

Korai biomarkerek használata a prevencióban

Az expozíció, a korai hatás és az egyéni érzékenység markerei

Ember István, Kiss István, Sándor János, Fehér Katalin, Németh Katalin, Lukács Péter

A daganatos betegségek prevenciójában egyre nagyobb szerepet kap a molekuláris és prediktív epidemiológia. E tudományág korai biomarkerek alkalmazásával a veszélyeztetett csoportok azonosítására törekszik, és ezzel primer prevenciók intézkedések lehetőségét teremti meg. Módszerei a molekuláris biológia eszköztárát ötvözik a kockázatbecslés elemeivel. A tesztrendszerek kidolgozása emellett állatmodellekhez is kapcsolódik.

A specificitás hiánya miatt diagnosztikára nem használható, de alkalmas lehet a betegségek követésére, a terápia hatásának lemérésére (például minimális tumormaradványok kimutatására), a preventív beavatkozások eredményének ellenőrzésére, továbbá az egyéni érzékenység markereivel lehetőséget teremt az egyéni rizikóbecslésre.

A gyakorlatban az egyelőre korlátozott terápiás lehetőségek számos problémát vetnek fel, de remélhető, hogy a jövőben a molekuláris és prediktív epidemiológia is beépül a mindennapi orvoslás fegyvertárába.

veszélyeztetett csoport, expozíció, korai biológiai hatás, rizikóbecslés, korai biomarkerek, molekuláris és prediktív epidemiológia

THE USE OF EARLY BIOMARKERS IN PREVENTION.

– THE MARKERS OF THE EXPOSITION, EARLY EFFECT AND INDIVIDUAL SENSITIVITY

The molecular and predictive epidemiology plays more and more important role in the prevention of cancer. With the help of early biomarkers, high risk population could be identified for primary preventive intervention modalities. It uses both molecular biological methods and elements of risk assessment plus a testing system based on animal experiments.

Its specificity is not high enough to establish the diagnosis but it can be used to monitor the disease and to follow the effectivity of the therapy (e.g. "minimal residual disease") and the preventive interventions. It is also suitable for risk assessment with the markers of individual susceptibility.

As to everyday practice there are many problems because of limited therapeutic possibilities, but we hope that the molecular and predictive epidemiology becomes an important part of medicine in the near future.

high risk population, exposition, early biological effect, risk assessment, early biomarkers, molecular and predictive epidemiology

dr. Ember István (levelező szerző/correspondent), dr. Kiss István, dr. Sándor János, dr. Fehér Katalin, dr. Németh Katalin, dr. Lukács Péter: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humán Közegészségtani Intézet/University Pécs, Faculty of Medicine, Public Health Department; H-7643 Pécs, Szigeti út 12. E-mail: ember@pubhealth.pote.hu

Érkezett: 2003. március 4. Elfogadva: 2003. október 7.

A molekuláris biológia fejlődésével új lehetőségek nyíltak meg a fertőző és nem fertőző betegségek korai felismerésében, és ez a molekuláris epidemiológia kialakulásához vezetett.

A molekuláris és prediktív epidemiológia elsősorban a veszélyeztetett – nagy rizikójú – populációk és egyének azonosítására törekszik. Módszerei sem a klasszikus primer, sem a klasszikus szekunder prevenció módszertani körébe nem sorolhatók, a kettő határán mozognak (1. ábra). Korai biomarkerek alkalmazásával – az expozíció, illetve a korai biológiai hatás monitorozásával – már akkor jelezni lehet a megnövekedett kockázatot, amikor fenotípusosan még nem látható a kóros folyamat (ez daganatok esetében évtizedekig tartó lappangási időt jelenthet), de a genotípusban már jelen vannak különböző elváltozások. Ily módon több a kevésbé specifikus pozitivitás, mint amennyi a definitív diagnózis esetében, de itt nem is a diagnosztika a cél, hanem az, hogy a veszélyeztetett csoportokat és egyéneket behatárolva lehetőséget teremtsünk primer prevenció intézkedések megtételére (1, 2).

Vegyünk példának a rosszindulatú daganatokat! A korai, de akár a későbbi diagnózisnak egyik feltétele a diagnosztikai módszer specifikitása. Ez jelenleg csak a morfológiai malignizáció kezdetétől vagy az azt közvetlenül megelőző állapottól valósul meg, és emiatt a daganatdiagnosztika és -szűrés legnagyobb problémája a késői vagy viszonylagosan késői felismerés (3).

