



Genetikai-, Sejt- és Immunbiológiai Intézet
Semmelweis Egyetem

A TERMÉSZET CSODÁJA: KÖZÉPPONTBAN A KALCIUM

Lakatos Péter

az MTA doktora, egyetemi tanár,
Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika
lakpet@beli.sote.hu

Az a tény, hogy a földi élet szempontjából kitüntetett helyet foglal el a szénatom, jól ismert. Annál kevésbé ismert viszont, hogy a kalcium is kiemelt jelentőségű az élő rendszerek működésében. Nyugodtan kijelenthetjük, hogy kalcium nélkül nincs élet: hiányában nem tud működni az idegrendszer, az izmok nem húzódnak össze, a sejtek nem szaporodnak, és a sejteken belül nincs a külső ingereket követő belső jelátvitel, amely alapvető a sejtek külső hatásokra adott válasza szempontjából. A kalcium 99 %-a a csontban raktározódik, a maradék 1 % található az intra- és extracelluláris térben. A keringésben lévő kalcium közel fele ionos állapotban van, és ez a döntő a biológiai hatást illetően. A keringésben a kalciumkoncentráció rendkívül szűk tartományban mozoghat csak, mivel ez az optimális a biológiai rendszerek működéséhez. Az étkezés során a szervezetbe kerülő kalciumfelesleget hormonális és lokális faktorból álló szabályozórendszer a csontba de-

ponálja, míg kalciumhiányban (kalciumban szegény táplálék vagy éhezés esetén) ugyanez a rendszer a csontból mobilizálja, annak érdekében, hogy a vér kalciumkoncentrációja az említett határokon belül maradjon.

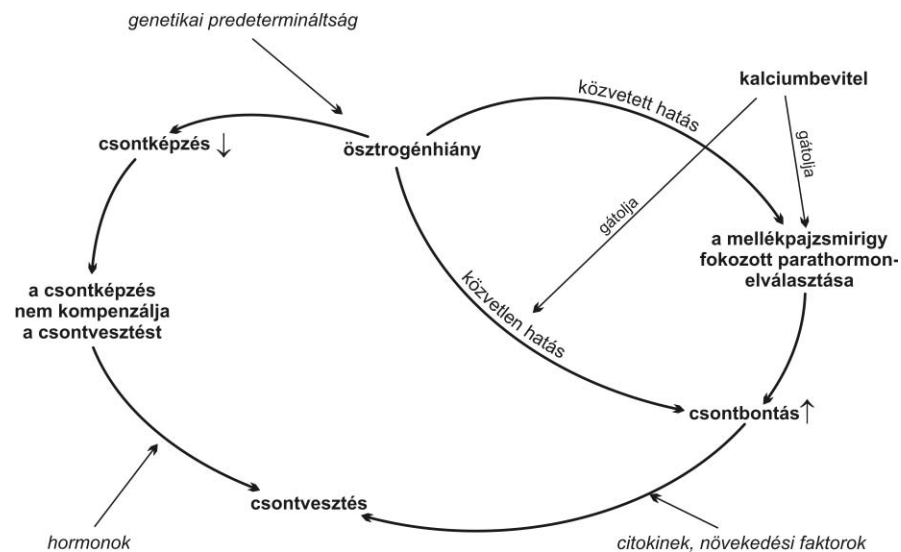
A csontanyagcsere szabályozásának felborulása betegségekhez vezet, amelyeket anyagcsere-csontbetegségeknek nevezünk. Ezek közül a legnagyobb jelentőségű a csontritkulás (*1. ábra*). Amennyiben több csont bomlik el, mint amennyi képződik, vagy csökken a csontképzés a normális csontvesztéshez képest, osteoporosis keletkezik. A betegség megjelenhet mint az öregedéshez társuló jelenség, de kialakulhat más, a csontszövetet is érintő kórkép következtében. Az öregedéshez társuló, ún. primer forma a mai fejlett társadalmakban, ahol elég hosszú ideig élnek az emberek, rendkívül elterjedt. Magyarországon mintegy 600 ezer nő és 300 ezer férfi szenved ebben a betegségben. A csontritkulás következménye a csonttörés. A combnyaktörést szenvedők

fél éven belüli halálozása 15 %. A hazai évi 15 ezer osteoporotikus combnyaktörés így kb. 2000–2500 emberéletet követel minden évben. A csigolya- vagy combnyaktörést túlélők kb. fele tartósan mozgáskorlátozott, önellátásra képtelen lesz, aminek a társadalmi, gazdasági következményei beláthatatlanok. Mindebből érthető, hogy a csontritkulás és egyéb anyagcsere- csontbetegségek diagnosztikájában és kezelésében történő bármilyen előrelépés jelentős erkölcsi, gazdasági és társadalmi konzekvenciákkal járhat.

