to contribute to type 2 diabetes. Most recent genomewide scans found loci on chromosome 20 in two different populations with significant segregation of type 2 diabetes. These loci are near to the region harboring the transcription factor hepatocyte nuclear factor genes. The transcription regulator HNF family is responsible for the regulation of the expression of several genes participating in the function of liver and pancreatic islet becoming a strong candidate for being a diabetes gene.

**1-es típusú diabetes mellitus,
2-es típusú diabetes mellitus, genetika**

**type 1 diabetes mellitus,
type 2 diabetes mellitus, genetics**

dr. Korányi László (levelező szerző/correspondent): Gyógyszervizsgáló Központ, DRC Kft., Balatonfüred/Drug Research Center, DRC Ltd, H-8230 Balatonfüred, Ady Endre u. 12.
dr. Pánczél Pál: Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 3rd Department of Internal Medicine, Budapest

Érkezett: 2004. április 9. Elfogadva: 2004. június 29.

A rovat szerkesztésében nyújtott segítségért a szerkesztőség köszönetet mond dr. Falus Andrásnak. E közlemény szokatlanul hosszú terjedelmének a téma rendkívüli fontossága és újszerűsége miatt adtunk teret.

A cukorbetegség történetét végigkíséri a heterogenitás-homogenitás dilemmája. A diagnózis a vércukor-emelkedés észlelésén alapul; a hormonmérés eredménye nem diagnosztikus kritérium. Önmagában a hormonszintméréssel sem állapítható meg a cukorbetegség típusa, hiszen mérni és ismerni kellene az inzulinérzékenységet és az inzulinszekréciónak kapacitást is. Ezért sokféle etiológiájú betegség került egy csoportba.

Az öröklődést vizsgálók sokáig úgy gondolták, hogy egységes betegségről van szó: homozigóta esetben a klasszikus, súlyos juvenilis diabetes, heterozigóta esetben az enyhébbnek gondolt időskori cukorbetegség-formák alakulnak ki.

Az autoimmunitás felfedezése, az inzulinszint mérhetővé válása a szérumban, a hasnyálmirigy-szigetsejt elleni autoantitestek kimutatása, az insulitis újrafelfedezése és a hisztokompatibilitási antigénrendszer feltárása voltak azok a fő tényezők, amelyek alapján az addig juvenilisnek, inzulindependensnek – ma 1-es típusúnak (1DM) – nevezett cukorbetegséget az autoimmun etiológiájú kórképek közé sorolták. Világosan elkülönítették az 1-es típust az inzulinrezisztenciával és a hasnyálmirigy β -sejtjeinek funkciózavarával járó, időskorinak vagy nem inzulindependensnek nevezett – ma 2-es típusúnak (2DM) hívták – cukorbetegség-formától (1).

Ez a paradigmaváltás 1974-1975-ben zajlott le. A diabetes mellitus – és más szénhidrátanyagcsere-zavarok – új osztályozásáról 1979-ben jelent meg közlemény (2). Ez a klasszifikáció már etiológiai alapon állt, de klinikailag az 1-es típusú diabetes mellitus az inzulindependens cukorbetegséget jelentette, a 2-es típusú pedig a nem inzulindependens diabetes mellitus szinonimájaként szerepelt. A cukorbetegség legújabb kétdimenziós osztályozása már különválasztja az etiológiai diagnózist és a szénhidrátanyagcsere-zavar mértékét (3).

Az ijesztő jóslások szerint a századvégen megindult diabetes-világjárvány során az 1995-ben ismert 135 millió cukorbeteg száma 2025-re 300 millióra fog növekedni (4). Bár várhatóan növekedni fog az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők száma is, de a robbanásszerű emelkedést a 2-es típusú cukorbetegség szaporodása jelenti. A fenti adatok tartalmát még rémisztőbbé teszi, hogy azok csak a klinikailag felismert cukorbetegségről szólnak, miközben a cukorbetegeknek csak egy részét – egyes felmérések szerint mintegy felét – diagnosztizálják (5, 6). A 2-es típusú cukorbetegség lassú progressziója miatt az első tünetek és a diagnózis felállítása között tíz év is eltelik, és akkor már csaknem minden esetben megjelennek a betegség szövődményei is. A cukorbetegnek rövidebb élettartamáért a szövődmények a felelősek: a cukorbetegnek 75-80%-a cardiovascularis szövődmények miatt hal meg; a vak, amputált lábú vagy művesekezésre szoruló betegek döntő többsége cukorbetegségben szenved.

További aggodalomra ad okot, hogy a „felnőttkori” diabetesnek tartott 2-es típusú cukorbetegség ma már gyermekkorban is gyakori. Míg például 1995-ben az USA-ban az összes, gyermekkori cukorbetegségben

szenvedő beteg 95%-a az 1-es típusba tartozott, ma már 8–45%-uk a 2-es típusba tartozik (7). Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők száma alig nő, viszont ijesztően emelkedik a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők száma. Ismerve a betegség természetét és lefolyását, ez azt jelenti, hogy ezek a betegek életük húszas-harmincas – azaz legproduktívabb – éveikben érnek el a szív- és érrendszeri szövődményekhez.

A cukorbetegség minden ismert formájának kialakulását és lefolyását együttesen határozzák meg az örökletes tényezők – a génjeinkben kódolt hajlam – és a környezeti hatások. Ez pedig azt jelenti, hogy nagy valószínűséggel nem lesz cukorbeteg az, akinek nincsenek „hajlamgénjei”, és feltehetően elodázhatható vagy megelőzhető a cukorbetegség manifesztációját, ha a kialakulásáért felelős környezeti tényezőket időben meg tudjuk változtatni.

A cukorbetegség és szövődményei ellen folytatott harcot tehát a betegség-hajlam genetikai hátterének és a környezeti tényezőknek a megismerésével kell kezdenünk.

Legfontosabb a korai felismerés lehetőségének megteremtése. Számos nagy klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a környezeti tényezők, a táplálkozás, az életmód változtatása eredménnyel késlelteti a 2-es típusú cukorbetegség manifesztációját, sőt, az esetek több mint felében rendezzi a már kialakult csökkent glükóztoleranciát (IGT) is (8, 9).

A szövődmények megelőzésében az a felismerés játszott hatalmas szerepet, hogy a mindenkori glykaemia szintje és a szövődmények között összefüggés áll fenn. Megszülettek a normoglykaemia elérését célzó kezelési eljárások; e megelőzési stratégia igazát az 1-es típusú cukorbetegség esetében az amerikai DCCT, a 2-es típusú cukorbetegség esetében az angliai UKPDS vizsgálat igazolta.

A szövődénymegelőzés alapja a korai diagnózis, hogy a lehető legkorábban elkezdődjön a normoglykaemiás kezelés, a betegségmegelőzés alapja pedig a betegség várományosainak a felismerése. A molekuláris genetika óriási fejlődése és az emberi genom megismerése új perspektívákat adott a diabetológiának. A hatalmas mintaszámokat feldolgozni képes molekuláris csiptechnológia, a fejlett komputeres DNS (genom), az mRNS (transcriptom) és az átírt fehérje (proteom) szintjén vizsgálják a diabetes mellitus patogenezisét.

Remélhetjük, hogy a cukorbetegség „hajlamgénjeinek” megismerésével nemcsak korai diagnózist segítő genetikai markerekhez jutunk, de értelmezni tudjuk majd a betegség különböző fenotípusait; megismerjük, hogy mely formák jellemzőek országunkra, népességünkre. A genetikai háttér „populációspecifitásának” elengedhetetlen tisztázása nemcsak a megfelelő, populációspecifikus markerek használatát biztosítja, de a későbbiekben tervezhetővé teszi az esetleges génterápiát is. Ennek a munkának az alapja a hazai betegpopuláció genetikai mintáinak gyűjtése, tárolása, egy olyan cukorbeteg-DNS-mintatár, azaz cukorbeteg-génbank kialakítása, amely bármikor, ismétlődően vizsgálható.