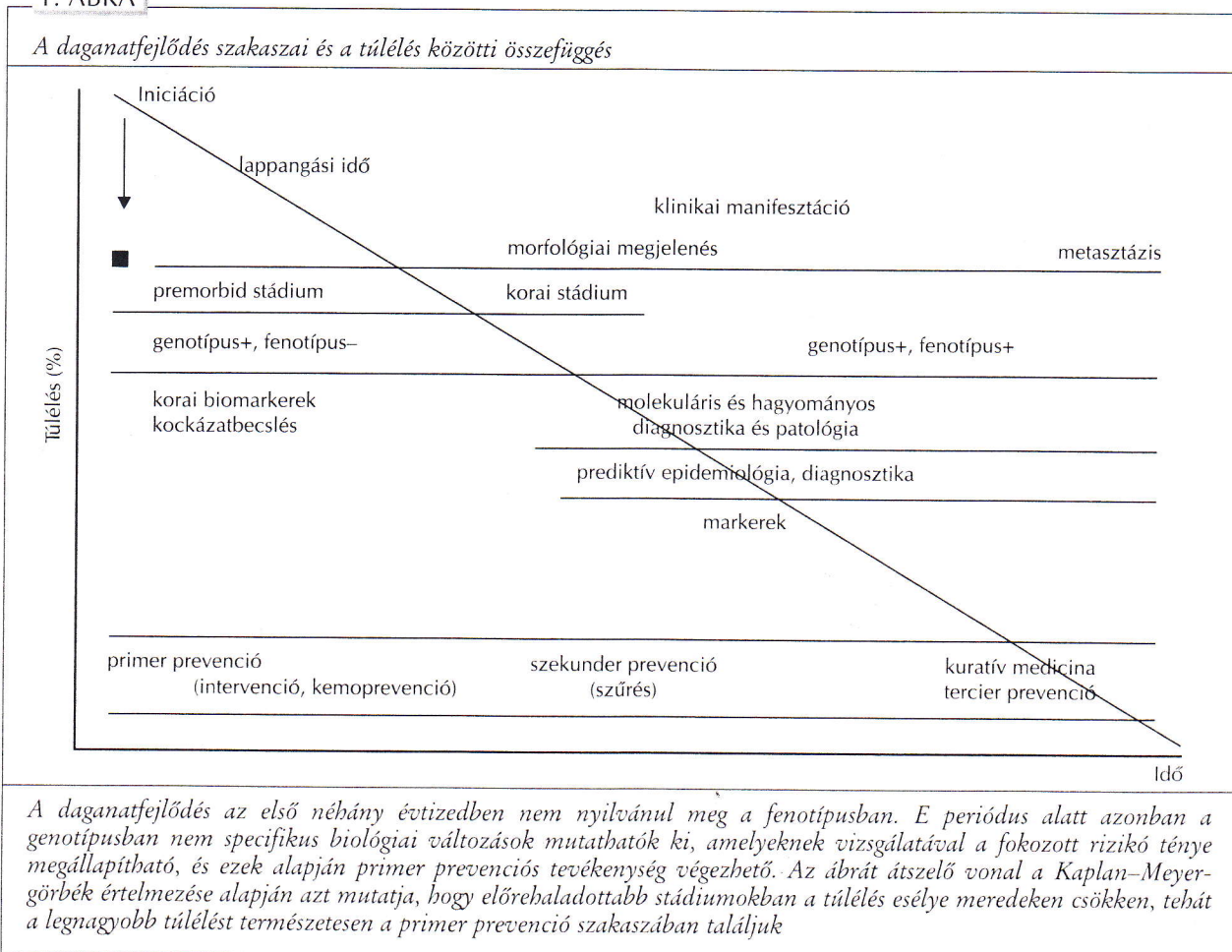
Olyan, a korai stádiumban kevésbé specifikus, ám validálható és statisztikailag értékelhető markerek kifejlesztése a cél, amelyekkel egy genetikai, környezeti, foglalkozási vagy más szempontból veszélyeztetett csoport, illetve egyén azonosítható. A daganatdiagnosztikai specifikitásnak a hiánya az, ami kiemeli a korai biomarkerek fontosságát (4).

A molekuláris epidemiológia módszerei

Az 1. és 2. táblázatban a lehetőségeket hasonlítjuk össze. A DNS-szintű vizsgálatok közül a korai biológiai hatás markereit elsősorban a *genotoxikológiai tesztek*, illetve a *pontmutációk feltérképezése* jelentik. Jól ismert a K-ras onkogén vagy a p53 tumorszuppresszor gén pontmutációinak elemzése (például automata szekvenátor segítségével) olyan biológiai mintákból (perifériás vér, csontvelő, pancreasnedv, epe, köpet, nyál, széklet, lesodródott tumorsejtek, punktatumok), amelyek a PCR- (polimeráz-láncreakció) technikának köszönhetően kis mennyiségük ellenére is alkalmasak a vizsgálatra (5, 6). Ha a DNS-változásokat mikrociprendszerben tudjuk vizsgálni, akkor lehetőség van kvantitatív rizikóbecslő módszer kidolgozására. A különböző génamplifikációk kimutatása főleg prediktív markerként és a diagnosztika finomítására alkalmas (1).