Orosz László genetikus akadémikussal (ELTE Genetikai Tanszék) közösen 2001-től kezdtük meg vizsgálatainkat. A gímsszarvas fiziológiás csontritkulásából indultunk ki. A szarvasagancs fejlődésekor először a porcos váz alakul ki, amely aztán néhány hét alatt elmeszesedik. Ilyen gyorsan nem tud a szarvas megfelelő mennyiségű kalciumhoz jutni, ezért a csontvázából mobilizálódó kalcium kerül az agancs állományába. Ennek következtében a szarvas csontritkulásos lesz. Az ezt követő

időszakban kalciumban dús táplálék fogyasztásával néhány hónap alatt visszapótolja az elveszett csontszövetet, azaz megfordítja a csontritkulásos folyamatot. Ez minden évben ugyanígy lejátszódik. Tekintettel arra, hogy a szarvas és az ember genetikai állománya sok ponton hasonlóságot mutat, azt gondoltuk, hogy a szarvas fiziológiás osteoporosisát irányító gének azonosításával a humán diagnosztikában, és esetleg a terápiában is felhasználható információkhoz juthatunk.

A szarvasok nyugalmi periódusában, az agancs növekedésekor, illetve az elveszett csontszövet visszapótlásának időszakában csontmintákat vettünk, és az ezekből végzett génexpressziós mintázat analízisével sikerült a folyamatot szabályozó gének csoportjait meghatározni. Ekkor munkakapcsolatot építettünk ki Podani János biostatistikus professzorral (ELTE Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék). Nagy érzékenységtű statisztikai módszerekkel (főkomponens- és diszkriminancia-analízisekkel) csupán csak a



1. ábra • A kalciumbevitel és a csontritkulás kialakulása közötti összefüggés

généxpressziós mintázat alapján el tudtuk különíteni a csonttrikulásos egyedeket a többi fázistól, valamint szignalizációs útvonalakat azonosítottunk.

A szarvasagancs-növekedés, illetve a kialakuló osteoporosis és az elveszett csont visszafeltöltődésében szerepet játszó gének megismerése után, ugyanezeket a géneket, illetve humán ortológjaikat kezdtük tanulmányozni humán csontmintákban. Egy összesen száz-húsz génből álló panelt állítottunk össze. A csontmintákat csípőműtétek alkalmával nyertük, természetesen etikai engedély és a beteg beleegyezésének birtokában. Először egészséges, még menstruáló (*premenopauzális*) és már klimaxban lévő (*posztmenopauzális*) nők csontjait vizsgáltuk. Ezzel azt kívántuk megtudni, hogy a menopauzát előidéző ösztrogén- (női hormon) hiány miképpen befolyásolja a száz-húsz kulcsfontosságú gén működését. Érdekes változásokat találtunk, amelyeknek elméleti jelentőségük is lehet, még érdekesebb azonban, hogy az általunk alkalmazott statisztikai módszerekkel (főkomponens és diszkriminancia-analízis) el tudtuk különíteni – tisztán genetikai alapon – a pre- és posztmenopauzális személyeket.

Ezután következett a posztmenopauzális csonttrikulásos csontminták vizsgálata, amelyek eredményét a posztmenopauzális egészséges csontok géneexpressziós mintázatához hasonlítottuk. Ugyanazt a száz-húsz gént elemezve, megdöbbentő módon csupán genetikai alapon elkülöníthető volt az egészséges csoport a betegétől. Ezen belül is a gének csoportokba rendezhetőek voltak. Feltűnő, de egyben érthető is volt, hogy a legtöbb változást mutató gén ösztrogének által befolyásolható volt, azaz rendelkeztek ún. *ösztrogénnel interakcióba lépő területtel* (estrogen responsive element – ERE), vagyis a promóter régiójuk-

ban megtalálható volt olyan terület, amelyhez kötődve az ösztrogén jelentősen meg tudta változtatni az adott gén működését. Több fontos jelátviteli utat sikerült azonosítani, amelyek így terápiásan befolyásolható célpontként szóba jönnek a jövő gyógyszerfejlesztéseiben. Ennél korábbi haszna lehet ezen eredményeinknek, hogy az általunk kialakított, száz-húsz gént tartalmazó *makroarray*-nek az egészségeset a betegétől elkülönítő képessége diagnosztikai lehetőségeket rejt magában.

A csontanyagcsere – most már humán értelemben is bizonyított – száz-húsz génjének fenti stratégiájú vizsgálata más anyagcsere-csontbetegségekre is alkalmazható. Így fibrosis dysplasiában (kötőszöveti átépüléssel járó csontbetegség) és combfej nekrozisban (a combfej teljes szétesése) is végeztünk, illetve végzünk vizsgálatokat, ahol szintén komoly eredmények mutatkoznak mind elméletileg (mely gének játszanak szerepet ezen betegségek kialakulásában), mind a gyakorlatban, mivel ezekben az esetekben is genetikai alapon elkülöníthetővé vált az egészséges a kórostól. Sőt, az osteoporotikusok immunrendszerének meghatározó génjeit vizsgálva, találtunk olyan géncsoportokat (például a T-sejt aktivitást vagy a fagocitózist befolyásolókat), amelyek szignifikáns változást mutatnak a csonttrikulásos egyénekben, és amelyek alapján megint csak el tudtuk különíteni a beteget az egészségestől. Az immunrendszer ilyen szerepe csak első pillanatra meglepő, ám érthetővé válik, ha arra gondolunk, hogy a csontvelőben az immunrendszer sejtjei szoros „szimbiózisban” élnek a csontrendszer sejtjeivel, és elkerülhetetlen, hogy a különböző anyagok termelésével hassanak egymásra.

