

Tanulmány

BŐVÜLŐ ISMERETEINK EGY ROSSZINDULATÚ VÉRKÉPZŐSZERVI BETEGSÉG, A MYELOMA MULTIPLEX GENETIKAI HÁTTERÉRŐL

Gadó Klára

PhD, főiskolai tanár, osztályvezető főorvos,
Simmelweis Egyetem Szent Rókus Kórház
gadok@freemail.hu

Bevezetés

A plazmasejt a fehérvérsejteknek egy olyan fajtája, mely speciális fehérjét, az ellenanyagokat (immunglobulinokat) termeli, az egészséges szervezet immunvédekezésében vesz részt. Rosszindulatú elfajulása, és a csontvelőben történő burjánzása vezet a *myeloma multiplex* nevű betegséghez. Sok évtizeden keresztül megfelelő kezelési lehetőség hiányában az átlagos túlélés a diagnózis felállítását követően nem haladta meg a három évet. Ma már sokféle új kezelési mód áll rendelkezésünkre, ennek következtében a túlélési idő a tíz évet is meghaladhatja, sőt, rendelkezünk olyan eljárással is, amelynek segítségével a betegség meggyógyítható. Nehézséget okoz azonban, hogy nem ismertek azok a tényezők, melyek a betegség felismerésekor lehetővé teszik annak megítélését, hogy az adott esetben mennyire gyors betegséggromlásra számíthatunk,

illetve, hogy a beteg az egyes kezelési módokra hogyan fog reagálni. Ennek jelentőségét növeli az a körülmény is, hogy a spontán betegségelfolyás nagyon változatos lehet: ismert néhány hónap alatt halálhoz vezető kórforma, de olyan is, amely sokáig egyensúlyban marad. Ezért az ún. *prognosztikus faktorok* megismerése igen fontos. Ebből a szempontból is jelentős előrelépés volt a genetikai vizsgálatok bevonása a betegség diagnosztikájába.

A betegség gyakorisága

A *myeloma multiplex* az összes rosszindulatú daganatos betegség 1–2%-a, a második leggyakoribb vérképzőszervi malignitás. Idősebb korban gyakrabban fordul elő, leggyakoribb a 65–70 évesek között, de napjainkban megfigyelhető, hogy egyre fiatalabb életkorban jelentkezik. Az USA-ban 45 ezerre becsülik a betegek számát, évente kb. 15 ezer új esetet ismernek fel, és ez a szám évről évre növekszik.

Pontos epidemiológiai adatokkal hazánkban nem rendelkezünk, a becslést szám évi 350–400 új beteg.

A myeloma multiplex klinikai tünete, jellegzetességei

A betegség jelenlétére sokszor a tartósan fennálló csontfájdalom hívja fel a figyelmet, mely az érintett csontokban kialakuló felritkulásokkal áll összefüggésben. Gyakran enyhe behatásra is csonttörések alakulnak ki. Jellemző a fáradékonyosság, étvágytalanság, fogyás, a vérszegénység okozta panaszok és tünetek (sápadtság, gyengeség, szív működési zavarok). Sokszor alakul ki vesebetegség, előfordul, hogy a veselégtelenség miatt szükségessé váló művesekezelés kapcsán derül fény a betegségről. A vér viszkozitása nő a plazmasejtek által termelt fehérje miatt, ez a kiserekben keringési zavart okozhat, ami idegrendszeri tünetekben vagy más szerv funkciójának károsodásában nyilvánulhat meg.

A vér és vizeletvizsgálat során számos eltérés mutatható ki, kiemelném a gyorsult süllyedést, és a vér magas fehérjetartalmát, mely eltérések önmagukban is felvetik a *myeloma* gyanúját. A diagnózishoz elengedhetetlen a csontvelő vizsgálata, mely során a plazmasejtek emelkedett aránya figyelhető meg. Ezek a plazmasejtek egy sejtből indulnak ki, azaz monoklonálisak. Igazolnunk kell, hogy a monoklonális plazmasejtek által termelt fehérjék jelen vannak a vérben vagy/és a vizeletben. Ezek funkcionálisan nem megfelelő antitestek, ami szerepet játszik a szintén jellegzetes módon gyakori és visszatérően kialakuló fertőzésekben. Jellemző, hogy a normális vérképzés háttérbe szorul, és a normális ellenanyagok mennyisége is csökken.