1. ÁBRA

A daganatfejlődés szakaszai és a túlélés közötti összefüggés



A daganatfejlődés az első néhány évtizedben nem nyilvánul meg a fenotípusban. E periódus alatt azonban a genotípusban nem specifikus biológiai változások mutathatók ki, amelyeknek vizsgálatával a fokozott rizikó ténye megállapítható, és ezek alapján primer prevenció tevékenység végezhető. Az ábrát átszelő vonal a Kaplan-Meier görbék értelmezése alapján azt mutatja, hogy előrehaladottabb stádiumokban a túlélés esélye meredeken csökken, tehát a legnagyobb túlélést természetesen a primer prevenció szakaszában találjuk

1. TÁBLÁZAT

A molekuláris epidemiológiában használt főbb módszerek

Genotoxikológiai tesztek	A módszer megnevezése	Rövid leírás
A mutációt kimutató tesztek (Tekintettel arra, hogy a mutagenitás és a karcinogenitás között 90%-os koincidencia van, a daganat kialakulásának veszélyét jelezhetik)	SCE (testvérkromatida-kicserélődés)	alkilező és egyéb S-fázis-függő anyagok DNS-károsító hatásának kimutatására szolgáló citogenetikai vizsgálat
	mikronukleuszteszt	szám feletti kromoszóma vagy kromoszómadarabok kimutatására alkalmas interfázisos citogenetikai vizsgálat
	commet assay (üstökösvizsgálat)	sejtszintű elektroforetikus vizsgálat egyes és kettős szálú DNS-törések identifikálására
	mikroszatellita- (a genomban nagy számban előforduló, ismétlődő 1-5 nukleotidhosszúságú egységek) analízis	a mikroszatelliták mintázatának megváltozásán alapuló vizsgálat, amely jól jelzi a genetikai instabilitást
	Ames-teszt	környezeti mutagének bakteriális pontmutáción alapuló kimutatása
	HGPRT (hypoxantin-guanin-foszf-ribozil-transzferáz)	pontmutációk kiváltásának vizsgálata emlőssejteken
numerikus és strukturális kromoszómaeltérések kimutatása	metafázisos citogenetikai vizsgálatok	

Eddig előtérben voltak a DNS- és fehérjeaddukt-vizsgálatok, amelyek a környezeti karcinogén, mutagén és toxikus anyagok, valamint a makromolekulák kovalens kötésű termékeit mutatják ki. Az mRNS-szintű génexpressziós vizsgálatok azonban többletinformációt nyújtanak az adduktvizsgálatokhoz képest (7). Önálló markerként specifikusabbak, és időben is távolabbi kitekintést adnak. Míg az adduktok elsősorban mint az expozíció, illetve a biológiailag hatásos dózis markerei szerepelnek a veszélyeztetettek kiemelésében, addig a génexpresszió a korai biológiai hatásról is felvilágosítást ad (8). A daganatképződés tünetmentes latenciaideje alatt a génexpresszió fokozatosan emelkedett lehet, hiszen a krónikus, kis dózsisú expozíciókat is jelzi, szemben az addukt egyszeri, nagyobb dózsisú jelzésértékével szemben (9). Így ki lehet emelni a potenciálisan jobban veszélyeztetett, exponált populációt, és ki lehet mutatni a megindult daganatképződést a látszólag egészséges, még nem daganatos betegben, a daganatos betegség felé „induló” genetikai jelek révén. Ezenkívül míg a pontmutációk csak genotoxikus hatásra következnek be, addig a génexpresszió vizsgálatával az epigenetikus hatás is monitorozható (10). Nem véletlen, hogy a korszerű csiptechnika egyik leggyakrabban használt módszere az RNS-expresszió alapján történő mérés.

A fehérjeszintű vizsgálatoknak (például immunhisztokémia) elsősorban a molekuláris patológiá-

ban van fontos diagnosztikai szerepük a stádium-meghatározásban és a differenciáldiagnosztikában (2. ábra).

Testrendszeres kidolgozása

Külön érdemes tárgyalnunk az expozíciónak azokat a markereit, amelyeket állatkísérletben is lehet vizsgálni. A klasszikus markerek mellett már korán jelezheti a környezeti, kémiai karcinogénexpozíció meglétét az RNS-szintű génexpresszió, amely rövid idejű kísérletekben, a kezelt állatok véréből, illetve célszerveiből mérhető. A karcinogenitás kimutatására hosszú idejű kísérletek végzése nélkül is alkalmas, főleg ha a mutagén teszteket is elvégezzük mellette. A szenzitív egértörzshöz kötődő testrendszer összeállítását a 3. ábrán mutatjuk be. Igazolták, hogy egy ilyen testrendszerrel rövid távú kísérletben, az onkogén-szuppresszorgén expresszió szintjén előzetesen meg lehet ítélni a kérdéses, potenciálisan karcinogén anyagok hatásait, előre jelezve a hosszú távú kísérletben várható hatást. A génexpressziós vizsgálatok ezenkívül az exponált szervezetben – mind állatkísérletben, mind emberben – „in vivo” is használhatók mint a korai hatás biomarkerei (11, 12).

