

Funkcionális genomika

Lehetőségek, remények, posztgenomiális realizmus

Falus András, Szalai Csaba, Tóth Sára

FUNCTIONAL GENOMICS

Potentials, hopes and post-genomic realism

A közlemény a genomikakorszak alapvető elemeit, az emberi genomprogramot, a géncsip-technika lényegét és a bioinformatikai adatfeldolgozás főbb elveit tekinti át. Példákat mutat be az onkológia, infektológia és allergológia területéről. Az összefoglaló kitér a számítógépen történő „in silico” kutatás lehetőségeire, a posztgenomiális korszak buktatóira és a biomedicinális paradigmaváltás általános jelentőségére is.

This paper provides an overview on major elements of the age of genomics: including the human genome programme, principles of gene chip technology and data management by bioinformatics. The manuscript provides examples from the fields of oncology, infectology and allergy. The possibility of “in silico” research on computers is also presented with the shadows of the post-genomic era and the significance of changes in the biomedical paradigm.

genomika, bioinformatika, csip, onkológia

genomics, bioinformatics, chip, oncology

dr. Falus András (levelező szerző/correspondence), dr. Tóth Sára: Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet/Department of Genetics, Cell and Immunology, Semmelweis University, H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

dr. Szalai Csaba: MTA, Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport/Molecular Immunology Research Group, Hungarian Academy of Science, Budapest

Érkezett: 2002. április 11.

Elfogadva: 2002. május 8.

Az emberiség kultúrtörténetének évezredei alatt az élet „princípiumainak” természettudományos megközelítése tükrözte a mindenkori élettelen (kémia, fizika), a matematikai és az élővilág tudományainak színvonalát. A biológia az a természettudomány, amely az élő rendszerek felépítésének és működésének természettudományos megismerésével foglalkozik. A Watson–Crick-tézisek, tehát a dezoxiribonukleinsav (DNS) kettős helicalis szerkezetének felismerése és a „három nukleotid=egy aminosav” kódolási séma megértése óta beszélünk molekuláris biológiáról, amely szemléletével és a vizsgálómódszerek kiterjesztésével átalakította a biológia, a biomedicinális tudományok teljes körét. A genetika, az öröklésbiológia, az időben vertikális biológiai információátadás tudománya napjainkban tudománytörténelmi küszöböt lépett át. A közvetett, majd megfigyeléseken és kísérleteken alapuló „klasszikus” genetika után, a molekuláris biológia technológiai forradalma nyomán sok organizmus – többek között az emberi genom – nukleotidsor-

rendjének gyakorlatilag teljes feltárása következett be. Ez a hatalmas, nagyrészt még további finomításra, kiegészítésekre váró „adatóceán” az emberi gondolkodás történetében eddig nem tapasztalt új helyzetet teremtett. Sokunk meggyőződése, hogy számos tekintetben most lépünk át egy új korszakba, napjainkban kezdődik az „írásbeliség” a biológiában. Az ezredforduló egybeesik egy rendkívül jelentős paradigmaváltással, a genomikai megközelítés bevezetésével. A genomika (genomléptékű biológia) három, tudománytörténeti értelemben egyenként is jelentős előrelépés időbeli és motivációs egybeesése következtében vált reális lehetőséggé.

Az első alap a *genomprogramok* előrehaladása. Mint tudott, 2001 első hónapjai óta már a baktériumok, az élesztő, a szőlőmuslica, a fonálféreg és növények mellett az emberi genom – legújabbán pedig az egér – lényegében teljes genomiai géntérképe rendelkezésre áll, a világháló adatbázisaiból lehívható és elemezhető (1, 2). Bár a gének annotációja (azonosítása) még sok