A HAJLAMOSÍTÓ GÉNEK KERESÉSÉNEK MÓDSZEREI

Az 1-es típusú diabetes mellitus molekuláris genetikájának megközelítésére két alapvető módszer áll rendelkezésre. Az egyik a klasszikus jelöltgén-kutatás, a másik a fordított genetikai megközelítés.

Az első módszer logikus, hipotézis által irányított, erősen fókuszált stratégia: az alap- és klinikai kutatások által a betegség kialakulásában feltételezetten szerepet játszó molekulák (antigének, mint: GAD65, inzulin, ICA69, immunglobulinok stb.) polimorfizmusának keresése.

A másik módszerben a teljes genom polimorfizmusait vaktában elemzik nagyszámú, cukorbetegségben érintett család bevonásával. Ha egy, többnyire 10–30 cM (centi Morgan) szélességű DNS-szakasszal kapcsoltságot (linkage) találnak, azt még tovább kell elemezni, hiszen az molekuláris szinten hatalmas mennyiségű gént jelent. A módszer korlátait a betegség fenotípus-heterogenitása, populációs és etnikai különbségek, statisztikai számítási problémák határozzák meg (például: mi legyen a szignifikancia határa?). Emiatt az egyik kutatócsoport által talált eredményt mások gyakran nem tudják megerősíteni.

Kapcsoltság- (linkage-) elemzés

Azt vizsgálja, hogy van-e bizonyíték a betegségre hajlamosító elméleti kromoszomális hely (locus) és jelölőhely (markerlocus) alléljeinek együttes kapcsolt átmenetére (átöröklődésére) az adott betegségben érintett, többtagú családokban? A markerlocus egy DNS-szegmentet, egy kromoszómarégiót jelez. A kapcsolt átmenetet a két adott locus közötti szoros fizikai kötődés okozza.

Olyan családok vizsgálata szükséges, amelyekben legalább két beteg gyermek ismert (szülőkkel vagy a nélkül).

A beteg testvérpár kapcsoltság elemzése (affected sib pair analysis) során azt vizsgálják, hogy a beteg testvérpár genotípusa hány százalékban tartalmaz közös alléleket a markerlocusok tekintetében. Ha sok testvérpárt megvizsgálva ez a statisztikailag vártnál nagyobb, feltételezhető, hogy a jelzőhely régiójában van valahol a betegség génje is (testvérek körében véletlenszerű öröklődés esetén az esetek 25%-ában két allél, 50%-ában egy allél, 25%-ában egy allél sem közös).

Társulás- (association) elemzés

A vizsgálattal arra keresnek választ, hogy egy adott marker- (vagy gén-) allél gyakrabban fordul-e elő a betegekben, mint a kontrollcsoportban. Ha igazolható a társulás a betegség és a marker- (vagy gén-) locus allélje között, akkor feltételezhető a marker és a betegséglocus közötti kapcsoltság kiegyensúlyozatlanság (linkage disequilibrium). Linkage disequilibrium: a betegséghez kötött és a markerallél-kombináció nem random módon fordul elő a populációban.

Lehetséges, hogy a markerallél ritkábban fordul elő a várhatónál, ekkor protektív allélről beszélhetünk, amely örökletesen véd a betegség kialakulásától.

A társuláselemzés csak akkor fedez fel összefüggést, ha a betegséglocus nagyon közel van a markerhez és kapcsoltság kiegyensúlyozatlanság is fennáll.

Az asszociáció erősségét a relatív rizikóval (RR) fejezzük ki:

$$RR = \frac{\text{az allélt hordozó betegek száma} \times \text{az allélt nem hordozó kontrollok száma}}{\text{az allélt hordozó kontrollok száma} \times \text{az allélt nem hordozó betegek száma}}$$

ha $RR > 1$: diabetogén az allél, ha $RR < 1$: protektív az allél.

(Az abszolút rizikó ritka betegség esetén nagy RR kimutatásakor is alacsony marad: 14 éves kor alatt az 1-es típusú cukorbetegség prevalenciája 0,07%. Tízszerez RR-növekedés esetén is 1% alatt marad az abszolút rizikó.)

Klasszikus eset-kontroll populációs társuláselemzésben egymással rokonságban nem álló betegek és ugyancsak nem rokon kontrollok markerallél- vagy genotípus-frekvenciáját hasonlítják össze. Ha a kontroll- és a betegcsoport etnikailag nem hasonló, hamis eredményt kapunk (Észak-Amerika). Utóbbi elkerülésére családi alapú társulásanalízis használható, például AFBAC (affected family based controls): a betegbe átöröklött markerallél és a nem átöröklött kontrollallél összehasonlítása; a szülőkből jön a betegség és a kontrollallél is, így nincs etnikai zavar.

Genom scan vizsgálatok

A genom scan vizsgálatok feltétele volt, hogy olyan genetikai markerkészletet találjanak, amely:

- az egész emberi genomot egyenletesen fedi,
- informatív, azaz a populáció nagy része heterozigóta az eléggé polimorf allélokra, nagy tömegben vizsgálható.

Első generációs genom scanek: Mikroszatelliták. Ismétlődő, 16–60 bázispárból álló DNS-szakaszok, amelyek minden kromoszómán, azok egész hosszában megtalálhatók, nagyon polimorfok, azaz számos alléllal rendelkeznek. Affected sib pair analízishez jók. Pozitív esetben tovább kell vizsgálni, hogy az adott szakaszon levő több tíz vagy száz gén közül melyik áll valóban kapcsolatban a betegséggel.

Második generációs genom scanek: a markerek az egy nukleotidból álló polimorfizmusok (single nucleotide polymorphism, SNP). Ezek sűrűbben helyezkednek el, tehát nagyobb a felbontásuk. Ugyancsak főleg affected sib pair analízishez jók.

Ebben a közleményben a cukorbetegség két leggyakoribb formájának, az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségnek a genetikai háttéréről gyűjtöttük össze a fontosabb információkat.

1-es típusú diabetes mellitus

Az örökletesség bizonyítékai

Család- és ikervizsgálatok

Az 1-es típusú diabetes mellitus leggyakoribb az ebben a betegségben szenvedők egyetétjű ikertestvérében; a betegség kialakulásának kockázata az alábbi sorrendben csökken: kétetétjű ikertestvér, nem ikertestvér (náluk a kockázatsökkenés sorrendje: HLA-identikus, HLA-haploidentikus, HLA nem identikus testvér). A cukorbeteg apák gyermekei esetén nagyobb a diabetes mellitus kialakulásának kockázata, mintha az anya lenne diabeteses. A kockázat itt is függ az átörökölt HLA-típustól (10). Az adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A szigetsejt elleni antitestek vizsgálata

A cukorbetegség kialakulására vezető folyamat során az immunológiai abnormalitások időszakában az akkor még nem cukorbeteg egyének szérumban szigetsejt elleni antitestek jelennek meg. A jelenleg vizsgálható autoantitestek a következők: szigetsejt elleni citoplazmatikus antitest (ICA), glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (GADA), tirozin-foszfátáz elleni antitest (anti-IA2), inzulin elleni antitest (IAA). Ezek az anti-

testek a cukorbeteg első fokú rokonaiban nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, mint az átlagnépességben (10). Az autoantitest-előfordulás részben genetikailag meghatározott: a monozigóta-dizigóta ikertestvérek közötti különbség genetikai, a dizigóta és a nem ikertestvérek közötti különbség pedig környezeti tényezők szerepére utal.

Itt kell megemlíteni, hogy az 1-es típusú cukorbetegség előfordulása csak 10%-ban familiáris, 90%-ban sporadikus (11).

Nem anyai eredetű szigetsejt-specifikus antitestek már az újszülöttben is jelen lehetnek (12). Ha a cukorbetegség patogenezeise eszerint nagyon korai életkorban kezdődik, az anyai immunstátus, az anya genotípusa, az anya-magzat genetikai kölcsönhatás is szerepet játszik abban, ezért mindezeket is tanulmányozni kell.