Egy gyanúsított karcinogén anyag esetében, akár genotoxikus, akár epigenetikus a génexpresszió-emel-

2. TÁBLÁZAT

A molekuláris epidemiológiában vizsgált eltérések és klinikai megnyilvánulásuk			
Vizsgált eltérés	Kimutatásra alkalmas módszer		Példa
<i>DNS-szintű elváltozás</i>			
Pontmutáció	szekvenálás PCR alapú módszerek Southern blot DNS-csip	p53 P53 249-es kodon K-ras 12, 13, 61 k. H-ras 61. kodon N-ras 12. kodon	kissejtes tüdőrák aflatoxin okozta májtumor tüdőrák vinil-klorid okozta májtumor vastagbél tumor
Génamplifikáció	kvantitatív PCR Southern blot	C-myc neu/erbB	cervixcarcinoma emlőrák
Génátrendeződés	szekvenálás PCR alapú módszerek	C-myc, n-myc C-abl	Burkitt-lymphoma CML
LOH (heterozigotitás elvesztése)	hibridizáción alapuló módszerek (fluoreszcens, összehasonlító genomiális)	17p-deletio 18q	emlőrák, tüdőrák, hererák, gyomorrák
Transzlokáció	hibridizáción alapuló módszerek PCR alapú módszerek	t(9:22) T(5:11)	krónikus myeloid leukaemia veseconocytoma
DNS-addukt	kromatográfiás módszerek immunoesszé, tömegspektroszkópia	benzpirén-guanin O ⁶ metilguanin	fehérvérsejt, tüdő fehérvérsejt
<i>RNS-szintű elváltozás</i>			
Gén-overexpresszió	Northern blot, dot-blot, in situ hibridizáció	Bc1-2	B- és T-sejtes lymphomák
<i>Fehérvérszintű elváltozás</i>			
Addukt	kromatográfiás módszerek, immunoesszé		
Kóros géntermék	Western blot, immunhisztokémia	EGF-receptor-túlműködés	tüdőrák
<i>PCR (polimeráz-lánreakció): lényege, hogy a vizsgált mintában levő DNS (vagy akár RNS) egy kiválasztott, viszonylag rövid szakaszát specifikusan megsokszorozza úgy, hogy a többi nukleinsav mennyisége változatlan marad. Az így megsokszorozott DNS további molekuláris biológiai módszerek kiindulópontja lehet, például szekvenálás, RFLP (restriktions fragment-hossz-polimorfizmus), SSCP (egyes láncú konformációs polimorfizmus), DDGE (denaturáló gradiens gélelektroforézis)</i>			

kedés, mint a vizsgálat első lépcsője, az illető anyag veszélyességére utalhat. Az állatban ugyanakkor nemcsak mint expozíciós marker, hanem mint a korai biológiai hatás markere is jelentkezik. A 2. ábra sémája szerint a korai veszélyeztetettség azonosítására is alkalmas.

Vizsgálható biológiai minták

Éveken keresztül vita folyt arról, hogy a perifériás vér sejtjeiből nyerhető nukleinsavak használhatók-e a karcinogénexpozíció és korai hatás markereiként? Ma már úgy tűnik, hogy nemcsak a perifériás vérből, hanem a különféle invazív és nem invazív eljárásokkal nyerhető egyéb biológiai mintákból (a bronchoszkópos folyadékban, a pancreasnedvben, az epében, a székletben lévő lesodródott sejtekből) is vizsgálhatók a genetikai eltérések. A szérumban lévő, a szövetekből lesodródott sejtek, amelyek a klonális expanzió kezdetén vannak, szintén mutathatnak szomatikus, genetikai anomáliákat, amelyek alapján – ha diagnózis nem is – a veszélyeztetettség megállapítható (13, 14).

Alkalmazás

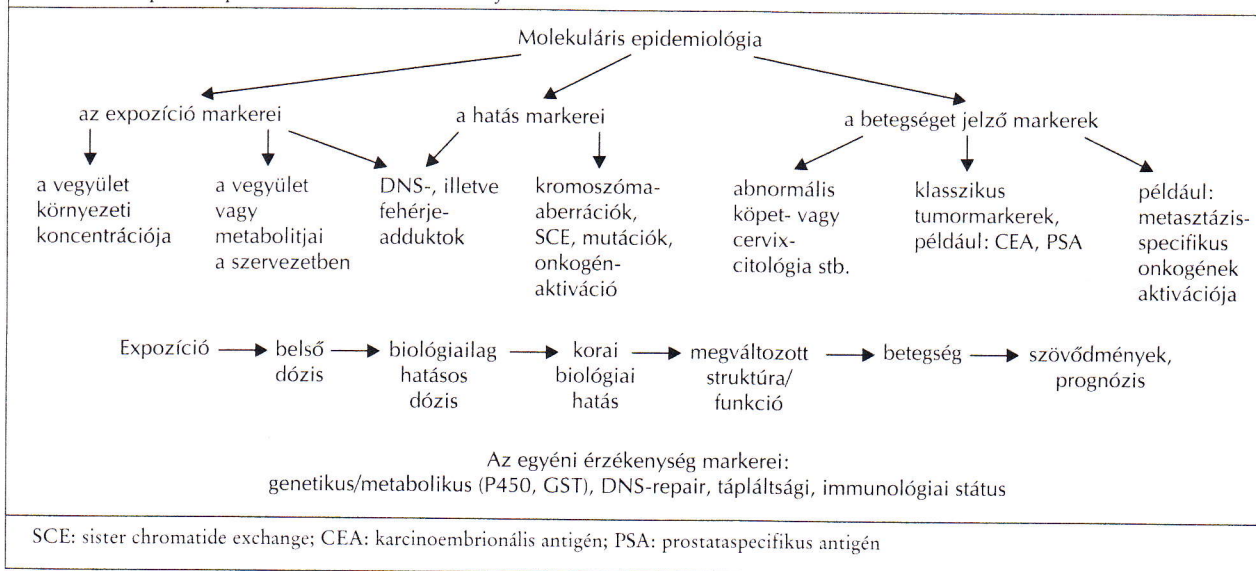
A preventív medicinán belül kiemelt jelentőségű a kor kihívásaira válaszoló molekuláris és prediktív epidemiológia, hiszen a nagy rizikó korai felismerését és így a hatékony közbelépés alapját adja. A legkönnyebben hozzáférhető biológiai mintákban, esetleg az érintett szervből származó mintákban vizsgálható markerek kialakult daganatokban pozitívak, és gyakran fennállhatnak az egész daganatkeletkezés folyamán. A korai, morfológiailag és klinikailag még negatív stádiumban azonban ez nem minden esetben van így.