SZUBJEKTÍV AJÁNLÁS

E sorok írója nem kívánja divatos pesszimizmus vagy elegáns szkepticizmus mögé rejteti lelkesedését. Örül, hogy kortárs lehet, egy hatalmas ugrás többé-kevésbé közeli nézője, szerény résztvevője. Örül, hogy elkezdheti a genomika oktatását, terjesztését a következő generáció számára, és részt vehet az egyre inkább felértékelendő ismeretterjesztésben, ami érthető, igaz és érdekes képet ad a nem szakmabeli kortársaknak. Örül, mert meggyőződése, hogy egy józan, reális, nem ideologizált tudomány nem csúszik sem a démonizálás, sem pedig a bálványgyártás hibájába. Örül, mert meggyőződése, hogy a genomika tudománya áldás és nem átok; mert például megérteni a daganatok és az allergia molekuláris genetikai profilját, diagnosztizálni és megakadályozni az Alzheimer-kórt, feltárni az emberi fejlődés őstörténetét, molekuláris részleteiben megismerni a pre cambriumi tengerek élővilágát nagyszerű, gazdagító közös tudást jelent. Ugyanakkor természetesen tudja, hogy mint oly sok más tudomány, a genetika-genomika is hordoz veszélyeket, az emberi személyiségi jogok megsértésétől kezdve az illegális, klónozási horror kísérletezgetésekig, az ökológiai veszélyektől egészen a genetikai beavatkozások nem kiszámítható mellékhatásáig. Tudja továbbá, hogy a genomika (hasonlóan más tudományokhoz) korántsem mindenható, bizonyos (orvos)biológiai kérdések (például magasabb rendű agyműködés, pszichikai funkciók) nem lesznek kizárólagosan genomikai szinten megoldhatók. (Ebből is látszik, hogy a redukcionizmus korlátoltsága a genomikát sem hagyja érintetlenül.) Mégis, meggyőződése, hogy a sokszor eltúlzott veszélyek megfelelő nyilvánossággal és legitimizált szabályokkal kezelhetők, a visszaélések korlátozhatók és nemzetközileg szankcionálhatók.

E gondolatok írója bízik abban, hogy a genomika várható fejlődése, a hatalmas paradigmaváltás, például biomedicinális területen és az érthető nyilvánosság révén mind többek számára derülhet ki, hogy a tudomány kiemelt erkölcsi és anyagi megbecsülést érdemlő gazdagító érték és szépsége révén pozitív esztétikai kategória egyben.

időt vesz igénybe, ez a lexikális tudás új genetikai információs minőséget jelent.

A második lépcső a nagy teljesítményű *microarray*-*(csip)*- eljárás, amelynek speciális jellegzetességei nagyságrendekkel emelik az egyidejűleg vizsgálható gének számát; szerkezeti (nukleotidsorrend) és funkcionális (génkifejeződés-mRNS) információk tömegét képes nyújtani.

Végül a harmadik előrelépés a *bioinformatika*. Ez az új biostatistikai/biomatematikai megközelítés korrelációs és halmazelméleti eljárásokkal elemzi a genomális-expressziós adatbankok és a géncsipechnika által szolgáltatott adathalmazt, és biológiai következtetések levonására alkalmas elemzést nyújt.

Az emberi genom

A gének száma és fizikai mérete

2001. február 15-én a *Nature*, másnap pedig a *Science* adott ki egy-egy különkiadást, *The Human Genome* címmel. Történelmi pillanat kortársai lehettünk, a megjelenő cikkek és a linkként megadott adatbázisok az emberi genom gyakorlatilag teljes „könyvét” hozzáférhetővé tették. Ennek mérete elképesztő: ha nukleotidbázisonként milliméterenként leírnánk azt, az emberi genom hossza körülbelül a Duna teljes folyami hosszával egyezne meg. A hatalmas versenyben levő állami (*Human Genom Program*, vezetője Francis Collins) és magánvállalat (*Celera*, vezetője Craig Venter) több ponton külön úton haladó, de egymásra alaposan ható erőfeszítéseivel hozzáférhető adathalmazai most kinyíltak és azt mutatták, hogy a korábbi becslésekkel szemben (80–140 ezer emberi gén/haploid genom) jóval kevesebb, mindössze 26–45 ezer gén található a humán genomban. A szám még mindig nem végleges, sok értelmezési vita is késlelteti a konszenzust. Ennyi gén az emberben mintegy 3,1 milliárd ($3,1 \times 10^9$) bázispár formájában jelenik meg. Összehasonlításképpen: például a genetikailag már feltérképezett ecetmuslicának (*Drosophila melanogaster*) 13 000, a *Caenorhabditis elegans* nevű fonálféregnek pedig 18 000 génje van. Nemrég tették közvé az egérgenom gyakorlatilag teljes adatbázisát, ott több mint 25 000 gént listáztak. A *Drosophila*- és a *Caenorhabditis*-genom nukleotidbázisban kifejezett fizikai mérete jóval kisebb, mint az emberé, tehát a nagyságrendileg azonos számú gén emberben jóval „lazábban”, kisebb „génsűrűséggel” helyezkedik el. Érdekes, hogy a génsűrűség az emberi genomban meglehetősen egyenetlen, a legnagyobb génsűrűség a 17-es, 19-es, 22-es kromoszómákon tapasztalható, míg a 4-es, 13-as, 18-as és az ivari kromoszómák (X és Y) viszonylag szegények génekben. A mai adatbázis még számos finomításra, hiányok betöltésére szorul, egyöntetűen mintegy másfél-két évre ígéri a „javított” kiadás nyilvánosságra hozatalát.

