

A humán géntoxikológiai biomarkerek prediktivitása a betegségek megelőzésében

Tompa Anna

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest

A biomarkerek kutatásának fő célja a betegségekhez vezető kórfolyamatok időben történő felismerése és a betegség létrejöttének megakadályozása még a klinikai tünetek kialakulása előtt. A biomarkerek segítségével „légi felvételt” készíthetünk egy olyan tendenciáról, amelynek iránya eltér az élettanilag helyes úttól, de ennek következményei csak az út végén válnak nyilvánvalóvá. A megítélést jelentősen pontosítja az a tény, hogy az elmozdulás számos paraméter által mozgásban tartott rendszer eredőjét jelenti. A beavatkozás indikációját az eltérés minősége határozza meg és nem a hibák száma. Nagy különbség a korábban alkalmazott laboratóriumi vizsgálatokhoz képest az, hogy a biomarkerek világában a mennyiségi változások helyett az új minőség megjelenése a döntő. Miután a biomarkerek megjelenésekor általában még nem betegségről beszélünk, hanem fokozott kockázatról, kóros tendenciákról, amelyek jó esetben még visszafordíthatók, jogosan merül fel a kérdés, hogy minek alapján avatkozhatunk bele egy olyan folyamatba, amelyik még ki sem fejlődött, és lehetőség van a spontán remisszió kialakulására. Ilyen esetben a „pozitív” eredmény felesleges zavart okozhat az egyén és környezete számára. Éppen ezért a biomarkerek alkalmazása és az eredmények közlése, vagy felhasználása komoly etikai aggodalmakat vethet fel, amelyekre a tudomány eszközeivel az érintettek számára érthető és elfogadható magyarázatot kell adni. *Magyar Onkológia 48:117-120, 2004*

The main goal of biomarker research in the frame of primary prevention of chronic diseases is the prevention of appearance of clinical symptoms by an early recognition of the process leading to the symptoms. By the use of well-established biomarkers one can detect such tendencies finally leading to the manifestation of the disease far before the progress turns irreversible. As several parameters play role in such processes, the estimation of biological changes with the help of biomarkers is a precise and relatively simple means of the prevention. Indications of intervention in order to prevent the manifestation of a disease are rather determined by the nature but not the number of alterations. The use of genetic screening and monitoring by adequate biomarkers provide us with a new opportunity to measure such qualitative changes rather than the quantitative ones, ensuring a great improvement to the previous methods. The use of qualitative parameters as a routine method instead of the classic quantitative measures might represent a challenge for current prevention policies in Europe to approach health problems and safety at work. When the biomarkers give positive results that means a high probability to be at risk but not yet the manifestation of a certain illness. This stage may be relevant to the early onset of certain pathological processes, but it does not necessarily turn to a performed disease. In consequence a so-called positive result might cause unnecessary disturbances for the probands leading to ethical issues of risk communication. The monitoring system, however, should find acceptable communication strategies for the high-risk conditions detected by the well-established biomarkers. *Tompa A. Predictive value of human genotoxicological biomarkers in the primary prevention of chronic non-infectious diseases. Hungarian Oncology 48:117-120, 2004*

Közlésre érkezett: 2004. március 11.
Elfogadva: 2004. április 27.

Levelezési cím: Dr. Tompa Anna,
Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Kémiai Biztonsági Intézet,
1450 Budapest, Nagyvárud tér 2. Pf. 36., Telefon: 1-476-1195, Fax: 1-215-9044, E-mail: tompa.okbi@okk.antsz.hu

Készült a Széchenyi NKFP-1/016/2001 pályázat támogatásával

Bevezetés

A munka- és környezet-egészségügyben a genetikai szűrés és monitorozás viszonylag új irányzatnak számít. A genetikai szűrést a legtöbb országban még mindig a kutatás eszközeként használják, gyakorlati alkalmazását hátráltatja az etikai szempontok kidolgozatlansága. A genetikai szűrés elsősorban bizonyos krónikus betegségek, de főleg a rosszindulatú daganatok iránti egyéni hajlam megállapítására szolgál. Az egyéni érzékenység biomarkereinek körébe tartoznak a kromoszóma-rendellenességek, a DNS-repair- és DNS-polimorfizmus-vizsgálatok, amelyek különösen a rákhajlam kimutatására alkalmasak. A fokozott érzékenység oka lehet genetikai, vagy szerzett. Ez utóbbi tényező a munka- és életkörülmények megváltoztatásával, javításával megelőzhető, vagy kivédhető.