Ha a csoportszintű diagnosztika felől megpróbálunk az egyénekre koncentrálni, akkor felvetődik a kérdés, hogy közel azonos genetikai státus mellett közel azonos környezeti tényezők miért okoznak oly nagy variabilitást egy-egy populáción belül is? Magyaránként az egyéni érzékenység markereit kell megjelölnünk (15).

Ismert, hogy még a korábban azonosnak vagy nagymértékben homogénnek gondolt és egymástól távol álló törzsekben is nagyfokú homológiát mutató onko- és

2. ÁBRA

Vizsgálati lehetőségek a betegség kialakulásának folyamata függvényében. Az expozíció és a hatás markerei az első ábrán bemutatott primer prevenció szakaszát ölelik fel



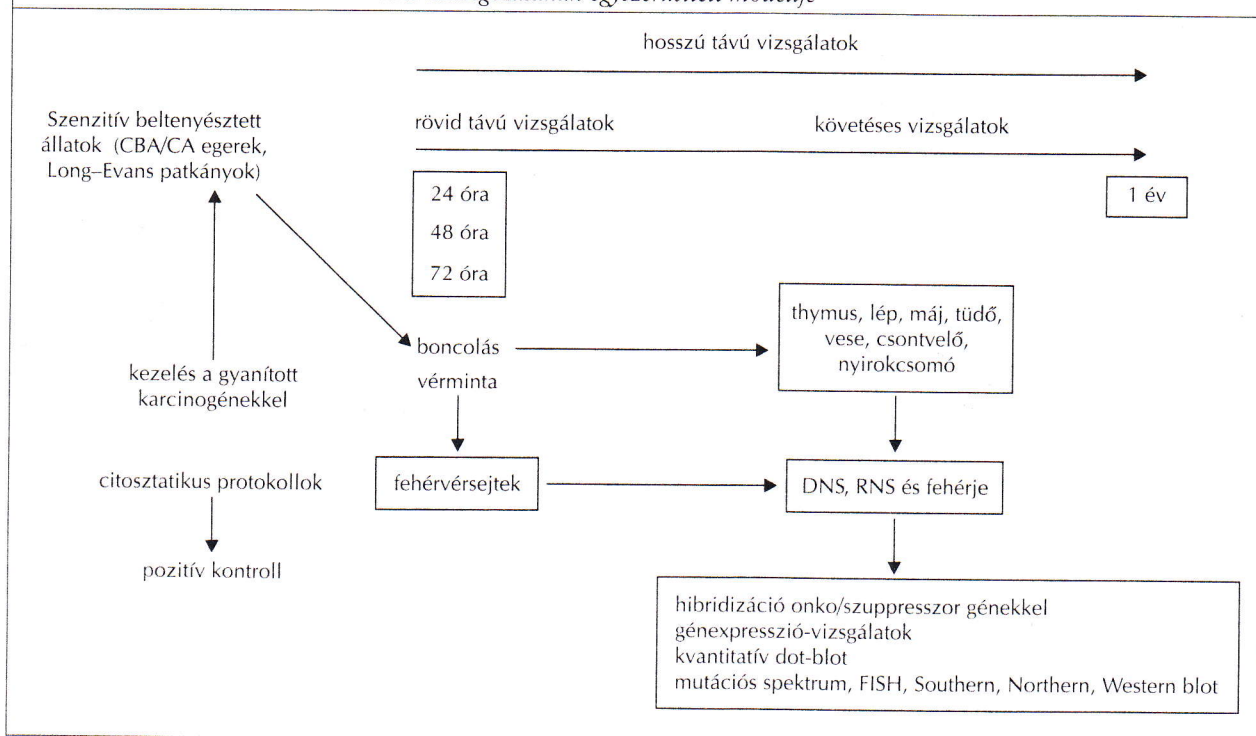
szuppresszorgének szekvenciája sem azonos (különböző géncsaládok, vad és más típusok), és az eltérő allélpolimorfizmusok eltérő egyéni fogékonyságot jeleníthetnek meg. Így van ez a környezeti vagy endogén kémiai anyagok metabolizációját meghatározó citokróm és más (NAT, GSTM stb.) enzimek esetében is. Ezeknek az enzimeknek a vizsgálatával a fentebb említett nagy rizikó mellett, az egyéni rizikó külön is megállapítható, sőt, bizonyos rokonsági vizsgálatok is elvégezhetők (16). Egyes, egészséges személyek esetében egyénre szabottan prognosztizálni lehet továbbá

– nem diagnózisról van szó –, hogy az adott életvitel, táplálkozás, életmód, stressz stb. mellett mekkora a kockázata daganatos betegségek kialakulásának (15).