A gének száma és a biológiai komplexitás

A gének kis száma felveti, hogy hogyan határozhatja meg ilyen kevés gén tulajdonságainkat, a szervezetünket felépítő fehérjemolekulák összességét? Nyilvánvaló (és ezt is tudtuk már), hogy a gének kis száma azt jelenti, hogy a genetikailag jellemző tulajdonságok (fenotípus) egy jelentős része már a fehérjemolekulák, illetve a sejtfolyamatok szintjén határozódik meg. Számos, hasonló funkciót ellátó fehérje szerkezete egyébként is sokkal bonyolultabb emberben, mint például a szőlőmuslicában vagy a férgekben. Nyilvánvaló – az említett élő rendszerek összehasonlításából is –, hogy a gének száma és a szervezet komplexitása között nincs közvetlen összefüggés.

Mégis érdekes, hogy míg a „háztartási” (például az anyagcsere alapfolyamatait meghatározó) gének száma és polimorfizmusa nagyjából állandó, a külvilággal való

kommunikációért felelős gének száma az élővilág fejlődésének magasabb fokán markánsan emelkedik.

Az elemzés értelmezésének izgalmatát tovább fokozza az a már eddig is ismert adat, hogy a gének „átíródó” (transzkripció-mRNS), majd fehérjére „lefordított” részei, az exonok a teljes genetikai állománynak mindössze 1-1,5%-át teszik ki; jelentős arányban fordulnak elő az exonokat elválasztó intronok (érdekes módon a genetikai polimorfizmus itt a legnagyobb) és az emberi genetikai állomány mintegy harmadát-felét kitevő, úgynevezett ismétlődő szekvenciák, amelyek legnagyobb részének egyelőre nem ismerjük a funkcióját.

A külvilággal való kommunikációért felelős gének száma az élővilág fejlődésének magasabb fokán markánsan emelkedik.

Egyes elképzelések szerint szerepet játszhatnak a „térkitöltésben”, a gének egymástól távol tartásában, ami emeli a rekombinációs gyakoriságot, hiszen minél távolabb van két gén egymástól, annál gyakrabban lehet kiteve rekombinációnak, azaz az apai és anyai kromoszómák közötti géncserének az ivarsejtek előállításánál (miosis).

Egyedi nukleotidpolimorfizmus

A kutatások során nagy számban (mintegy hárommillió/haploid genom) fedeztek fel egyedi mutációkat, úgynevezett SNP-eket (single nucleotide polymorphism, egyedi nukleotidpolimorfizmus). Ez azt jelenti, hogy a mintát adó egyes személyek DNS-ében a nukleotidbázisok minden körülbelül ezredik ponton eltérőek. Ha ezeket az egyenként Mendel szerint öröklődő alléleket többes kombinációban vizsgáljuk, mintegy 10 egyedi nukleotidpolimorfizmus együttes mintázata egymillió, míg 20 SNP már egymilliárd ember közül képes egyet kiválasztani. Minthogy a haploid genomként körülbelül hárommillió egyedi nukleotidpolimorfizmusból már több ezret ismerünk, szinte korlátlan individualitásmarker van a kezünkben. Az SNP-könyvtárak vizsgálata nagyon ígéretes lehetőségeket jelent individuális, egyedi eltérések kimutatására, például az igazságügyi orvostanban (apaság, kriminalisztika) vagy a gyógyszer mellékhatások prediktív feltárásában, ami még személyre szabottabbá teheti a gyógykezelést. Az evolúciós genetika is sokat remél az SNP-profilok vizsgálatától. A genomban nem egyenletesen eloszló SNP-k egyébként tényleg „csak” markerrek, hiszen nem több mint 1%-uk található exonokban vagy a szabályozásban közvetlenül részt vevő enhancerekben. Ez azt jelenti, hogy rendellenesen működő gén kialakulásához csak kis részük vezet közvetlenül.