A betegség kezelése

A tünet- és panaszmentes beteget nem kezeljük. A 65 év alatti betegeknél az első eldöntendő kérdés, hogy alkalmas-e nagy dózisú sejtpusztító kezelésre (kemoterápiára). Ha jó általános állapotban van, és nincs más súlyos betegsége (például szívelégtelenség), ma ezt a kezelési módot részesítjük előnyben. Ilyenkor először daganatellenes szerekekkel a myelomasejtek nagy részét elpusztítjuk. Az utóbbi évtizedben néhány új gyógyszer is segítségünkre van ebben a hagyományos kemoterápiás szerek mellett. Ezek a gyógyszerek más módon fejtik ki hatásukat: gátolják az éréj-raképződést a daganatsejtek környezetében, illetve a tumorsejtek fehérjeanyagcseréjét befolyásolják oly módon, hogy a daganatsejtek fokozott mértékben elpusztulnak. Ezt követően gyógyszerek segítségével a véráramba juttatjuk az őssejteket (őssejt mobilizálás), majd a beteg véréből gép segítségével összegyűjtjük ezeket a sejteket. Az összegyűjtött őssejteket a felhasználásig mélyfagyaszttva tároljuk. A nagy dózisban alkalmazott daganatellenes terápiát követően, amikor a betegben nemcsak a kóros myelomasejtek, hanem az egészséges vér- és csontvelői sejtek is elpusztulnak, a beteg megkapja a korábban legyűjtött saját őssejtjeit. Ezek a sejtek a csontvelőbe vándorolnak, és egy-két hét alatt helyreállítják a normális vérképzést.

Lehet mástól származó (allogén) transzplantációra alkalmas őssejtet is adni, azonban ennek számos veszélye van, ezért ritkábban és csak fiatal betegek esetében alkalmazható.

Az idősebb vagy más, súlyos betegségben szenvedők esetén a megfelelő kezelés kiválasztásánál tekintettel kell lennünk a beteg életminőségére. Enyhébb, kevesebb mellékhatást okozó gyógyszereket választunk. Szeren-

Rossz prognózis (a betegek 25%-a)	Jó prognózis (a betegek 75%-a)
FISH: Del 17p, t(4;14), t(14;16)	Minden egyéb eltérés, beleértve: hiperdiploiditás, t(11;14), t(6;14)
Citogenetika: Del 13 hipoploiditás	

1. táblázat • Prognosztikai csoportok elkülönítése genetikai tényezők alapján

csére ma már több, hatékony, tablettában is szedhető myeloma-ellenes gyógyszer áll rendelkezésre, melyekkel elkerülhető a hosszú kórházi kezelés.

A genetikai eltérések felismerésének jelentősége

A malignus plazmasejt genetikai eltéréseinek megismerése nem önmagáért való törekvés. A génhibák felismerése egyrészt a betegség kialakulásának megértését segíti elő, másrészt a *myeloma multiplex* klinikailag eltérően viselkedő alcsoportjait is segít elkülöníteni. Ezen túlmenően segít a betegség felismerésekor, a várható kórlefolyás előrejelzésében (prognózis), illetve annak megjósolásában, hogy az adott beteg esetében mely kezelési mód alkalmazásától várható kedvezőbb eredmény. Az egyes génhibák és következményeiknek megismerése abban is segít, hogy új terápiás célpontokat alakíthassunk ki, és új hatásmechanizmussal rendelkező, még hatékonyabb gyógyszerek kerülhessenek a terápiás eszköztárunkba.

Genetikai vizsgálati módszerek

A hagyományos kromozómvizsgálatok ma is nélkülözhetetlenek. Segítségükkel feltérképezhetők a számbeli kromozóma-eltérések,

és sok hibás génátrendeződés is kimutatható. Hátránya, hogy a *myeloma* sejtek ritkán osztódnak, ezért sokszor sikertelen ez a típusú vizsgálat. Létezik olyan eljárás is, amely segítségével nem osztódó sejteken is kimutathatjuk az ismert genetikai eltéréseket. Ezeket a módszereket ma már bevonjuk a mindennapi betegdiagnosztikába is, eredményeiket felhasználjuk a prognózis és az alkalmazandó terápia meghatározásában.

A génexpressziós vizsgálatok ma még elsősorban a kutatás céljait szolgálják. Ezekkel a vizsgálatokkal az adott betegségben szerepet játszó génekre lehet következtetni a működő és néma gének által rajzolt mintázat alapján.

Az úgynevezett epigenetikai változások, ami alatt a DNS aminosavsorrendjétől független biokémiai folyamatokat értjük, szintén fontosak a gének működésének befolyásolása szempontjából, ezek *myeloma multiplexben* játszott szerepéről is egyre több ismerettel rendelkezünk.