Hajlamosító gének

Az 1-es típusú cukorbetegség a jelenlegi állás szerint 25 génrégióval áll összefüggésben (11). Ezeket a génrégiókat kapcsoltsági – linkage – és társulási – association – tanulmányokban találták meg. (Az alapvető módszereket külön keretben ismertetjük.) Egy genomszűrés során talált, cukorbetegséggel összefüggésbe hozható kromoszómaterület nagyon sok, nagyrészt ismeretlen funkciójú gént tartalmaz, s azon belül még nem tisztázott, hogy melyik áll valódi összefüggésben a betegséggel. A másik, célzott stratégiával sem ismert még, hogy a cukorbetegségben ismert szerepet játszó fehérjemolekula – inzulin, GAD, immunglobulin stb. – génpolimorfizmusának keresésével megtalált sajátosság és a patomechanizmus között milyen összefüggés áll fenn.

A feltételezett fogékonysági locusokat IDDM1-18 elnevezéssel és számozással illetik (IDDM: inzulindependens diabetes mellitus, az 1-es típusú cukorbetegség korábbi elnevezése). Például az IDDM1 az MHC-ben talált, az IDDM2 pedig az inzulingén közelében talált fogékonysági locust jelöli. A 18 számozott és hét elnevezés nélküli fogékonysági hely közül azokat ismertetjük röviden, amelyekhez valamilyen tanulság fűzhető.

Az 1-es típusú cukorbetegség fő genetikai meghatározója a HLA-rendszer, ez az örökletes fogékonyságban 50-70%-os szerepet játszik. A többi ma ismert locus a fogékonyság néhány százalékáért lehet egyenként felelős.

IDDM1

A 6. kromoszóma rövid karján az MHC-régió belül a 6p21.3 területen helyezkedik el. Markerei: HLA DRB1, DQB1, DQA1.

Az 1970-es évek közepén fedezték fel, hogy a HLA I. osztályába tartozó B locus egyes alléljei (B8 és B15) az 1-es típusú cukorbetegséghez társulnak. Később kiderült, hogy a II. osztályú HLA-locusok – DRB1 03 és DRB1 04 (DR3, DR4); DQB1 (0302, 0201); DQA1 (0501) – még erősebben társulnak az 1-es típusú cukorbetegséghez. A legnagyobb kockázatot a HLA DQA1 0301–DQB1 0302 (DQ8) és a HLA DQA1

1. TÁBLÁZAT

Az 1-es típusú cukorbetegség várható megjelenése a populációban és a diabeteses egyén (proband) családjában

Vizsgált csoport	Az 1-es típusú diabetes előfordulása (%)
Az átlagnépességben, 30 éves korra	0,1–0,4
Diabeteses egyén testvérénél,	
30 éves korra	6
A diabeteses egyén gyermekében	3–6
– ha az apa diabeteses,	
20 éves korra	6–9
– ha az anya diabeteses,	
20 éves korra	1–4
Egyetétjű ikertestvér, 30 éves korra	34
Egyetétjű ikertestvér, 12 évvel	
a proband diagnózisa után	43
Egyetétjű ikertestvér, 40 évvel	
a proband diagnózisa után	50
Kétetétjű ikertestvér	10–12
HLA-identikus testvér	15
HLA-haploidentikus testvér	9
HLA nem identikus testvér	1–2

0501–DQB1 0201 (DQ2) haplotípusok jelentik. A DQ8-cal a DR4, a DQ2-vel a DR3 allélek fordulnak elő leggyakrabban (kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanság). Annak a személynek a legnagyobb – az átlagnépességhez képest 24-szeres – a kockázata, aki DQ2-DR3/DQ8-DR4 heterozigóta (13). Kiderült, hogy a HLA DR4 altípusokat is vizsgálni kell: a cukorbetegségre való hajlamot a DRB1 0401 (Európában ez a legjelentősebb), a DRB1 0404, a DRB1 0408 szubtypusok jelentenek.

Az asszociációs vizsgálatok során nemcsak a diabetes iránti fogékonyságot jelentő HLA geno- és haplotípusokat, hanem rezisztenciát jelentőket is találtak: legerősebben, valószínűleg dominánsan a HLA DRB1 1501 (DR2)-DQ A1 0102-DQB1 0602 (DQ6) haplotípus véd az autoimmun diabetestől.

Számos, az 1-es típusú cukorbetegség iránt fogékonyságot jelentő HLA-molekulában a DQB1 lánc 57. aminosavának helyén aszparaginsav helyett egyéb aminosav helyezkedik el. Sokáig úgy tűnt, hogy a DQB1 a primer fogékonysági locus. Egy későbbi tanulmány azonban azt mutatta, hogy a DRB1 0401-et és a DQB1 0302-t egyaránt tartalmazó haplotípus diabetogénebb, mint a közülük csak az egyiket hordozó haplotípus. Tehát a DRB1 és a DQB1 együtt felelős a fogékonysáért (14).

A kapcsoltsági analízisek szerint is a HLA-régióban vannak fogékonysági gének: 538 diabeteses testvérpár 54%-ának volt két közös HLA-haplotípusa, míg 7,3%-uknak – az egyébként várt 25% helyett – egyik haplotípusuk sem volt közös (15).

Bár a legerősebb örökletes összefüggés a HLA-gének és az 1-es típusú cukorbetegség között áll fenn, az eltelt közel három évtized alatt nem sikerült tisztázni, hogy a HLA-gének hogyan és milyen kombinációban produkálják hajlamosító- és védőhatásukat. *Tehát a régió megtalálása még nem jelenti a gén és a patomechanizmus megtalálását.*

Találtak társulást a cukorbetegség és az MHC-régió egyéb génjei között is. Például 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő populációban a „néma” komplementfaktor 4 (C4) allélek és a szérum alacsonyabb géntermékszintjének gyakoribb előfordulását mutatták ki (16). Szerepet tulajdonítottak a *szérum alacsony C4-koncentrációja* (genetikailag determinált sajátosság), a *vírusfertőzések lehetséges perzisztálása* (környezeti tényező) és az *autoimmun folyamat kiváltása* között, a genetikailag egyébként is a betegségre fogékony egyének esetében.

LADA (latent autoimmune diabetes in adults) típusú betegségben a *TNF- α promoter 308-as* pozíciójában gyakoribb volt egy adott mutáció, mint a gyors progressziójú 1-es típusú cukorbetegségben (17), miközben a hajlamosító HLA-antigének előfordulásában nem észleltek differenciát a két csoport között (18, 19). Tehát az 1-es típusú cukorbetegség körlefoyasát befolyásolhatják a *minor genetikai determinánsok*.

A DQ8 kockázatonövelő hatását fokozta, ha *LTR13* (retroviral long term repeat 13.) társult hozzá, ugyanez a tényező nem befolyásolta a DQ2 hatását (20, 21).

A *MIC-A* (MHC Class I chain related A) gén polimorfizmusa (MIC-A5) és az 1-es típusú cukorbetegség között DR3-tól és DR4-től független társulást találtak, igen magas odds-aránnyal (esélyhányados); a MIC-A5-pozitív személyeknél hamarabb is alakult ki a betegség (22, 23). A MIC-A gén azért érdekes, mert valószínűleg a *γ/δ T-sejtek szabályozásában* vesznek részt és e sejt-típusnak szerepet tulajdonítanak a *szigetsejtpusztulás patomechanizmusában*.

A korai ifjúkorban manifesztálódó 1-es típusú cukorbetegség esetén a nemek arányánál körülbelül másfélszeres férfi túlsúly figyelhető meg. Ennek hátterében az X-kromoszómához kötődő örökletes sajátosságot feltételeztek. Belga szerzők azonban 2532, 40 éves kor alatt manifesztálódott cukorbetegségben szenvedő személy esetének elemzése alapján igazolták, hogy a pubertás idején a betegség kialakulásában a fő meghatározó tényezőnek a magasabb testtömegindex (BMI) bizonyult: a fiúk a pubertás idején kövérebbek – és inzulinrezisztensebbek – voltak a lányoknál, s ez elősegítette a cukorbetegség manifesztálódásának gyakoribbá válását, főleg a lassú progressziójú autoimmun diabetes mellitus eseteiben (24). Tehát *örökletes eredetűnek látszó sajátosságot nem minden esetben okoz öröklődés*.