Az emberi genom fizikai megismerése egyértelműen

jelzi az emberi faj genetikai egyöntetűségét, amire egyébként már eddigi fehérjevizsgálatok is utaltak. Eszerint genetikai anyagunk 99,9%-ban azonos bármely más emberével. Valójában egyes, különböző emberfajtákból származó emberek között nagyobb genetikai hasonlóság is lehet, mint ami a fajta ugyanazon tagjához képest jellemző. A legnagyobb különbség (minden etnikai korlát nélkül) nyilvánvalóan a női és a férfi genom között van. Ez az eltérés nemcsak a szexkromoszómákra vonatkozik, hanem több autoszomális kromoszómára is. Jelentősen eltér például egyes autoszomálisan öröklődő gének metilációs foka. Ez – a leíró szinten elég régen ismert „genomiális imprinting” jelenség – azzal jár, hogy egy adott allél apai vagy anyai eredete eltérő fenotípusos következményekkel járhat. A kutatók szerint a gének elsődleges szerkezetére alapozó genetikai alapon sincs értelme fajtákról beszélni, ez a rassz alapú kategorizálás teljesen tudománytalan jellegét mutatja.

A microarray-módszer

A nukleinsavcsip előállítása

A microarray- (géncsip-) technológia során első lépésként olyan biológiai csipeket (2-4 cm²) állítanak elő – ezek megvásárolhatók vagy megfelelő laboratóriumi háttérrel a felhasználó maga állítja elő –, amelyen rendezetten, sorokban és oszlopokban több ezer, esetleg tízezer, jól azonosítható ponton nukleinsavdarabokat (oligonukleotidok) vagy cDNS-láncokat (az mRNS DNS-re visszaírt formáját) visznek fel. Az oligonukleotidok felviteléhez sokféle metodikát alkalmaztak. Az egyik látványos eljárás, a magyar származású Steven Fodor nevéhez fűződő úgynevezett fotolitográfia, amely során nukleotidoként („szintenként”), fényérzékeny védőcsoportokkal ellátott, előre meghatározott nukleotidokból építik fel a 8–20 elemből álló láncot.

Az egyedi nukleotidpolimorfizmus vizsgálata ígéretes lehetőség egyedi eltérések kimutatására, például az igazságügyi orvostanban vagy a gyógyszer mellékhatások prediktív feltárásában.

Az eljárás során megfelelő pontokon átluggatott „maszkok” és megvilágítással előidézett aktiváció segítségével alakítják ki a kétdimenziós mintázatot. Egyszerűbb és elterjedtebb a cDNS-ek felvitele, ekkor több száz hegyből álló „tűpárnák” segítségével mikrocseppeket helyeznek el a megfelelő felszínre, és így kerülnek az ismert szerkezetű (nukleotidsorrendű) cDNS-molekulák a helyükre.

Nyilvánvalóan mindezen topográfiai információkat

és az egyes pontokra felvitt nukleinsavdarab pontos szekvenciáját számítógépben rögzítik.

Ma már egyre nagyobb számban léteznek fehérje-csipek, ahol a felszínen peptidek vagy fehérjék vannak, ezek proteomikai, immundiagnosztikai stb. felhasználási lehetőségeket tesznek lehetővé.

Reakció a csip felszínén

Az így előkészített array-t inkubálják („hibridizálják”) az ismeretlen minta valamilyen színes (például zöld-piros) festékkel jelzett nukleinsavdarabjaival. Mosás után csak a részleges vagy teljes azonosságot jelentő nukleotidkomplementaritást mutató darabok maradnak a csip felszínén. A leolvasás tehát a csip felszínének pász-

Genetikai anyagunk 99,9%-ban azonos bármely más emberével.

tázó értékelését jelenti, az érzékelő az egyes pontok színét és annak intenzitását rögzíti. Ezt követi a bioinformatikai elemzés, tehát a ponthalmaz színelemzése, az adatok szétválogatása és értékelő csoportosítása.