A fenti megközelítéssel néhány olyan gén szerepére is fény derült, amelyek eddig fel sem merültek a csontanyagcserevel kapcso-

latban. Mindez olyan új elméleti ismereteket jelent, amelyek az anyagcsere-csontbetegségek kialakulásának lehetséges útjait új megvilágításba helyezik. A vizsgálataink egyúttal arra is adatot szolgáltatottak, hogy egyes gének szabályozása miként történik. Ez megteremtheti az alapját a gyógyszeres intervenciónak. Másrészt pedig, a legfontosabb gének egy-egy báziscserén alapuló ún. polimorfizmusait vizsgálva olyan genetikai konstellációkat (haplotípusokat) azonosítottunk, amelyek hajlamosítanak csontvesztésre és következményes csonttöresre. Ilyen például az az általunk azonosított haplotípus, amelyben a RANK (receptor aktivátor nukleáris faktor kappá) ligand génje nagyobb hatékonysággal működve több RANK-ligandot állít elő, fokozva ezzel a csontfaló osteoclastok érést és működését, ezáltal a csontbontást, és végső soron komolyan növelve az ilyen genetikájú

személyek csonttöres kockázatát. Ezekkel az ismeretekkel a megelőzést segíthetjük.

További terveinkben szerepel pl. az agancsiklus szérumbiokémiai lekövetése, keresendő azokat a jelmintázatokat, amelyek a géneexpressziós mintázatok lenyomatai, majd ezek továbbfejlesztése diagnosztikai eljárások irányába. Az elmúlt nyolc év a tudományos ismeretek túl további fontos tanulságokkal is szolgált: különböző szakterületek eszmecseréjéből nagyszerű ötletek, a kollaborációból pedig fantasztikus eredmények születhetnek. Talán érdemes lenne a multidiszciplináris információcserét és közös munkákat jobban előtérbe helyezni és támogatni.

Kulcsszavak: *csonttrikulás, genetika, szarvasagancs, géneexpresszió, diszkriminancia-analízis, ösztrogének, immunrendszer, génpolimorfizmus, haplotípus, RANKL*

IRODALOM

- Balla Bernadett – Kósa J. P. – Kiss J. – Borsy A. – Podani J. – Takács I. – Lazáry A. – Nagy Z. – Bácsi K. – Speer G. – Orosz L. – Lakatos P. (2008): Different Gene Expression Patterns in the Bone Tissue of Aging Postmenopausal Osteoporotic and Non-Osteoporotic Women. *Calcified Tissue International*. 82, 12–26.
- Balla Bernadett – Kósa J. P. – Kiss J. – Podani J. – Takács I. – Lazáry Á. – Nagy Z. – Bácsi K. – Speer G. – Lakatos P. (2009): Transcriptional Profiling of Immune System-Related Genes in Postmenopausal Osteoporotic Versus Non-Osteoporotic Human Bone Tissue. *Clinical Immunology*. 19 Feb [Epub ahead of print]
- Borsy Adrienn – Podani J. – Stéger V. – Balla B. – Horváth A. – Kósa J. P. – Gyurján I. Jr. – Molnár A. – Szabolcsi Z. – Szabó L. – Jakó E. – Zomborszky Z. – Nagy J. – Semsey S. – Vellai T. – Lakatos P. – Orosz L. (2009): Identifying Novel Genes Involved in Both Deer Physiological and Human Pathological

- Osteoporosis. *Molecular Genetics and Genomics*. 281, 3, 301–313.
- Gyurján István – Molnár A. – Borsy A. – Stéger V. – Hacklet L. – Zomborszky Z. – Papp P. – Duda E. – Dea F. – Lakatos P. – Puskás G. I. – Orosz L. (2007): Gene Expression Dynamics in Deer Antler: Mesenchymal Differentiation toward Chondrogenesis. *Molecular Genetics and Genomics*. 277, 221–235.
- Kósa János P. – Balla B. – Speer G. – Kiss J. – Borsy A. – Podani J. – Takács I. – Lazáry Á. – Nagy Zs. – Bácsi K. – Orosz L. – Lakatos P. (2009): Effect of Menopause on Gene Expression Pattern in Bone Tissue of Nonosteoporotic Women. *Menopause*. 16, 2, 367–377.
- Lazáry Áron – Kósa J. P. – Tobiás B. – Lazáry J. – Balla B. – Bácsi K. – Takács I. – Nagy Z. – Mező T. – Speer G. – Lakatos P. (2008): Single Nucleotide Polymorphism in New Candidate Genes Are Associated with Bone and Mineral Density and Fracture Risk. *European Journal of Endocrinology*. 159, 187–196.
- MTA honlapja: <http://www.mta.hu/agancs>