Elemelve azt a tényt, hogy az apa cukorbetegsége nagyobb kockázatot jelent a gyermekre, mint az anyai, a szerzők 1367 tagból álló 464 családban (464 diabeteses utód) vizsgálták a szülői HLA DQ allélek átkerülését a leszármazottba. Az át nem adott DR3-DQ2 és DR4-DQ8 lényegesen gyakoribb volt az anyákban, mint az apákban, ha az összes, nem DQ2/DQ8 heterozigóta leszármazottat vagy a HLA szerint kockázatot nem hordozó leszármazottakat vették figyelembe (25).

Lehetséges, hogy az anyából a magzatba átkerülő és ott sokáig, évtizedekig perzisztáló, diabetesre nagy rizikót jelentő HLA-típust hordozó sejtek mint környezeti tényezők is részt vehetnek a cukorbetegség indukálásában. Tehát *a genetikai tényező környezeti tényezőként is szerepelhet a betegség indukálásában*.

IDDM2

A 11-es kromoszómán a p15-ös régióban helyezkedik el. Markere az INS-VNTR.

Először társuláselemzéssel észlelték 1-es típusú cukorbetegségben az inzulingén-promoterrégió variable number of tandem repeat locus (a kettős ismétlődések változó számát meghatározó locus) sajátosságát mint egy fogékonysági jelölt gén (inzulin) közelében lévő markert (26). A kapcsoltsági vizsgálatok közül még a legnagyobb, 616 családot tartalmazó sem tudta valószínűsíteni a kapcsoltságot (27). Azonban a családi alapú asszociációanalízis (AFBAC) megint igazolta szerepét (28).

A tanulsága ennek az, hogy *az asszociációs analízis erősebb a kapcsoltsági analízisnél*. Tehát a jelenlegi kapcsoltsági szűrésekkel nem biztos, hogy megtalálják a fontos fogékonysági géneket, főleg az átlagnépesség-

A régió megtalálása még nem jelenti a gén és a patomechanizmus megtalálását.

ben gyakran előfordulókat (sok a nem cukorbeteg homozigóta személy) és a betegségre való hajlamot csak enyhén befolyásoló géneket.

Az inzulín-VNTR rövid allélje (class I) cukorbetegségre hajlamosít, a hosszú allél (class III) véd a cukorbetegségtől. A gén funkciója ismeretlen.

A német BABYDIAB tanulmányban részt vevő 488, 1-es típusú diabetesben szenvedő szülőt és 1122 gyermeküket, valamint 846 kontrollszemélyt vizsgáltak. A gyermekeket születésüktől fogva, 2–12 éven át követték. A gyermekek közül azok hordozták a legnagyobb rizikót multiplex, szigetsejt elleni antitest kialakulására (21,8% versus 8,9%) és cukorbetegség manifesztálódására (8,5% versus 4,3%), akikben a HLA

DR3/DR4-DQ8 és DR4-DQ8/DR4-DQ8 haplotípus mellett az INS VNTR I/I genotípus volt jelen, szemben azokkal, akikben a fenti HLA haplotípus mellett az INS VNTR I/III vagy III/III genotípusát találták (29). Tehát, a diabetesre fogékonyak csoportjából az IDDM2-locus kijelölt egy még fogékonyabb csoportot. Ezt már biztosan figyelembe kell venni a tervezett predikciós/prevenziós vizsgálatokban.

IDDM4

A 11-es kromoszóma q13-as területére lokalizált. Markere az FGF3, illetve pontosabban a D11S1337, az FGF3-tól éppen proximálisan.

Ha egy régióval való kapcsoltság igazolható, a következő lépés, hogy ezt a régiót markerekkel kitöltsék, hogy megtalálják a diabéteszrel társulást mutatókat vagy azonosítsák a jelölt géneket („pozicionális jelölt gének”).

Az IDDM4 régiója azonban igen széles – 15 cM –, ez nagyon megnehezíti a valódi fogékonyági gén megtalálását. Felvetődik tehát a kérdés, egyáltalán *kivitelezhető-e a pozicionális jelölt marker térképezése?* Az IDDM4 esetén a fogékonyági gén valószínűleg a fibroblastnövekedési faktor közelében helyezkedik el, finom géntérképezéssel már találtak jelölteket (30).

IDDM8

A 6-os kromoszóma q27 területén található, markere a D6S281 mikroszatellita.

Az apo(a) gén a 6q26-27-es régióban helyezkedik el. Az Lp(a)- [(lipoprotein (a)-] szint és a genetikailag determinált kringle-IV-szám [az Lp(a) molekula fehérjéjének gyűrű alakú, ismétlődő peptidlánca] közötti kapcsolat a következő: minél nagyobb a kringle-IV-ek száma, annál alacsonyabb az Lp(a)-szint. Minél magasabb az Lp(a)-koncentráció, annál hajlamosabb az egyén szív- és érrendszeri betegségekre. Korábbi vizsgálatok nem találtak asszociációt az Lp(a)-koncentráció és az 1-es típusú cukorbetegség között. Újabb rövid betegség-tartamú 1-es típusú, gyermekkori kezdetű cukorbetegségben az alacsony kringle-számú, azaz kis molekulatömegű Lp(a)-fenotípus lényegesen gyakoribb előfordulását igazolták, az átlagpopulációhoz viszo-

nyítva. Vegyes betegség-tartamú betegcsoportot használva eltűnhet a különbség, hiszen az alacsony kringle-számú Lp(a)-fenotípus magas Lp(a)-szinttel, valamint a szív- és érrendszeri szövődmények nagyobb kockázatával jár, azaz ezeknek a betegeknek a túlélése nem hosszú: az 1–5 évnyi betegség-tartamúak között a kis molekulatömegű apo(a) 41,7%-ában, a 35 éven túli betegség-tartamúak 18,2%-ában fordult elő (31).

Az IDDM8 és az apo(a) gén kapcsolata arra utalhat, hogy a túlélési effektus gátolhatja a génteljes megjelölését.

IDDM12

A 2-es kromoszóma q33-as régiójában helyezkedik el, markere valószínűleg a CTLA4 (citotoxikus T-lymphocytá-asszociált 4) locus.

A CTLA4 locus valószínűleg azonos az IDDM12-vel. Ha ez bizonyossá válik, ez lesz az első diabétesz-gén, amelyet a pozicionális jelölt térképezésével találtak meg. *Tehát a pozicionális jelölt gén térképezése valószínűleg nem lehetetlen.*

Az IDDM12 populációs heterogenitása nagy (32): az egyik népességben igazolták kapcsolatát az 1-es típusú cukorbetegséggel, a másikban nem (olasz, spanyol területen igen, Szardínia szigetén nem).

Érdemesnek tartják a további kutatást ezen a területen, hiszen a CTLA4 a T-sejt-aktiváció – az 1-es típusú cukorbetegségben nem megfelelően működő – szuppressziójában játszik szerepet.

A gének prediktív szerepe

Felmerül a kérdés: ezek a gének 1-es típusú cukorbetegségre vagy általában *autoimmunitásra* predisponálnak?

Az IDDM1 rheumatoid arthritisre (33), autoimmun pajzsmirigybetegségre, autoimmun eredetű Addison-kórra, coeliakiára is predisponál. Az IDDM2 jellemző volt SLE-re, Bechterew-kórra, asthma bronchialéra, sclerosis multiplexre. Az IDDM3 coeliakiára is hajlamosít. IDDM6 társul Graves–Basedow-kórral, rheumatoid arthritissel, észlelték sclerosis multiplexben. Leírták az IDDM8 és a rheumatoid arthritis, az IDDM12 és coeliakia, Graves–Basedow-kór kapcsolatát is. Tehát úgy tűnik, hogy az 1-es típusú cukorbetegségre hajlamosító gének más autoimmun betegségekre is közös hajlamot jelentenek (34).

A vírusfertőzésre adott immunválasz genetikai meghatározottsága

A Coxsackie-B4 vírus (CB4V) elleni IgG-antitest-titerek, valamint a poliovírus és a mumpszvírus elleni antitestszintek összefüggését vizsgálták a HLA DR típussal 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő gyermekek egészséges testvérei körében. A DR3-, illetve a DR4-hordozókban magasabbnak találták a CB4 elleni antitest-titert, mint a DR2-pozitívokban. A poliovírust illetően hasonló trendet figyeltek meg, míg a mumpszvírus tekintetében a DR2-hordozók válasza bizonyult erősebbnek (35).