A géncsip adatainak kiértékelése

Míg DNS-csipeken mutációk (például nukleotidcsere) jelenlétére vagy hiányára kérdezzük, *génexpressziós microarray* esetén a kérdés komparatív, tehát az, hogy két összehasonlítható mintában milyen gének fejeződnek ki és ezek mennyiségileg hogyan viszonyulnak egymáshoz (például egy sejt-szövet két aktivációs állapota, egy biológiai hatóanyag hatása a kontrollhoz képest, egy egészséges és egy betegből származó szövetminta összehasonlítása stb.) (1. ábra). Ezt *génexpressziós profilnak* nevezik. A profilok összehasonlítása lehetővé teszi az adott hatásra jellemző gének felismerését és azonosítását. Technikailag ez úgy történik, hogy a kétféle mintából származó mRNS-mintát, illetve azok cDNS-re átírt formáját kétféle festék (például zöld és piros) egyikével jelölik, majd keverve a két populációt, hibridizálják azt a mikrocsippel. Amennyiben az egyik (például a zöld festékkel jelzett) mintában egy adott csipponpon reprezentált gén erősebben fejeződik ki, a leolvasás e ponton zöldebb pontot fog detektálni, fordított esetben pirosabb lesz a számítógép által azonosított pont. A legtöbb esetben a két szín megfelelő kombinációja jelzi a két mintában egy adott gén kifejezési arányát. Lehetséges az is, hogy a rögzített expressziós mintázatot ezután adatbankokban található kétdimenziós mintázatokhoz hasonlítják, és kiemelik a hasonló eloszlású profilokat. Nyilvánvalóan *különböző hatásokhoz különböző génkifejezési mintázatok tartoznak*. Például a sejtek – különböző receptorain keresztül kiváltott – jelátviteli útjainak *génexpressziós mintázatát* elemezve, mRNS-szinten azonosíthatók az

ismert szignálok molekuláris következményei. Nagyon lényeges az itt részletesen nem tárgyalt proteomikai megközelítés is, ekkor nem cDNS-t, hanem protein-peptid mintázatokot hasonlítanak össze, például kétdimenziós elektroforetogram révén.

Immunológiai példával élve: B lymphocytákon molekuláris szinten nyomon követhető az immunglobulin-receptorokon, citokinreceptorokon ható jelek vagy például a hisztamininhibitorok hatása. Kitűnően azonosíthatóak a genetikai beavatkozások (például antiszensz hatások, domináns negatív mutáció, génkiütés) hatásai is.