Az onkogén-szuppresszorgének expressziós markerei a prediktív-prognosztikus diagnosztikában is felhasználhatók, ugyanis jól alkalmazhatók az egyénre szabott terápia megtervezésekor, a túlélési esélyek vizsgálatakor, a betegség követésekor. A Kaplan–Meier-féle túlélési görbék jól regisztrálják, hogy milyenek az egyes egyének túlélési esélyei különböző daganatok kulcsszuppresszorgénjeinek

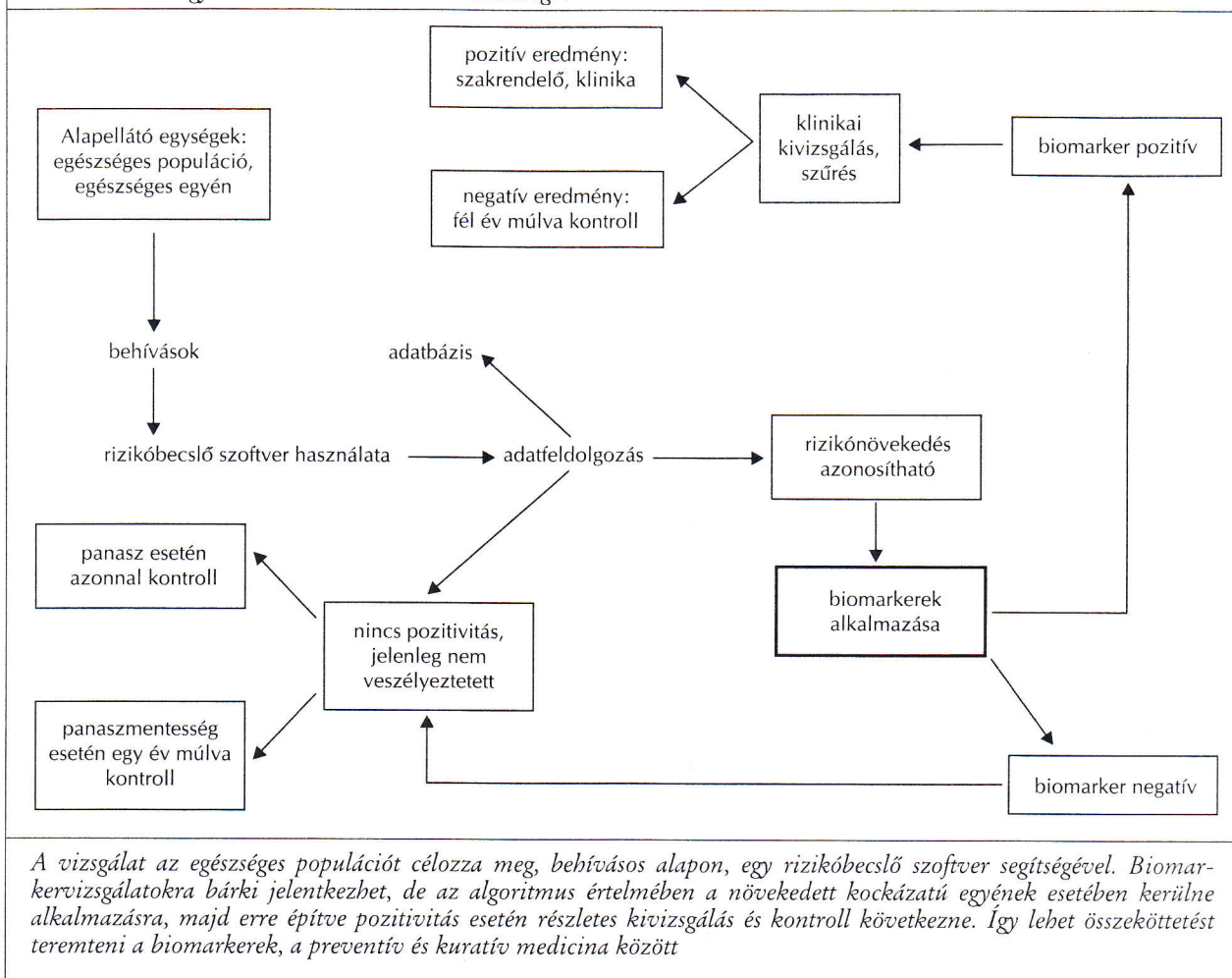
3. ÁBRA

Biomarker-tesztrendszer állatkísérleti kidolgozásának egyszerűsített modellje



4. ÁBRA

A biomarkerek gyakorlati alkalmazásának lehetőségei



expresszióeltérései esetén (például ras, p53); bizonyos pozitívítások fennállásakor rosszabbak, negatívításuk vagy kisebb mértékű expressziójuk esetén a túlélési esélyek jobbak (17). Az expresszió változásának monitorozása alkalmazható a minimális daganatmaradvány követésére, ezenkívül specifikus géneket

vizsgálva (mts-1, nm23) következtethetünk a metasztázisok megjelenésére is (18).