A genetikai monitorozás feltételezi, hogy jól ismert genetikai markerek kimutatásával bizonyos kockázati csoportokat időről időre (ugyanazon személyek bevonásával) tesztelnek, és az eredményből következtetéseket vonnak le a környezet esetleges ártalmairól (2). Etikailag csak az a megközelítés fogadható el, melyben a genetikai tesztelést állapotfelmérésnek és nem szelekciónak tekintik. Ennek ismeretében a munkáltató nem okozhat anyagi hátrányt vagy presztízsveszteséget a munkavállalónak (4). Az alkalmazás előtti teszt képezi azt a viszonyítási alapot, amihez képest az idő függvényében a változások összehasonlíthatók. Az alkalmazottaknak és a foglalkoztató cégnek is joga van tudni, hogy valamely foglalkozás vagy munkafolyamat milyen genetikai kockázatot jelent. Ezért a genetikai szűrés és monitorozás a kockázatbecslés részének tekintendő.

A legújabb vizsgálmódszerek a toxikológiában

A molekuláris genetika utóbbi 10 esztendőben elért eredményei a toxikológiai vizsgálmódszereket is forradalmasították. A Human Genom Project fényt derített olyan genetikai adottságokra, amelyek meghatározóak a gén és a környezet kapcsolatában, és kialakítják azokat a válaszreakciókat (fenotípust), pl. a toxikus stressz hatására, amelyek az illetőt jellemzik. A ToxChip technológia lehetőséget teremt arra, hogy microarray chip (1) segítségével monitorozni lehessen azoknak a géneknek az aktivitását, amelyek a toxikus anyagok metabolizmusa során aktiválódnak. A toxikológiában ennek különösen nagy jelentősége van, mert előre jelezhető, ha valamely anyag géntoxikus hatású, mielőtt az forgalomba kerülne. Számos környezeti tényező rákkeltő hatása ilyen módon állatkísérletek nélkül is becsülhető lenne. Ez a technológia alkalmas a toxikus hatás mechanizmusának vizsgálatára is azért, hogy a kiváltó ágensre specifikus gének kifejeződését képes mérni, a megváltozott funkció jellemzése mellett. Ugyancsak alkalmas arra is, hogy bizonyos keverékek hatását jellemezze, ami ma még hu-

mán vonatkozásban elhanyagolt területe a toxikológiának. Az új genomikai módszerek érzékenysége és főleg rövidebb időigénye, hatékonysága sokkal kedvezőbb a hagyományos módszerekénél (1). Hátránya, hogy meglehetősen drága és egyelőre kevés a tapasztalat a specificitásukat illetően. A ToxChip technika arra épül, hogy a legismertebb toxikus hatásokat jellemző mintákat tekintik alapnak, mint pl. a szabadgyökök okozta sejtkárosodást, a peroxisoma-proliferációt, vagy a PAH-ok citokróm p450 aktiválását. Az ismeretlen toxicitású anyag hatására kialakuló genetikai vagy fenotipikus elváltozásokat ezekhez a standardokhoz viszonyítják. A vizsgált anyag hatására kialakul egy ún. toxikus mintázat, amit összehasonlítanak az ismert hatással, és ennek alapján születik meg az értékelés, hogy az illető vegyület milyen toxikológiai sajátosságokkal rendelkezik. Lehet vele mérni pl. az apoptózist fokozó, vagy gátló hatást, a sejtciklus modulálását, a citokróm-oxidázok indukcióját, vagy éppen az ösztogénreceptorokra gyakorolt hatást. Mindez egyszerre, egy időben több organizmuson is elvégezhető. A beruházás, ami a technológia bevezetését lehetővé teszi, jelentős, ugyanakkor megtérül, ha a hosszú távú állatkísérletek segítségére már nem lesz szükség ahhoz, hogy valamely anyag vagy keverék rákkeltő potenciálját megállapítsák.