Multiplex mikrogyöngy vizsgálat

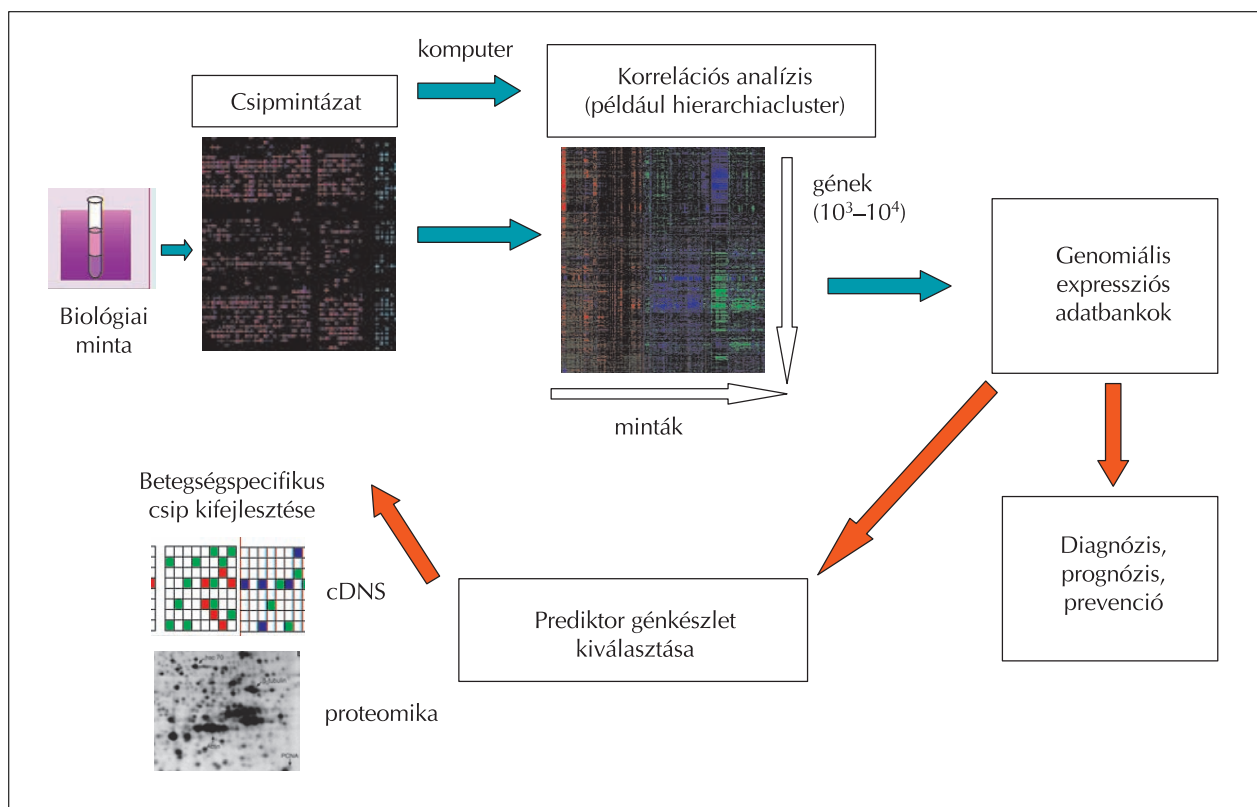
A multiplex mikrogyöngy vizsgálatnak (MMA) az a lényege, hogy különböző színű, esetleg méretű mikrogyöngyök felszínére ismert szekvenciájú nukleotidokat (vagy fehérjéket) visznek, minden – színben-méretben kissé eltérő – partikumra egyet-egyét. A mintával való reagáltatás után, megfelelő jelzést használva, az áramlási citofluorometriában bevált eljárást alkalmaznak, a FACS berendezés képes kiválasztani és detektálni (szín és méret alapján) a minta egy komponensét megköttő mikrogyöngyöt. Az eljárással több tucat komponens egyidejűleg kimutatható és kvantitatív meghatározás is lehetséges. Itt – szemben a csipeljárással – a megfelelő mikrogyöngy citofluoriméterrel kiválogatható („sorting”) és a felkötött anyagok elúció után analizálhatók, klónozzhatók, tehát preparatív szinten tovább vizsgálhatók.

Adatbányászás, adatelemzés, bioinformatika

Példák a medicinából

Az egyes csipekről bekerülő adathalmaz bioinformatikai elemzése nyomán a számítógép clusterekbe, csoportokba rendezi a kapott információkat. Ilyen például a hierarchiacluster korrelációs analízis. Itt az elemzés eredménye egy olyan mátrixábrázolás, ahol az egyes oszlopok az egyedi mintákat, az egyes sorok az egyes géneket jelentik. A számítógépes összerendezés lényege az, hogy a többé, majd egyre kevésbé hasonló géneket kifejező mintákat csoportokba rendezve tünteti fel. A csipanalízis teljes logisztikája tehát úgy fest, hogy az egyes mintákból származó egyedi microarray-adatok bioinformatikai összegzése után számítógépes adatbankok meglévő mintázatkönyvtárai segítségével következtetéseket vonunk le. Diagnosztikai és prognosztikai következtetések egyaránt levonhatók, továbbá mára gyakorlattá vált olyan géncsoportok kiemelése, amelyeknek predikciós potenciálja van, tehát előrejelzi valamely – például betegségi – állapot, szövődmény, mellékhatás stb. bekövetkezését (2. ábra).

A bioinformatika különleges ajándéka az „in silico”



1. ábra. A csipdiagnosztika logisztikája

megközelítés, tehát a nemzetközi adatbázisokhoz kapcsolódó számítógépes munka, ahol esetleg laboratóriumi munka nélkül is végezhető korszerű, kreatív genomikai kutatás. Ez a lehetőség térben (távrolról) és időben (régebben végzett adatgyűjtés értékelése) fennáll. Ma már szövettani blokkokból is készíthető rendezett „microarray”, esetenként akár több száz szövettani blokkból kiemelt hengerek együttes metszése nyomán létrehozott készítményen. Ezen akár nukleinsav-expressziós (például *in situ* génamplifikáció), akár proteomikai analízis is végezhető.