Az 1-es típusú cukorbetegség kórlefolysását befolyásolhatják a minor genetikai determinánsok.

Az eredmények szerint a CB4V elleni magas anti-testtiter is inverz összefüggésben állt a sejt által közvetített immunválasz erősségével; emiatt perzisztálhat a vírus, nagyobb eséllyel váltva ki autoimmun reakciót (analógia az 1-es típusú cukorbetegségben észlelt Th1/Th2 válasz eltolódásával).

Figyelemre méltó eredményről számol be *Hermann* (36): finn populációban az 1939–1965 között diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőknél a fogékonyságot jelentő HLA-típusok gyakrabban, a rezisztenciát jelentők ritkábban fordultak elő, mint az 1990–2001 között kórismézett csoportban. Tehát mérséklődött a genetikai és felértékelődött a környezeti tényező szerepe. Lehetséges, hogy a cukorbetegséget indukáló vírusok (rubeola, mumpsz) eradikálásával és az enterovírus-infekciók számának csökkenésével mérséklődött azoknak a genetikai tényezőknek a szerepe is, amelyek e vírusfertőzésekre diabetogén válaszra hajlamosították az egyént (37). Más környezeti tényezők szerepe viszont előtérbe kerülhetett: új táplálék-alkotórészek, étkezési szokások.

A genetikai vizsgálatok klinikai jelentősége

Ma a genetikai vizsgálatok közelebb kerültek a betegágyhoz. A HLA-típusozás (IDDM1) segíti a gyermek- és főleg a felnőttkorban manifesztálódó cukorbetegség típusmeghatározását: nem minden gyermekkori diabetes mellitus tartozik az 1-es típusba; az már jobban ismert, hogy nem minden felnőttkori cukorbeteg 2-es típusú.

Az 1-es típusú cukorbetegség majdani prevenciójához feltétlenül szükséges a predikció: az előrejelzésnek már jelenleg is része a HLA-típus (IDDM1) és az INS VNTR (IDDM2) vizsgálata.

2-es típusú diabetes mellitus

A 2-es típusú cukorbetegség hátterében nem a β -sejtek pusztulása áll. A „perifériás” szövetekben – döntően a máj-, az izom- és a zsírszövetben – csökken az inzulin hatása (inzulinrezisztencia) és mindehhez társul a β -sejtek inzulinszekréciós zavara. Mindkét eltérés megelőzi a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását, mindkettő öröklött, hiszen a betegek első fokú hozzátartozóiban már kimutatható (38, 39), és mindkét eltérés mechanizmusa óriási számú, a kórfolyamatban szereplő gént és génterméket jelent (kandidáns gének), ezek potenciális hajlamméregnek tekinthetők.

A világnépesség alakulásának ismeretében nyilvánvaló, hogy a 2-es típusú cukorbetegség világméretű szaporodása nem magyarázható egyedül genetikai okokkal. A kórkép a „diabetogén életforma”, a „cocacolanizáció”, a mozgáshiány, a diétaváltás és a feleslegben fogyasztott energia okozta elhízással terjed együtt. Elsősorban azokat a természeti népeket sújtja, akik genetikailag nincsenek felkészülve a környezet gyors, ilyen irányú változására.

Az öröklődés bizonyítékai

A 2-es típusú cukorbetegség örökletessége a klinikai orvoslás mindennapos tapasztalata, ezt számos tényező igazolja. A 2-es típusú cukorbetegség a családon belül halmozódik; együttes előfordulása az egyiptetűjű ikrekben megközelíti a 100%-t (38, 40). Ez a konkordancia-szint csaknem a duplája annak, amit a kétpetűjű ikrek esetében vagy testvérek között észlelünk (39, 41). A betegség kialakulásának rizikója a fehér és az ázsiai populáció 5–8%-os és a csendes-óceáni szigetvilág lakói vagy az amerikai pima indiánok körében észlelt 50% feletti kockázat között ingadozik (42). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a háttérben egy nagy befolyású, úgynevezett major gén hatása áll, de a kutatók a mai napig még nem találtak ilyen gént (43, 44).

Egy gyakori, genetikusan meghatározott betegség esetében a rizikó meghatározásakor azt vizsgálják, hogy milyen esélye van egy érintett diabeteses beteg személy egészséges családtagjának arra, hogy cukorbeteg legyen. Egy egészséges egyénnek, akinek a testvére 2-es típusú cukorbetegségben szenved, 3,5–4-szer nagyobb (λ_s) az esélye a 2-es típusú cukorbetegségre, mint az átlagpopulációnak (43). Ez az érték – amely egyes adatok szerint csak 2,5 (45) – közepesnek vagy inkább alacsonynak mondható, ha például az egyiptetűjű ikrek esetében lényegesen alacsonyabb konkordanciájú 1-es típusú cukorbetegség 15-ös λ_s -értékével hasonlítjuk össze (45).

Így annak ellenére, hogy meggyőző adatok bizonyítják a 2-es típusú cukorbetegség erős genetikai hátterét, a populációban észlelhető magas előfordulás arra utal, hogy a hajlamméregnek inkább a mindennapos, kis penetranciájú gének között kell keresni; az amerikai *Risch* szerint a 2-es típusú cukorbetegségre leginkább illő és a kutatók által leginkább elfogadott modell a „néhány közepes hatású, poligénes háttérrel ható gén” (46).

A betegségre hajlamosító gének

A cukorbetegség prediszpozíciójáért felelős gének kutatása főként a kandidánsgén-eljárást és a pozicionális klónozás eredményeinek genomszintű kapcsoltság- (linkage-) vizsgálatát használta. Számos, a 2-es típusú cukorbetegség patomechanizmusában szereplő kandidáns gént vizsgáltak már eddig; több, a 2-es típusú cukorbetegséghez kapcsolódó polimorfizmust írtak le, azonban ezeknek az eredményeknek a nagy részét nem tudták reprodukálni: vagy csak nagyon enyhe, vagy közepes asszociációt mutattak a 2-es típusú cukorbetegséggel, vagy csak a diabetes mellitus ritka eseteiért voltak felelősek (2. táblázat). Például az inzulinreceptor mutációja – amely Mendel-féle öröklődési menettel járó súlyos cukorbetegséget okoz – a 2-es típusú cukorbetegség egy kis töredékéért felelős (47). *Altshuler*,

A genetikai tényező környezeti tényezőként is szerepelhet a betegség indukálásában.

2. TÁBLÁZAT

A 2-es típusú cukorbetegség kandidáns génjein leírt eltérések

A gén és az eltérése	A gén és az eltérése
Inzulin: 23 A/T (HphI)	HNF-1 α : Ala98Val
Inzulinreceptor: Val 985Met	HNF-4 α : Val225Met
IRS-1: Gly972Arg	HNF-4 α : Thr130Ile
IRS-1: Ala513Pro	FABP2: Ala54Thr
IRS-2: Gly1057Asp	β_2 -adrenerg-receptor: Gln27Glu
IRS-2: Leu647Val	β_3 -adrenerg-receptor: Trp64Arg
p85 alegység PI3-kináz: Met326Ile	UCP2: Ala55Val
Shc: Met300Val	UCP2: 866 G→A
PCl: Lys121Gln	UCP3: 55 C→T
GLUT4: Val383Ile	TNF- α : 238 A/G
PPAR γ : Pro12Ala	paraoxonáz-2: Ala148Gly
SUR1: C/T (exon 18)	hexokináz II: Gln142Pro
Thr759Thr	glikogén-szintáz: Met416Val
SUR1: IVS15-3 c/t	Az 1-es típusú protein-foszfátáz (PP1R3) glikogénhez kapcsolt
KIR 6.2/Bir: Glu23Lys	reguláló alegysége: ASp905Tyr
Glukagonreceptor: Gly40Ser	calpain 10: G/A intron 3 (UCSNP-43)
Amylin: Ser20Gly	IRS-1: T608R
Sziget amyloid polipeptid: 132 G→A	IL-6: C174G
TNF- α : G308A	rezisztinpromoter: 180C>G
Membrán-glikoprotein: PC-1 K121Q	

amikor az addig közölt polimorfizmusokat metaanalízise során elemezte, arra a megállapításra jutott, hogy a publikált 16 génelterés közül csak egy, a PPAR γ gén Pro12Ala polimorfizmusa áll kapcsolatban a 2-es típusú cukorbetegséggel, 1,2-es relatív rizikó-szinten (48).