A daganatos plazmasejtek kialakulása

Az egészséges szervezetben a plazmasejtek kialakulása egy érési folyamat végső állomása. Ez a folyamat a csontvelőben lévő, a vérképzés irányában elkötelezett őssejtrel kezdődik, mely még sokféle sejté képes alakulni, majd

az érés további állomásai a nyirokcsomókban mennek végbe. E folyamat során a sejt genetikai állományának különféle szakaszai jutnak szerephez, szigorúan meghatározott módon és sorrendben, míg végül érett plazmasejtek keletkeznek. A plazmasejt visszajut a csontvelőbe, ahol már igen ritkán osztódik tovább, és ellátja feladatát: termeli az immunrendszer hatékony működéséhez nélkülözhetetlen ellenanyagokat. Ha ebbe a többlépcsős, összehangolt folyamatba hiba csúszik, eredményképpen daganatsejt alakulhat ki. A sejtek tumoros átalakulásában a sejt mikrokozmetének is nagy jelentősége van. A daganatsejt genetikai állományában a sejtmegejülést vezérlő tényezők (*onkogének*) aktívan működnek, míg a tumor kialakulását gátló tényezők (*tumorszupresszor gének*) nem jutnak kellő szerephez. A sejtekben normálisan jelenlévő halálprogram (*apoptosis*) sem működik megfelelően.

A rosszindulatú plazmasejtekben megfigyelhető genetikai eltérések nem egyformák. Egyre többet ismerünk fel ezek közül, és egyre több hiba jelentősége válik ismertté.

Az új genetikai ismeretek felhasználása

A *myeloma multiplex* kialakulását gyakran megelőzi egy olyan állapot, amikor csak a kóros fehérjék mutathatók ki, a betegség tünete nélkül (*MGUS* = monoclonal gammopathy of unknown significance). A *MGUS*-ban és *myelomában* egyaránt megfigyelhető

genetikai eltérések a betegség kialakulásában szerepet játszó onkológiai történésekre utalnak, míg a csak *myelomában* jelen lévő eltérések másodlagosan, a betegség progressziója során kialakuló eseményeknek tekinthetők.

A genetikai eltéréseket felhasználhatjuk a betegség osztályozásában.

A megismert genetikai eltérések alapján a *myelomás* betegek két alcsoportra oszthatók: a betegek 55–60%-a a normálnál több kromozómával rendelkezik (*hiperdiploid*), a többieknek a normálnál kevesebb kromozómája van (*non-hiperdiploid*).

A betegség prognózisának meghatározásában számos egyéb, már korábban is alkalmazott paraméter mellett, a genetikai elváltozások is részt vesznek. A hiperdiploiditás kedvezőbb prognózist jelent, mint amikor kimutatható a kromozómák vagy részeik törése, elvesztése.

A genetikai eltérések megismerésének legfontosabb gyakorlati következménye, hogy meghatározható a betegség várható időtartama, illetve az alkalmazott terápia milyensége.

A megismert genetikai eltéréseket felhasználhatjuk új módon ható gyógyszerek tervezésében is.

A leírtak jól példázzák, hogy a betegség genetikai hátterének megismerése segíti a gyógyítást és a gyakorló orvos munkáját.

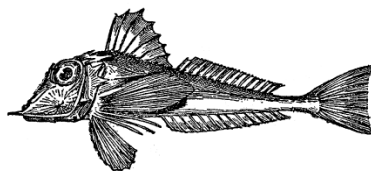
Kulcsszavak: *myeloma multiplex*, *plazmasejt betegségek*, *prognosztikus faktorok*, *genetika*

IRODALOM

Chng, Wee J. – Gonzalez-Paz, N. – Price-Troska, T. – Jacobus, S. – Rajkumar, S. V. – Oken, M. M. – Kyle, R. A. – Henderson, K. J. – Van Wier, S. – Greipp, P. – Van Ness, B. – Fonseca, R. (2008): Clinical and Biological Significance of Ras Mutations in Multiple Myeloma. *Leukemia*. 22, 12, 2280–2284.

Conte, L. Guillermo – Braggio, E. – Figueroa, G. – Fonseca, R. (2009): Genetic Markers As Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Revista médica de Chile*. 137, 4, 552–558. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000400015&script=sci_arttext