Tudományos és társadalmi szempontok

Az, hogy valaki milyen munkakörülmények között dolgozik, nem a munkavállaló felelőssége. A munkáltatónak kell biztosítani a munka jellegétől függő optimális helyzetet. Magyarországon törvények szavatolják azt, hogy senki sem dolgozhat egészségre ártalmas körülmények között. A környezeti és munkahelyi ártalmak kialakulásának megelőzésére állandóan ellenőrizni, monitorozni kell a légteret, ha veszélyes anyaggal dolgoznak. A munkagépek meghibásodása, kopása, üzemzavar olyan váratlan helyzeteket teremthet, ami az előírásoktól eltérő mértékben veszélyezteti a munkavállaló testi épségét. Sokszor ez elrejtve alakul ki (szívárgás), amit a rutin ellenőrzés, szín, szag, teljesítmény, minőség ellenőrzése során nem sikerül azonosítani. Ezért olyan munkahelyeken, ahol az egészségre ártalmas anyagok kiszabadulhatnak, időről időre egészségállapotfelmérést kell végezni, amelynek részét képezheti a géntoxikológiai paraméterek monitorozása is (3). Ennek eredményétől függően folyamatosan csökkenteni kell a veszélyforrást, a stresszt, a fizikai igénybevételt és az expozíció lehetőségét. Az Európai Unióban ezt a törekvést törvényileg rögzítették a Római Megállapodás keretében, ami az Unió tagállamaira vonatkozó minimumkövetelményeket foglalja össze. A foglalkoztatást megelőző orvosi vizsgálat a munkavállaló érdekében történik, hogy olyan munkát tudjanak számára biztosítani, ami az ő fizikai, szellemi erejének leginkább megfelel. Ezzel a módszerrel csökkenthető a betegség miatti hiányzás, és az, hogy az érzékeny egyén foglalkozási beteg legyen.

Ez az ún. preventív megközelítés. A másik a prediktív módszer, amikor nem csupán a munkára való alkalmasságot állapítjuk meg, hanem abban is tanácsot adnak a munkavállalónak, hogy milyen egyéb tényezők befolyásolhatják egészségi állapotát, és ezért életmódjának megváltoztatását is javasolhatják. Ennek az ismeretnek a birtokában elkerülhetők azok a betegségek, amelyekre az illető munkavállalónak hajlama van, függetlenül a foglalkozásától (4). A genetikai vizsgálatok ezek közé a speciális prediktív tesztek közé tartoznak, és könnyen beilleszthetők az alkalmassági vizsgálatok sorába.

Célok

- meg kell védeni a munkavállalót a munkahelyi ártalmaktól
- olyan körülményeket kell teremteni a munkahelyen, melyek az egyén képességeinek legjobban megfelelnek
- fokozni kell a szellemi és testi jólétet biztosító feltételeket
- minimumra kell csökkenteni a baleset, vagy üzemzavar lehetőségét
- biztosítani kell az állandó egészségügyi szolgálatot a munkavállalók és családtagjaik számára

Mindezen célok megvalósítása érdekében országoként különböző lehetőségek adódnak a megoldásra. A fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban az utolsó pont jelentősége kisebb, mint a fejlődő országokban, hiszen a munkavállalók döntő többsége állampolgári jogon részesedik az általános orvosi ellátásban.