A különböző populációkon végzett genomszintű vizsgálatokban (genomwide scan) számos, a diabetes-prediszpozíciót szignifikáns szinten jelző, az adott populációra jellemző génszakaszt találtak. A mexikói származású amerikaiak (Mexican Americans) esetében a 2q37 (49), 15q21 (50), 10q26 (51) és a 3p kromoszómaszakaszokon (52), a pima indiánoknál a 1q21-23 és a 11q23-q25 szakaszokon (53), a fehér populáció esetében a 12q24 (54), a finneknél a 9p13-q21 (55), az Utah állambeli fehérekénél a 1q21-q23 (56), a franciák esetében a 3q27-qter (57), a skandinávoknál a 18p11 (58) és az ausztráliai bennszülöttek esetében a 2q24.3 (59) kromoszómán, míg az izlandi zárt populációban – ahol a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája csak 2,5% – a deCODE vizsgálat során az 5q34-q35.2 szakaszon találtak (60) a cukorbetegséggel szignifikáns összefüggést mutató locusokat.

Ez utóbbi vizsgálat során 227 család 763 cukorbetegén végezték el 906 mikroszatellita markerrel a genotipizálást. A 3.64 LOD scort elérő összefüggés csak a nem kövér betegek esetében volt szignifikáns; ha az anyai transzmissziót vették figyelembe, az összefüggés LOD=3,48-ra változott. A vizsgálat interakciót igazolt a már előzetesen ismert 12. kromoszóma és a most leírt 5. kromoszóma locusa között.

A 20. kromoszómán lévő 20q12-q13-as locuson két

független munkacsoport talált két, egymástól jól elkülönülő népcsoporton – askenázi zsidókon (61) és finn diabeteses családokon (62) – a cukorbetegség kialakulását, hajlamát jelző génszakaszokat. Ez a génterület azért rendkívül érdekes, mert itt található a hepaticus nukleáris faktor 4 α (HNF-4 α) gén. A HNF-4 α (magi receptor) a HNF-1 α (homeodomén fehérje) és a HNF-6 együttesen működő, transzkripciót szabályozó gének; a májban és a sziget β -sejtjeiben működnek és mindhárom szükséges a normális máj- és szigetsejt-funkciókhoz. Több mint 90 gén promoterszakaszán található meg a HNF-4 α -kötő hely, 80 feletti génen a HNF-6-kötő hely, jelezvén, hogy e gének esetleges károsodása számos fehérje működését befolyásolja (63). A HNF-1 α és a HNF-4 α szerepét igazolja, hogy e két gén mutációja okozza a cukorbetegség MODY-3 és a MODY-1 formáit.

A genomszintű vizsgálatok során eddig mindössze egy esetben izoláltak olyan gént, amelyik szerepet játszik a 2-es típusú cukorbetegségben (64). Az NIDDM1 locuson található calpain 10 génnek (CAPN10) az UCSNP-43 intron variációja (G/A), a mexikói eredetű amerikaiak esetében szignifikáns kapcsolatot mutat a 2-es típusú cukorbetegség kockázatával. A G/G homozigóta állapot magasabb éhomi vércukorszinttel és kétórás inzulinszinttel, a β -sejtek csökkent, glükóz indukálta inzulinelválasztásával és az izmok csökkent, inzulin stimulálta glükózfelvételével és oxidációjával társul (65). A calpainok a kalciumaktivált neutrális proteázok családját alkotják, testszerte megtalálhatók. Kóros működésük a máj glükózprodukciónak, az izmok glükózfelvételében és a β -sejtek inzulinintermelésében okozhat zavart, azaz e géncsalád eltéréséhez a diabetes mellitus funkcionális hibái kapcsolhatók (66).

Egy gén eltéréséhez kötött típusok

A 2-es típusú cukorbetegség egy kis csoportja monogén eredetű, azaz egy gén mutációjának a következménye. Fontos beszélni róluk, miután ezek a formák az összes 2-es típusú cukorbetegség mintegy 5%-át jelentik (a különböző populációkban jelentős különbségek észlelhetők). A betegek sokáig kezelhetők inzulin nélkül, a kórkép autoszomális domináns módon öröklődik, fiatal korban manifesztálódik, így a klinikai jegyek alapján ezeket a betegeket egy csoportba – MODY (maturity onset diabetes of the young) – sorolták (67). A génkutatás eredményeként ma már legalább hét genotípus ismert.

MODY-1

A 20. kromoszómán található HNF-4 α (hepatic nuclear factor 4 α) mutációja okozza a kórfórmára jellemző β -sejt-diszfunkciót. A HNF-4 α gén a HNF-1 α gén expresszióját szabályozza. A HNF-4 α -függő gének szabályozzák számos transzkripciós faktor és – a lipid- és szénhidrát-anyagcserében szereplő – enzim átírását. A betegek fenotípusa nagyon hasonlít a MODY-3 kór-

formához, de később manifesztálódik, kisebb a génhiba penetrációja, a mutáns gént hordozók 10–20%-ának normális a vércukorszintje. A betegség lassan progresszív, de súlyos microvascularis szövődményekkel jár. A kórkép érdekessége, hogy a mutáns HNF-4 α gén miatti csökkent transzaktiváció javítható exogén agonista zsírsavakkal, HNF-4 α -liganddal; ez új típusú beavatkozást jelenthet majd a MODY-1 kezelésében (68).

MODY-2

A glükokináz a β -sejtek glükózérzékelője; biztosítja a glükózarányos inzulinelválasztást (69). Ma már a glükokináz gén több mint 60 olyan mutációja ismert, amelyek következtében kóros a β -sejtek glükózérzékelése és inzulinelválasztása. Az érintett személyek fenotípusa hasonló; kivételt képez egy hyperinsulinaemiával járó mutáció (70). Jellemző a glükokináz gén mutációira, hogy a per os cukorterhelés során alig emelkedik a vércukorszint (a kétórás értéknövekedés <3,0 mmol/l), így a betegek nem felelnek meg a cukorbetegség klasszikus kritériumainak. A betegség enyhe, gyógyszeres kezelést ritkán igényel, és csak néha alakul ki szövődmény. Franciaországban a MODY-ban szenvedő betegek több mint 50%-a, Angliában 24%-a, míg Japánban kevesebb mint 1%-a tartozik ebbe a csoportba (71).

MODY-3

A MODY leggyakoribb oka a HNF-1 α (TCF1) gén mutációja, Angliában idetartozik a betegek 70%-a és a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők 1-2%-a is! A 12. kromoszómán lévő génnek már 70 mutációja ismert, a családok együtödében a 291-es pozícióban C inzerció található. A mutációt hordozók euglykaemiának születnek, lassan alakul ki a β -sejt-károsodás, amely a pubertás idején manifesztálódik. A mutáció penetrációja magas, az élet során meghaladja a 95%-ot. A betegek jelentős részét indokolatlanul 1-es típusú cukorbetegként, inzulinval kezelik, pedig sokkal érzékenyebbek a szulfanilurea-hatásra, mint a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek (72). A glükóztolerancia az élet során fokozatosan romlik, micro- és macrovascularis szövődmények alakulnak ki.

MODY-4

Az IPF-1 (insulin promoter factor-1) transzkripciófaktor kritikus szerepet játszik a pancreas fejlődésében és a β -sejtben a génátírás szabályozásában. A IPF-1-mutációt hordozó homozigótákban nem fejlődik ki a pancreas; Európában a heterozigóták a MODY-betegcsoport körülbelül 1%-át alkotják.

