

Korbonits Márta, az MTA külső tagja

Endokrin tumorok: gének és óriások

Az agyalapi mirigy (hypophysis) az emberi szervezet egyik legizgalmasabb dinamikus szabályozó rendszerének a központja, és betegségei – akár túl kevés, akár túl sok hormonképződéssel járnak – kihatnak a test működésének majdnem minden területére. Az agyalapi mirigy sejteinek mintegy fele növekedési hormont szintetizál, aminek regulációjában a gyomorban képződő ghrelin is szerepet játszik. Korbonits Márta egy ghrelin analóg diagnosztikai alkalmazását vizsgálta agyalapi mirigy tumoros betegeken, valamint kimutatta a humán hypophysis ghrelin és ghrelin receptor-expresszióját. Megállapította, hogy a ghrelin a cannabinoidokkal együttműködve serkenti a kulcsfontosságú AMPK (AMP-aktivált protein kináz) enzim aktivitását a hypothalamusban, míg a periférián egy ellenkező irányú hatás érvényesül: a mellékvese kortizol hormonja ugyanis gátolja a zsírszövet AMPK aktivitását. Ezt a gátló hatást sejtkultúrában, magyar kollaborációs állatkísérletekben és humán szöveten is kimutatta. Az ehhez kapcsolódó biokémiai változások megmagyarázhatják a túlzott kortizolszerű aktivitás nyomán kialakuló súlyos metabolikus komplikációkat, amelyekre klinikai vizsgálatban sikeres terápiás megoldást is mutatott.

Az agyalapi mirigy növekedési hormont termelő sejteiből kialakuló jóindulatú daganat acromegaliahoz vezet. Ha ez a folyamat gyermekkorban, azaz a csontok növekedése idején alakul ki, akkor óriásnövekedéssel jár együtt. Míg általában az agyalapi tumorok családi halmozódása ritka, óriásnövekedés gyakran alakul ki genetikai betegség következményeként. Korbonits Márta egyik legérdekesebb felismerése a legendás észak-írországi óriásokkal kapcsolatos. Munkacsoportja észak-írországi acromegaliás családokban egy ún. founder mutációt talált az AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) tumor szupresszor génben, amely mutáció azonos volt a londoni Hunterian orvosi múzeumban őrzött XVIII. századi ír óriás csontvázának DNS-ében talált eltéréssel. A rokonságot gén markerekkel bizonyította, és a koaleszcens teóriát felhasználva a mutáció korára is számításokat végzett. Ezek alapján az első mutáns gén mintegy 2500 évvel ezelőtt jelenhetett meg. Vizsgálatait a helyi lakosság szűrésével és további, ehhez a founder mutációhoz tartozó betegek leírásával szélesítette. Számos új AIP mutáció leírása mellett, az összesített klinikai adatok alapján, egy a klinikumban is egyszerűen használható rizikófaktor számítását fejlesztett ki, amely alkalmazásával a betegek AIP mutáció hordozásának valószínűsége megbecsülhető. Vizsgálatai kimutatták, hogy az AIP génhordozók klinikai vizsgálata pre-szimptomatikus diagnózishoz és a korai kezelés révén jobb klinikai kimenetelhez vezet. Az acromegaliás betegek gyógyszeres kezelésében fontos szerepe van a növekedési hormont szabályozó hypothalamicus gátló hormon analógjainak, a szomatosztatin analógoknak. Korbonits Márta és munkacsoportja egy olyan molekuláris mechanizmusra világított rá, amely magyarázatot adhat az AIP mutációt hordozó betegek szomatosztatin analóg rezisztenciájára.

A mai klinikai genetika egyik legjelentősebb kihívása a betegekben felismert génvariánsok funkcionális besorolása, azaz annak megállapítása, hogy a talált variáns csupán veszélytelen eltérést, avagy betegséget okozó mutációt képvisel. Korbonits Márta többféle laboratóriumi vizsgálatot fejlesztett ki az AIP gén missense, splicing vagy promoter mutációinak funkcionális jellemzésére. Megállapította, hogy a missense AIP fehérje variánsok fél életideje korrelál a patogenitásukkal. Az AIP gén variánsok vizsgálatára egy *Drosophila* modellt fejlesztett ki. A *Drosophila* AIP-ortológ CG1847 kiütése letalításhoz vezetett, míg a CG1847 vagy a humán AIP szekvencia beültetése egyaránt életképes utódokat eredményezett. A betegekben talált kérdéses patogenitású gén variánsok beültetésével a *Drosophila* életképessége az AIP variánsok funkcionális szerepére enged következtetni. Ezzel a modellel egyedülálló in vivo kísérletes technikát fejlesztett ki, amely segíti a betegeknek nyújtott genetikai tanácsadást.

Óriásnövéssel jár az X-kromoszómán lévő GPR101 gén duplikációja is. Korbonits Márta munkacsoportja bizonyította a GPR101 egyedüli kórokozó szerepét, valamint felismerte, hogy a betegség mozaik formában is előfordulhat, amikor a mutáció a test sejtjeinek csak egy részében található meg. Felhívta a figyelmet mind a GPR101-hez, mind pedig a paragangliomákhoz társuló agyalapi mirigy tumorok különleges kórszövettani képére, mely segítheti a genetikai háttér felismerését.

Az endokrin tumorok genetikájában Korbonits Márta további eredménye annak felismerése, hogy a MAFA gén mutációja felelős egy szokatlan, kettős klinikai képpel járó neuroendokrin szindróma kialakulásáért. A betegség különlegessége, hogy női heterozigóta hordozókban elsősorban inzulintermelő daganatok alakulnak ki, míg férfiakban a cukorbetegség a jellemző. Homozigóta betegekben újszülöttkori cataracta is kialakul. A betegség hátterében a mutáns MAFA fehérje csökkent, de elhúzódó aktivitása áll.

Korbonits Márta transzlációs medicinán alapuló munkássága új klinikai szindrómák leírásával és a betegségek molekuláris mechanizmusának megértésére vonatkozó kutatásaival járult hozzá az orvostudomány fejlődéséhez.

Akadémiai székfoglaló előadás
2020. január 22. (szerda) 14 óra
MTA Székház, Nagyterem
(1054 Budapest, Széchenyi István tér 9. II. em)