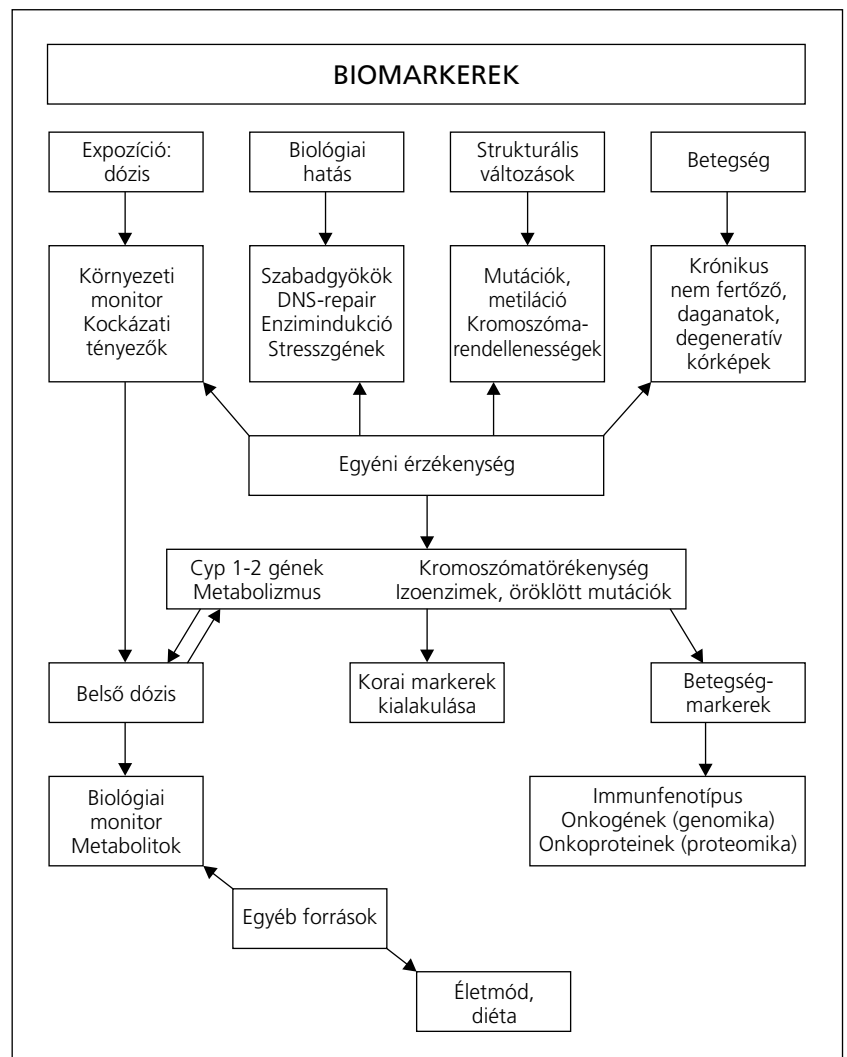
Egyéni érzékenység

A biomarkerek segítségével jellemezhetjük a betegséget megelőző állapot változásait. Meghatározhatjuk a kiváltó ágens jelenlétét környezeti monitor segítségével, mérhetjük a szervezetben belüli átalakulását (biológiai monitor). Meghatározhatjuk a kiváltott biológiai hatást, az ún. hatás-markerek segítségével (1. ábra). A genetikai háttér tisztázásával az egyéni érzékenység jellemzőit határozhatjuk meg. Bizonyos mértékig valamennyien hajlamosak vagyunk arra, hogy nem várt reakciók alakuljanak ki szervezetünkben a környezeti, munkahelyi ártalmakkal szemben. Ugyanakkor vannak olyan egyének, akik laboratóriumi eszközök segítségével kimutatható módon fokozottan érzékenyek bizonyos kémiai, vagy fizikai ártalmakkal szemben. Ilyen például a kromoszómaaberrációk megléte, vagy az asztma, amikor a környezeti ártalom géntoxikus hatása, vagy az allergén megléte klinikai tünetek megjelenését provokálhatja. Vannak veleszületett érzékenyítő faktorok, és léteznek ezek szerzett formái. Ide tartoznak a helytelen életmódból adódó tényezők, a stressz, az alkohol-, drog- és cigarettafogyasztás, vagy a fokozott gyógyszerhasználat. Ugyanezen a vonalon hatnak az enzimpolimorfizmusból adódó genetikai különbségek, amely-

nek következtében a xenobiotikumok metabolikus átalakítása nem a kellő mértékben történik, és ezért a toxikus metabolitok nagyobb koncentrációban és hosszabb ideig tartózkodnak a keringésben, mint az várható, vagy megengedhető lenne. Éppen ezért az ilyen enzimizavarral rendelkező egyéneknél a dohányzás, gyógyszer- és alkoholfogyasztás mértékét szigorúan korlátozni kell. Az ilyen személy lehetőleg ne dolgozzon vegyszerekkel, mert a megengedhető mértékű expozíció is fokozott toxikus hatással rendelkezik, a károsodott enzimfunkciók beszűkülése miatt.

Sok esetben nem a megváltozott detoxikációs kapacitás az oka a fokozott érzékenységnek. Vannak hatások, amelyek egymás mellett fordulnak elő, és kiszámíthatatlan módon fokozzák egymás toxicitását. Erre igen jó példa az asbesztexpozíció és a dohányzás együttes hatása, ami nem csupán fokozza, hanem megsokszorozza a tüdőrák veszélyét. Különböző foglalkozásokban a dohányzók tüdőrák-kockázata igen változó lehet. Különösen a vegyipari, fémfeldolgozó, bányász, kohász ágazatokban, valamint a közlekedési alkalmazottak között magas az előfordulása. Ebből következik, hogy a dohányzás önmagában ilyen esetekben sokkal alacsonyabb tüdőrák-előfordulást okozna. Akikben a genetikai hajlamosító tényezők jelen vannak, a környezeti és munkahelyi ártalmak fo-

1. ábra.
A biomarkerek alkalmazásának lehetőségei



kozzák a betegség kialakulását, ezért náluk életmentő lehet a genetikai vizsgálat, aminek alapján életmódi tanács adható.

A biomarkerek nem csupán a hajlamot képesek megállapítani, hanem azt is, hogy a folyamat elindult-e, vagy sem, ill. milyen irányban fejlődik, ami a korai beavatkozás lehetőségét is megteremti. Ez a kemoprevenció elméleti alapja.