Rendelkezésünkre áll tehát egy olyan módszertan, a génexpresszió-vizsgálat, amely az expozíció és a korai biológiai hatás markereként alkalmazható. Komputeres rizikóbecsléssel azonosíthatunk olyan veszélyeztetett csoportokat, amelyeknek tagjait a tradicionális medicina módszereivel érdemes majd szűrni. Specifitásuk jelenleg – természetesen – nem szűrés- és diagnosztika-szintű, de ez korai biomarkerek esetében nem is kívánalom. Az egyénre szabott

terápia lehetősége ugyan meglehetősen korlátozott, ám az intervenciót ebben az értelemben a preventív medicina eszközei jelentik: genetikai, kemo- és

immunprevenció, munkavédelem, a munka- és környezet-egészségügyi expozíció csökkentése vagy az egyének kiemelése a káros környezetből. Számos olyan onkogenetikai elváltozás lelhető fel, amely nem feltétlenül jelzi daganatos megbetegedés kezdetét, ezért ezeket a markereket a kellő etikai, erkölcsi érzékenységgel kell kezelni és alkalmazni a rizikóbecslés folyamán is.

Gyakorlati problémák

Az alapellátást végző orvosoknak elvi lehetőségük van arra, hogy egészséges vagy annak látszó egyéneket, illetve panasszal hozzájuk forduló betegeket bevonjanak rizikóbecslő, kockázatelemző programokba. Ehhez egy komputeres rizikóbecslő szoftverrel ki kell választani azt a populációt, amely potenciálisan veszélyeztetett. Ezután – a diagnosztika igénye nélkül – a csoportokban egyszerű, gyors és olcsó molekuláris biológiai módszerekkel azonosítható az a szűkebb populáció, illetve azok az egyének (az egyéni érzékenység markereivel, például a metabolizáló enzimek polimorfizmusával együtt), akiknél az adott körülmények között nagyobb a valószínűsége a daganatos betegség kialakulásának.

Rendelkezésünkre áll egy olyan módszertan, amely az expozíció és a korai biológiai hatás markereként alkalmazható.

lásának. A komputeres rizikóbecslés és a molekuláris biológiai módszerek alkotta „dupla szűrő” után azonosítani lehet azokat az embereket, akik belépnek majd a kuratív medicina hatókörébe (4. ábra). Eddig azonban alkalmasint évek, évtizedek telnek el; a karcinogenezis néma, tünetmentes periódusa ez, amely alatt soha nem tudjuk, megindult-e ténylegesen az iniciáció. Éppen ezért etikailag, erkölcsileg igen erősen megfontolandó, hogy ezeket a korai módszereket – amelyek révén minél több, minél korábbi jelet kell találnunk – mikor alkalmazzuk, és ezek alapján mit teszünk.

A paradigma azonban a következő: a kuratív medicina a mai eszközeivel nemigen tud mit kezdeni a korai vagy akár a szekunder és a terciér prevencióban használt, diagnosztikusnak vélt, molekuláris patológiai jelekkel, hiszen az ezek alapján elvégezhető terápiás beavatkozási lehetőség nagyon kevés. Ez elsősorban a genetikai, az immun- és a kemoprevenció körébe tartozik, és kevésbé a sebészeti, a kemo-, illetve radioterápiás onkológiai beavatkozások körébe. Ezeknek a korai molekuláris markereknek az alkalmazása elsősorban tehát a primer prevenció eszköztárát bővíti, annak az alkalmazását szélesíti, ugyanakkor elvi alapjaiból és eredményeiből gyakorlati intervenciók lehetőségei fakadnak, amelyeket a kuratív medicina „lemaradásának” tényében kell értékelni.

A kockázatbecslés etikai kérdéseket is felvet. Különösen igaz ez a daganatos betegségekre, hiszen e korai fázisban kevés lehetőség van az adekvát terápiára. Az Európai Unióban éppen ezért erősen vitatott a genetikai diagnosztika a daganatos betegek esetében (19).

A molekuláris és prediktív epidemiológia filozófiájából fakadóan tehát ott vagyunk a diagnózis – a molekuláris diagnózis – küszöbén, de miután nem eléggé specifikus, a megelőzésben keressük a jellemző elváltozásokat. Ezeknek majd nyilvánvalóan a molekuláris patológia és a molekuláris diagnosztika eszköztárába is tartozniuk kell, involválva a terápiás modalitásokat is. Amíg a kuratív medicina a preventív medicinát ebben az értelemben nem tudja követni, addig az erőfeszítéseket arra a területre kell koncentrálni, ami a leghatékonyabb megoldással kecsegtet, s ez a primer prevenció területén a biomarkerek alkalmazása.