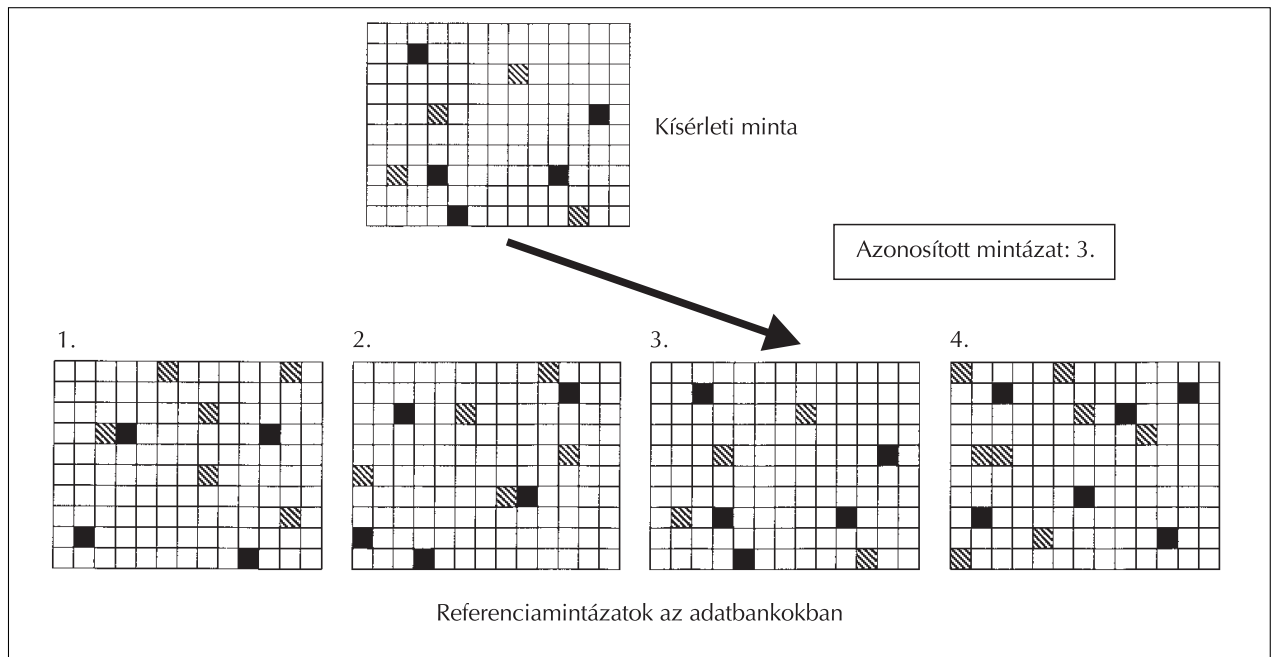
Sikerült például melanómában szenvedő betegek májajtétét jósló vagy azt nem valószínűsítő géneket kiemelni (4). Ezek a gének együttes expressziójuk esetén óriási valószínűséggel jelzik a melanomás beteg várható májajtétét. Lymphociták segítségével, amely az emberi lymphocyták kifejeződő génkészletét tartalmazza, eredményesen tudták alcsoportokra bontani az úgynevezett diffúz, nagysejtes B-sejt-lymphomaszindrómát, amit eddig a hagyományos szövettani, immunológiai, sőt, molekuláris módszerekkel sem értek el. Az expressziós microarray-eljárással a betegeket két csoportra sikerült osztani: a germinális centrum B, illetve az aktivált B jellegű frakcióba sorolható betegekre. Az eredmény jelentősége az, hogy az előbbieket betegséggel kapcsolatos kilátásai (például a túlélési idő) sokszorosan jobbák az utóbbiakénál. Mindkét megközelítés a kezelési stratégiák felállításában jelent hatalmas segítséget a klinikus orvosnak.