MODY-5

A HNF-1 β gén mutációja autoszomálisan, domináns módon öröklődő cukorbetegséggel és vesecisztákkal jár (71). A diabetes mellitus ritkán alakul ki a felnőttkor előtt, ezt a – ciszták miatt a gyermeket kezelő – nefrológusok szokták felfedezni. A felnőttkorú, mutációt hordozók fele már veseelégtelenség miatt áll kezelés alatt.

MODY-6

A NUROD1/beta2 gén hiányakor – a knock-out állatokban – kóros a pancreaszigetek fejlődése és az inzulin génjének expressziója (73). A NEUROD1 génnek két mutációja ismert, heterozigóta esetekben mindkettő 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához vezet. A rendkívül ritka kórkép klinikai jellemzőit még nem ismerjük.

MODY-X

A betegség háttérben álló gén vagy gének nem ismertek; ez a kórforma fordul elő a MODY-ban szenvedő angol és francia betegek együtödésénél és a japán betegek több mint 70%-ánál. Miután a fenotípus variációkat mutat a betegcsoporton belül, több gén hatását feltételezik.

Mitokondriális génmutációk

Az anyától örökölt mitokondriális génmutációkkal összefüggő cukorbetegség az összes 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg 1%-át jelenti. Számos mutációt írtak már le, a legismertebb a DNS 3243-as pozíciójában lévő mutáció (tRNA^{Leu, UUR}), ez fiatal felnőttkorban – a csökkent mitokondriális metabolizmus, a csökkent inzulinszekréció és a β -sejt-vesztés miatt – cukorbetegséggel és sensorineuralis sükettség megjelenésével társul. Ez a mutáció felel a MELAS-szindróma (myopathia, encephalopathia, laktátacidózis és stroke-szerű epizódok) kialakulásáért is. Bár a két kórkép különbözik, jelentős átfedés lehetséges közöttük. A szindróma előfordulása nagy faji különbségeket mutat, például Japánban a pozitív családi anamnéziséis cukorbetegek 0,5–3%-a sorolható ide (71).

A cukorbetegség genetikájával foglalkozóknak amellett, hogy genetikai alapon értelmezniük kell a cukorbetegség számos fenotípusát, meg kell találniuk a diabetest kellő időben előre jelző genetikai markereket, minden fenotípusnak a sajátját, mert eredményes prevenció csak akkor képzelhető el, ha a veszélyeztetett populációt időben fel tudjuk ismerni.

Összegzés

A diabetes mellitus – és minden, genetikailag meghatározott betegség – eddig megismert genetikai háttere, még a monogénes formáké is, jelentős populációspecifitást mutat. Azaz a diabeteshajlam génjének, géneinek bármelyik percben várható feltárása a legtöbb népcsoport számára csak a munka kezdetét jelenti. Ekkor kell azonosítani a saját populáción a talált „hajlamgént”. Ez a munka nem valósítható meg a saját cukorbeteg-populáció génkészlete, vizsgálatra alkalmas DNS-mintái nélkül. Az említett eredmények mind olyan országokban születtek, ahol évtizedek óta gyűjtik és karakterizálják a cukorbeteg és családjaik vérmintáit. (Az amerikai kutatók is sok esetben a francia, angol, finn DNS-mintatárak anyagát használják: Botnia, FUSION vizsgálatok.) Hazánkban az 1-es tí-

pusú cukorbetegségben szenvedő betegek mintáit Pécssett gyűjtik, míg a 2-es típusú diabetesben szenvedők dunántúli DNS-mintatára Balatonfüreden gyűlik. A magyar diabetológia óriási eredménye lenne, ha ezek a mintatárak mielőbb kiegészülnének, hogy a hazai kutatók hozzáférhessenek majd a megfelelő vizsgálati anyaghoz, amikor az „elérkezik idő”.

A génkutatás másik nagy feladata a betegség megoldása, a génterápia. Miután az inzulin génjének első expresszállása sejt kultúrákban már az 1970-es években megtörtént, nagy volt a várakozás, hogy a hiányzó inzulintermelést genetikai módszerekkel helyre fogják állítani. Azonban a glükózérzékelés és az inzulinelválasztás finoman szabályozott, bonyolult folyamata

eddig még megoldhatatlan feladatok elé állította a kutatókat. A betegség kezelésének javuló eszközei és eredményei igazából nem is indokolták a nagy erőfeszítéseket, a hagyományos terápia jobb maradt az inzulin-gén-átvitellel végzett próbálkozásoknál.

Miközben a génterápiás kísérletek nemigen jutottak előbbre, új perspektívát nyitott a sziget-neogenezis lehetősége. Kiderült, hogy például a májban endokrin sejtek állíthatók elő szigetspecifikus transzkripció faktorokkal. Az eddigi sikeres kísérletek arra utalnak, hogy ez a módszer egyszer majd megoldhatja a glükózérzékelés és az igény szerinti inzulinelválasztás problémáját, amennyiben meg tudják oldani az új szigeteket is pusztító autoimmunitás kérdését (74).

IRODALOM

- Gale EAM. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50:217-26.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Zimmet P. Burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab* 2003;(4Pt2):659-18.
- Moneva MH, Dagogo-Jack S. Multiple drug targets in management of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2002;3:203-21.
- ADA. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000;105:671-80.
- Kriska AM, Delahanty LM, Pettie KK. Lifestyle intervention for the prevention of type 2 diabetes: translation and future recommendations. *Can Fam Physician* 2003;49:1618-25.
- Harris IB, Petrella RJ, Leadbetter W. Lifestyle interventions for type 2 diabetes. Relevance for clinical practice. *Curr Diab Rep* 2004; 2:113-8.
- Doek IF, Gillespie KM, Dix RJ, Bingley PJ, Gale EAM. Three generations of autoimmune diabetes: an extended family study. *Diabetologia* 2003;46:1313-8.
- Field LL. Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 2002;45:21-35.
- Schenker M, Hummel M, Ferber K, Walter M, Keller E, Albert ED, et al. Early expression and high prevalence of islet autoantibodies for DR3/4 heterozygous and DR4/4 homozygous offspring of parents with type 1 diabetes: the German BABYDIAB study. *Diabetologia* 1999;42:671-7.
- Herman R, Gombos Zs, Gyűrűs É, Soltész Gy. A GAD 65 autoantitest előfordulása, prediktív értéke és összefüggése a HLA genotípussal gyermekkori 1-es típusú diabetesben. *Orv Hetil* 2003;144:355-60.
- Sheehy MJ, Scarf SJ, Rowe JR. A diabetes susceptibility HLA haplotype is best defined by a combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest* 1989;83:830-5.
- Payami H, Thomson G, Motro U, Louis EJ, Hudes E. The affected sib method. IV. Sib trios. *Ann Hum Genet* 1985;49:303-14.
- Pánczél P, Illyés Gy, Merétey K, Falus A, Gyódi É, Romics L, et al. Az 1-es típusú diabetes mellitus és a rheumatoid arthritis összehasonlító immunológiai vizsgálata. *Orv Hetil* 1986;127:2489-93.
- Vatay Á, Rajczy K, Pozsonyi É, Hosszúfalusi N, Prohászka Z, Füst G, et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunology Letters* 2002;84:109-15.
- Pánczél P, Hosszúfalusi N, Bornemisza B, Horváth L, Jánoskuti L, Füst Gy, et al. A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része. *Orv Hetil* 2001;142:2571-8.
- Hosszúfalusi N, Vatay Á, Rajczy K, Pozsonyi É, Horváth L, Grosz A, et al. Similar genetic features and different islet-cell antibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to adult onset type 1 diabetes mellitus with rapid progression. *Diabetes Care* 2003;26:452-7.
- Bieda K, Pani MA, Van der Auwera B, Seidl C, Tönjes RR, Gorus F, et al. A retroviral long terminal repeat adjacent to the HLA DQB1 gene (DQ LTR 13) modifies type 1 diabetes susceptibility on high risk DQ haplotypes. *Diabetologia* 2002;45:443-7.
- Pascual M, Koeleman BP, Eerligh P, Roep BO, Martin J. Distribution of HERV-LTR elements in HLA-DQB1 alleles. *Diabetologia* 2003;46:869-70.
- Gambelunghe G, Ghaderi C, Cosentino A, et al. Association of MHC Class I chain-related A (MIC-A) gene polymorphism with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2000;43:507-14.
- Allock R, Cheong F, Christiansen C, Witt C. Comment to the article Association of MHC Class I chain-related A (MIC-A) gene polymorphism with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:514-5.
- Weets J, Autreve J, Auwera BJ, Schuit FC, Caju MVL, Decochez K, et al. Male-to-female excess in diabetes diagnosed in early adulthood is not specific for the immune-mediated form nor is it HLA DQ restricted: possible relation to increased body mass index. *Diabetologia* 2001;44:40-7.
- Pani MA, Autreve J, Auwera BJ, Gorus FK, Badenhop K. Non-transmitted maternal HLA DQ2 or DQ8 alleles and risk of type 1 diabetes in offspring: the importance of fetal or post partum exposure to diabetogenic molecules. *Diabetologia* 2002;45: 1340-3.
- Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33:176-83.
- Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA. A second generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet* 1998;19:292-6.
- Thomson G, Robinson WP, Kuhner MK, Joe S, Klitz W. HLA and insulin gene associations with IDDM. *Genet Epidemiol* 1989;6:155-60.
- Walter M, Albert E, Conrad M, Keller E, Hummel M, Ferber K, et al. IDDM2/insulin VNTR modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of type 1 diabetes and associated autoimmunity. *Diabetologia* 2003;46:712-20.
- Twells RC, Metzker ML, Brown SD. The sequence and gene characterization of a 400 kb candidate region for IDDM4 on chromosome 11q13. *Genomics* 2001;72:231-42.
- Kronenberg F, Auinger M, Trenkwalder E, Irsigler K, Utermann G, Dieplinger H. Is apolipoprotein(a) a susceptibility gene for type 1 diabetes mellitus and related to long-term survival? *Diabetologia* 1999;42:1021-7.
- Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ. Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphism in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 1997;6:1275-82.
- Pánczél P, Falus A, Merétey K, Romics L, Gyódi É, Vértes P, et al. 1-es típusú diabetes mellitus és rheumatoid arthritis együttes családi halmozódása. *Orv Hetil* 1985;126:1281.
- Becker KG. Comparative genetics of type 1 diabetes and autoimmune disease. *Diabetes* 1999;48:1353-8.
- Sadeharju K, Knip M, Hiltunen M, Akerblom H, Hyöty H. The HLA DR phenotype modulates the humoral immune response to enterovirus antigens. *Diabetologia* 2003;46:1100-5.
- Hermann R, Knip M, Veijola R, Sieml O, Laine AP, Akerblom HK. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure. *Diabetologia* 2003;46:420-5.

37. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency. *N Engl J Med* 2001;345:1036-40.
38. Schumacher MC, Hasstedt SJ, Hunt SC, Williams RR, Elbein SC. Major gene effect for insulin levels in familial NIDDM pedigrees. *Diabetes* 1992;41:416-23.
39. Sakul H, Pratley R, Cardon L, Ravussin E, Mott D, Bogardus C. Familiarity of physical and metabolic characteristics that predict the development on non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1997;60:651-6.
40. Pyke DA, Theophanides CG, Tattersall RB. Genetic origin of diabetes: re-evaluation of twin data. *Lancet* 1976;2:464.
41. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance- a population-based twin study. *Diabetologia* 1999;42:139-45.
42. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev* 1990;6:1-27.
43. Elbein SC. Perspective: The search for genes for type 2 diabetes in the post-genome era. *Endocrinology* 2002;143:2012-8.
44. Schumacher MC, Hasstedt SJ, Hunt SC, Williams RR, Elbein SC. Major gene effect for insulin levels in familial NIDDM pedigrees. *Diabetes* 1992;41:416-23.
45. Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990;39:1315-9.
46. Risch N. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-56.
47. Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 1996;47:509-31.
48. Alshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26:76-80.
49. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth DL, Concannon P, Stirling B, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996;13:161-6.
50. Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL, Concannon P, Hanis CL, Bell GI, et al. Loci on chromosomes 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans. *Nat Genet* 1999;21:213-5.
51. Duggirala R, Blangero J, Almasy L, Dyer TD, Williams KL, Leach RJ, et al. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 1999;64:1127-40.
52. Ehm MG, Karnoub MC, Sakul H, Gottschalk K, Holt DC, Weber JL, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in four American populations. *Am J Hum Genet* 2000;66:1871-81.
53. Hanson RL, Ehm MG, Pettitt DJ, Prochazka M, Thompson DB, Timberlake D, et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1998;63:1130-8.
54. Mahtani MM, Widen E, Lehto M, Thomas J, McCarthy M, Brayer J, et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nat Genet* 1996;14:90-4.
55. Lindgren CM, Mahtani MM, Widen E, McCarthy MI, Daly MJ, Kirby A, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes mellitus susceptibility loci in Finnish families: the Botnia study. *Am J Hum Genet* 2002;70:509-16.
56. Elbein SC, Hoffmann MD, Teng K, Leppert MF, Hasstedt SJ. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasians. *Diabetes* 1999;48:1175-82.
57. Vionnet N, Hani El H, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 2000;67:1470-80.
58. Parker A, Meyer J, Lewitzky S, Rennich JS, Chan G, Thomas JD, et al. A gene conferring susceptibility to type 2 diabetes in conjunction with obesity is located on chromosome 18p11. *Diabetes* 2001;50:675-80.
59. Busfield F, Duffy DL, Kesting JB, Walker SM, Lovelock PK, Good D, et al. A genome-wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in indigenous Australians. *Am J Hum Genet* 2002;70:349-57.
60. Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Sigurlin A, et al. Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34-q35.2. *Am J Hum Genet* 2003;73:323-35.
61. Love-Gregory LD, Wasson J, Ma J, Jin CH, Glaser B, Suarez BK, et al. A common polymorphism in the upstream promoter region of the Hepatocyte Nuclear Factor-4 α gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an ashkenazi jewish population. *Diabetes* 2004;53:1134-40.
62. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, Peck EC, Hollstein P, Skol AD, et al. Genetic variation near the Hepatic Nuclear Factor 4 α gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1141-9.
63. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science* 2004;303:1378-81.
64. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26:163-74.
65. Baier LJ, Permana PA, Yang X, Pratley RE, Hanson RI, Shen GQ, et al. A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:R69-R73.
66. Sreenan SK, Zhou Y-P, Otani K, Hansen PA, Currie KPM, Pan C-Y, et al. Calpains play a role in insulin secretion and action. *Diabetes* 2001;50:2013-20.
67. Fajans SS, Bell GI, Bowden DW, Halter JB, Polonsky KS. Maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabet Med* 1996;13:S90-S95.
68. Hertz R, Ben-Haim N, Petrescu AD, Kaldreon B, Bermman I, Eldad N, et al. Rescue of MODY-1 by agonist ligands of Hepatocyte Nuclear Factor-4 α . *J Biol Chem* 2003;278:22578-85.
69. Koranyi LI, Tanizawa Y, Welling CM, Rabin DU, Permutt MA. Human islet glucokinase gene. Isolation and sequence analysis of full-length cDNA. *Diabetes* 1992;41:807.
70. Glaser B. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *New Engl J Med* 1998;338:226-30.
71. Permutt MA, Hattersley AT. Searching for type 2 diabetes genes in the post-genom era. *TEM* 2000;11:383-93.
72. Sovik O, Njolstad P, Folling I, Sagen J, Cocburn BN, Bell GI. Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia* 1998;41:607-8.
73. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
74. Chan L, Fujimiyama M, Kojima H. In vivo gene therapy for diabetes mellitus. *TRENDS in Molecular Medicine* 2003;9:430-5.



I. NEMZETKÖZI IMMUNGENOMIKAI VILÁGKONGRESSZUS

Helyszín: Budapest, Kongresszusi Központ

Időpont: 2004. október 3–7.

A kongresszus elnöke: dr. Falus András, e-mail: faland@dgci.sote.hu

További információk a www.diamond-congress.hu/bci2004/ honlapon olvashatók.