Kemoprevenció lehetősége és indikációi

A kemoprevenció célja az, hogy valamely kóros állapot kialakulását megakadályozza, késleltesse, vagy a megindult kóros szabályozások menetét a normális irányba terelje, sőt esetenként visszafordítsa. Ahhoz, hogy ez a beavatkozás sikerüljön, meg kell keresni azokat a biomarkereket, amelyek az egészségi állapot romlását még reverzibilis (visszafordítható) fázisban jellemzik. Ilyenek lehetnek a géntoxikológiai paraméterek, pl. a mitózisgátlás vagy -késés, az apoptózis folyamatának gátlása, a kromoszómaaberrációk számának emelkedése, a DNS-repair enzimek kapacitásának csökkenése, vagy az immunológiai státust jellemző paraméterek változása (NK-sejtek aktivitásának csökkenése). A korai jelek segítségével a még egészséges egyén esetében is jósolható a bekövetkező negatív változás, vagy betegség, amit hatékony kemoprevenziós beavatkozás nélkül nem lehet elkerülni. Ezért a kemoprevenció első és legfontosabb lépése a kockázat jellemzése. A kockázatjellemezés összetett fogalom, aminek részét képezi a kockázatanalízis, a kockázatbecslés és a kockázatkezelés. Ez utóbbi részeként jelenik meg a kemoprevenció. A kockázati tényezők feltárásában és az okozott biológiai hatások értékelésében egyaránt helyet kapnak a biomarkerek, amelyek kimutatására főleg a modern molekuláris biológiai módszerek alkalmasak. A kockázati tényezők távoltartása mellett igen fontos a szervezet védekező rendszerének erősítése, a mérgező anyagok metabolizmusának elősegítése és az okozott kár, pl. a szabad oxigényökök által a makromolekulákon okozott denaturációs károsodások kivédése antioxidánsokkal. A kemopreventív ágensek ezért különböző hatáspontú vegyületek lehetnek. Többségük antioxidáns hatással is rendelkezik. Ide tartoznak a növényi eredetű anyagok, glikozidok, flavonoidok és a különbö-

ző vitaminok, karotinoidok és néhány mikroelem, pl. a szelén. A másik kemopreventív vegyületcsoport gátolja a káros sejtproliferációt, illetve fokozza a kóros mértékben csökkent programozott sejthalált, az apoptózist. Külön csoportot képeznek azok a szerek, amelyek a terminális differenciálódásra, illetve az angiogenezisre (daganatok esetében) hatnak. Vannak kemopreventív szerek, amelyek a megbetegítő ágens metabolizmusát ill. detoxikálódását befolyásolják, vagy az immunrendszer funkcióit erősítik. Sok esetben a hatás a DNS-molekula metilációs viszonyainak megváltozásából adódik.

Az alább bemutatásra kerülő programok az NKFP-1/016/2001 projekjének keretében valósultak meg és egy komplex preventív stratégiát mutatnak be, melynek szakmai alapját kifejezetten hazai kutatások képezik. A vizsgálatok részben a kemoprevenció sejtbiológiai és molekuláris alapjait kutatják (Köteles Gy. és mtsai), ahol a kemopreventív ágens toxikus hatásokat kivédő mechanizmusát tanulmányozzák in vitro sejteken. A kutatások alkalmazott része humán perifériás limfocitákon bekövetkező géntoxikus károsodások kivédésének lehetőségeit (Major J. és mtsai), valamint a toxikus hatásokra bekövetkező immunfenotípus-változásokat követi nyomon (Biró A. és mtsai). Lugasi A. és mtsai közleményükben arra a kérdésre kerestek választ, hogy a kemoprevencióban alkalmazható élelmiszerek biológiailag aktív anyagát, pl. a likopintartalmat milyen tényezők befolyásolják a hazai paradicsomfajták termesztése kapcsán.

Irodalom

1. Medlin KF. Timely Toxicology, Environmental Health Perspectives 107:No5. (1999) Handbook of Toxicologic Pathology. Eds: Haschek WM, Rousseaux CG, Walling MA. Academic Press 2002
2. Sorsa M. Genetic monitoring: experiences, possibilities and applications in occupational health practices. Int J Occup Environ Health 2:S54-S56, 1996
3. Tompa A, Szende B. Megelőző orvostudomány: biomonitorozás és kemoprevenció. Magyar Onkológia 46:147-153, 2002
4. Van Damme K, Castelyn L. Ethical, social and scientific problems related to the application of genetic screening and genetic monitoring for workers in the context of European approach to health and safety at work. Med Lav 89(Suppl 1):S1-72, 1998