- González, David – van der Burg, M. – García-Sanz, R. – Fenton, J. A. – Langerak, A. W. – González M. – van Dongen J. J. – San Miguel, J. F. – Morgan G. J. (2007): Immunoglobulin Gene Rearrangements and the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Blood*. 110, 9, 3112–3121.
- Henry, Travis – Fonseca, Rafael (2007): Genomics and Proteomics in Multiple Myeloma and Waldenström Macroglobulinemia. *Current Opinion in Hematology*. 14, 4, 369–374.
- Jagannath, Sundar (2008): Pathophysiological Underpinnings of Multiple Myeloma Progression. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 14, 7 Suppl., 7–11. http://www.amcp.org/data/jmcp/Sept08%20Suppl_All.pdf
- Munshi, Nikhil C. (2008): *Investigative Tools for Diagnosis and Management*. Hematology. American Society of Hematology Education Program. 298–305. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/reprint/2008/1/297>
- Raab, Marc S. – Podar, K. – Breitkreutz, I. – Richardson, P. G. – Anderson, K. C. (2009): Multiple Myeloma. *The Lancet*. 25 Jul., 374, 9686, 324–339.
- Rajkumar, S. Vincent – Buadi, Francis K. (2007): Multiple Myeloma: New Staging Systems for Diagnosis, Prognosis and Response Evaluation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 20, 4, 665–680.
- Yeung, Joanna – Chang, Hong (2008): Genomic Aberrations and Immunohistochemical Markers As Prognostic Indicators in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Pathology*. 61, 7, 832–836.
- Zhan, Fenghuang – Huang, Y. – Colla, S. – Stewart, J.P. – Hanamura, I. – Gupta, S. – Epstein, J. – Yaccoby, S. – Sawyer, J. – Burington, B. – Anaissie, E. – Hollmig, K. – Pineda-Roman, M. – Tricot, G. – van Rhee, F. – Walker, R. – Zangari, M. – Crowley, J. – Barlogie, B. – Shaughnessy, J. D. Jr. (2006): The Molecular Classification of Multiple Myeloma. *Blood*. 108, 6, 2020–2028.



STAT ROSA PRISTINA NOMINE, NOMINA NUDA TENEMUS

– széljegyzet a rózsza kultúrtörténetéhez –

Géczi János

művelődéstörténész, PhD,

Pannon Egyetem MFTK Antropológia és Etika Tanszék, Veszprém

geczijanos@vnet.hu

A rózsatörténet egészen másnak látszik, ha római vagy egy olvasni nem tudó barbár – gót, gall, frank vagy hun – figyel; másként, ha muszlim vagy keresztény ügyel a kertészeti praxisra vagy a mondatokra; és különbözik akkor is, ha azokba egy pápista avagy ortodox hívő, római katolikus vagy a reformáció hitelveit követő pillant. S mindegyikük rózsáit másként érti az, aki a hajdani világképek rájuk vonatkozó, értelmet föltárázó utasításait nem ismeri. Az európai civilizáció kulturális megosztottságai szinte összeilleszthetetlen darabokra törnek e históriát, ha nem kínálná magát narrátorként a rózsza: a növény, amelyről oly sokféleképpen beszélnek, mindenkor állandó, ezért kitűnő viszonyítási pont. Négy nagy kulturális hasadás az, amely leginkább tagolja élőlényünk történetét: mégis időben ezek azok az események, amelyek leginkább megmagyarázzák, miért és hogyan marad így vagy úgy jelen a tág értelemben vett európai civilizáció(k)ban a rózsza.

A rózsza már jelen van az európai kultúra(k)ban, amikor a mediterrán medence leválik a keleti világról, s amikor a görögök a Perzsa Birodalomtól elhatárolódnak, majd magukévá hódítják azt: kétséget kizárva s minden

ízében keleti származék, de a hellenizmus úgy ismer rá, mintha mindenkor a sajátja volna. Az *oikumené*, a „lakott világ” pompás, sok mindenre használható és fel is használt növénye, amelyre a világ többi részében nemigen mutatkozik igény. A 7. század népessége, amikor Dél és Kelet mohamedán, Nyugat és Észak keresztény fennhatóság alá kerül, egyazon gazdag rózszaörökséggel rendelkezik, amely aztán éppen a földrajzi-ökológiai bázis miatt a világképek útmutatása szerint élesen különbözik. Ott a tudás, itt a hit vallásának a szimbólumnövénye, s az önazonosságát kétféle, buzgón megválogatott és elsajátított múltkép formázza tovább. A keresztény világban a 10–13. században véglegessé váló, latinok és bizánciak közötti skizma a rózsát a nyugatiaknak juttatja, holott a Mária-tisztelet kialakítása okán a keletiek is jogot formálhatnak rá. A mariológia erőteljesen átalakítja a nyugati rózsát, s éppen a Szűz alakjának protestáns háttérbe vonása oldja fel a virág erőteljes kontúrjait a 16. század protestantizmust vállaló népességében.

A rózsza hol szoros kapcsolatban, hol egymástól függetlenül tartózkodik a magas- és a népi kultúra alakulataiban – akkor, amikor