A fertőzési genomika a mikroorganizmusok és a gazdaszervezet kölcsönhatásának egyedi és fajspeci-

fikus elemeit vizsgálja, terjedő és súlyos vírushatások (például hepatitis, HIV), az egyre nagyobb és kiterjedtebb rezisztenciával jellemezhető bakteriális és gombafertőzések vonatkozásában. A nem túl távoli jövőben lehetségesnek látszik olyan DNS/cDNS mikrocsip előállítás, amely potenciálisan minden ma ismert vírus, baktérium és mikroszkopikus gomba összes specifikus génjét tartalmazza. Felgyorsulni látszik tehát a mikrobiológiai diagnosztika. Az is várható, hogy a megfelelő rezisztenciagének kimutatásával például az antibiotikum-érzékenységet is az eddigieknél sokkal gyorsabban meg tudják állapítani (5). Hatalmas lehetőség a vakcinakészítés genomikai megközelítése, a mikroorganizmusból a megfelelő immunológiai „cél-táblák” (epitópok) hatékony és gyors kiemelése, sőt, a beteg egyéni genetikai jellegzetességeihez igazított egyéni vakcinatervezés is.

A megfelelő rezisztenciagének kimutatásával például az antibiotikum-érzékenységet az eddigieknél sokkal gyorsabban meg tudják állapítani.

Sajnos, korunk egyik népbetegsége az allergia, az azonnali túlérzékenység és az ehhez kapcsolódó krónikus gyulladáshoz vezető betegségek (például asthma) arányának emelkedése. A jelentős környezetbiológiai okok



2. ábra. Az expressziós mintázat azonosítása

feltárása mellett a szerkezeti és funkcionális genomika is nagy szerepet játszik a biomedicinális kutatásban és gyakorlatban. Sikertült például új, eddig nem ismert vagy funkciójukban nem azonosított géneket találni az atópiás dermatitisben, illetve gyermekkori asthmában. Az érintett gének között eddig nem azonosított gének is találhatóak, ezek annotációja (funkcióazonosítása) folyik, remélhetőleg vannak köztük olyanok is, amelyek új gyógyszer-célpontokként jelölhetőek ki (6, 7).

Hogyan tovább? Tovább!

A genomkorszak kezdete a biológia történetének fényes pillanata. Majdnem ötvenéves periódus végén lépték át a mai biológusok azt a határt, ami elsősorban nem befejezést, hanem új kezdetet jelent. Hatalmas az eredmény, impozáns az adatbank, és annak lényegében nyilvános jellege az emberiség közös kincsét jelenti. Mégis, azok a feladatok, amelyek az úgynevezett „posztgenomiális” korszakban a kutatók és az alkalmazók előtt állnak, még nagyobbak. A hiányzó részek adatainak teljes feltárása és a már eddig is feltárt dokumentációs hibák kijavítása után sok, eddig nem létező műfajú munka következik. Ide tartozik a gének anno-

tációja (azonosítása), a gének közti kölcsönhatások és a ma még teljesen misztikus genomikai szinkronizációk, genomialis imprintingek jelentésének megfejtése. A géncsipechnika hatalmas teljesítőképessége (8), miniatürizálhatósága (nanotechnológia), automatizálhatósága egymást erősítően kapcsolódik az informatikai technológia robbanásszerű fejlődéséhez és a nemzetközi számítógépes hálózati rendszerekhez. Várható a nem optikai alapú (például piezoelektromos elven működő, tetszőleges alakzatú) csipek megjelenése.

*Hatalmas lehetőség
a vakcinakészítés genomikai
megközelítése, sőt, az egyéni
vakcinatervezés is.*

Biomedicinális értelemben emberi gének nem ismert funkcióinak azonosítása, új biomarkerek (diagnosztika), potenciális targetek (gyógyszerfejlesztés) kijelölése válik lehetővé. A genomialis medicina differenciáldiagnosztikai lehetőségekkel, a megelőzés új alternatíváival, a kezelések, a gyógyszerhatások és mellékhatások előrejelzésével gazdagítja a kutatói-klinikai tevékenységet.

IRODALOM

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
2. Venter JC, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
3. Hedenfalk I, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:539-48.
4. Bittner M, et al. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature* 2000;406:536-40.
5. Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *TIBS* 2001;22:75-83.
6. Szalai C, Kozma GT, Nagy A, Bojszko A, Krikovszky D, Szabo T, et al. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:375-81.
7. Igaz P, Fitzimons CP, Szalai C, Falus A. Histamine Genomics: Polymorphisms of the human genes involved in the synthesis, action and degradation of histamine. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2:67-72.
8. Falus A, Várdi A, Raskó I. Az orvosi genetikai diagnosztika új eszköze a DNS-csip. *Orvosi Hetilap* 1998;139:957-60.