

ENDOKRIN TUMOROK: GÉNEK ÉS ÓRIÁSOK

Korbonits Márta, az MTA külső tagja

Akadémiai Székfoglaló 2020. január 22.

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 sejtjeinek 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 sejt kultúrában, 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 sejtjeiből 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 számítást 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 promotor 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 letalitáshoz 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.