Mindenekelőtt a morbiditás csökkentésére kell törekedni, ez a preventív medicina feladata. Éppen ezért úgy látjuk, hogy igen fontos lenne laboratóriumokban, kórházi szűrőcentrumokban vagy klinikai központokban a molekuláris és prediktív epidemiológiai szemlélet és viszonyulás elsajátítása, a módszerek kifejlesztése és alkalmazása az ÁNTSZ közreműködésével, ahol a veszélyeztetett populáció kiemelése és a rizikóbecslés megtörténhet. Innen a kuratív medicina feladata volna, hogy a kiemelt személyeket megfelelő prevencióban vagy terápiában részesítse. Ha megvizsgáljuk az öt- és

tízéves túlélési arányokat, könnyen megállapítható, hogy – bár ezek a vizsgálatok, szerencsére a molekuláris patológia is, kezdenek elterjedni Magyarországon – az egyéni rizikóbecslés és a molekuláris epidemiológiai megközelítés hiányában még mindig nincsenek meg a feltételei a kiterjedt népegészségügyi szemléletű, komplex, molekuláris epidemiológiát alkalmazó, megelőző programoknak. Érdemes közbevetni, hogy a jelen közleményben a molekuláris epidemiológiának csak arról a szegmenséről beszélünk, amely az egészségügy kompetenciájába tartozik. Ugyanakkor ez ad alapot a széles interszektoriális beavatkozások megtervezésére, megszervezésére, kivitelezésére és ugyanilyen molekuláris szintű kontrolljára.

Még egyszer leszögezhető, hogy ez a fajta komputeres rizikóbecslés és a hozzáillesztett molekuláris biológiai módszertan igen hatékony megelőzést tenne lehetővé közép- és hosszú távon (18). Csak feltételezéseink vannak arra – miután erre vonatkozó vizsgálatok nincsenek –, hogy ennek a módszertannak az alkalmazásával mennyivel csökkenthető a daganatos rosszindulatú betegségek morbiditása. Éppen ezért fontos lenne az incidenciavizsgálatok kivitelezése is annak felmérésére, hogy az azonosított, veszélyeztetett, magas rizikójú populációkban mennyi daganatos betegség alakulna ki, és azok körében milyenek a túlélési eredmények. A feladatban egyértelműen nagy szerepe lenne az ÁNTSZ-nek, illetve a regionális orvos- és egészségtudományi centrumok jól felszerelt, molekuláris epidemiológiai laboratóriumainak. Tekintettel arra, hogy Magyarországon az 1990-es évek elejétől fogva folyamatos a molekuláris biológiai laboratóriumok kialakítása és fejlesztése, és adott az infrastrukturális szoftver-hardver és szellemi háttér, a fenti cél megvalósítása nem igényelne túl nagy volumenű finanszírozást, „csupán” szervezetséget, regisztrációt, informatikát. A laboratóriumi háttér és a szakemberek készen állnak, hogy ezt egy jól organizált, központilag szervezett program keretében végrehajthassák. Ehhez viszont politikai döntés és elhatározás szükséges, valamint az, hogy az OEP – amely egyelőre csak a definitív diagnosztikai formákat fogadja be a finanszírozási rendszerébe – ezt a preventív módszertant támogassa és alkalmazza a különböző nem fertőző betegségek, főleg a daganatok esetén. Így indulhatunk el egy egészségesebb és demográfiai is prosperáló társadalom felé.

A korai molekuláris markerek alkalmazása elsősorban a primer prevenció eszköztárát bővíti.

Mindenekelőtt a morbiditás csökkentésére kell törekedni, ez a preventív medicina feladata.

IRODALOM

- Ember I, Gyöngyi Z, Kiss I, Ghodrattollah N, Arany I. The possible relationship between onco/suppressor gene expression and carcinogen exposure: in vivo evaluation of potential biomarker in preventive medicine (in molecular epidemiology). *Anticancer Res* 2002;22(4):2109-16.
- Kiss I, Ember I. Molekuláris epidemiológia. Budapest: Medicom-Glaxo; 1997.
- Schulte PA, Perera FP. Molecular epidemiology – Principles and Practicles. Academic Press; 1993.
- Mc Michael AJ. „Molecular epidemiology”: new pathway is new travelling companion? *Am J Epidemiol* 1994;140(1):1-11
- Minamoto T, Mai M, Ronai Z. K-ras mutation early detection in molecular diagnosis and risk assessment of colorectal, pancreas, and lung cancers. *Cancer Detect Prev* 2000;24(1):1-12.
- Perera FP. Molecular epidemiology and prevention of cancer. *Environmental Health Perspect* 1995;103(Suppl.8):233-6.
- Gyöngyi Z. Az in vivo onko/szupresszorgén expresszió és karcinogén expozíció lehetséges összefüggései. *Orvosképzés* 1999;5-6:213-28.
- Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: new approaches to studies of human cancer causation. *J Chronic Dis* 1982;35:581-60.
- Nakachi K, Imai K, Suga K. Some evidences of molecular epidemiology in cancer research. *J Epidemiol* 1996;6(Suppl.3): S125-9.
- Sándor J, Ambrus T, Ember I. The function of the p53 gene suppressor in carcinogenesis. *Orv Hetil* 1995;136(35):1875-83.
- Ember I, Ghodrattollah N, Kiss I. Different H-2 complexes given altered susceptibility for chemical carcinogen induced oncogene expression. *Anticancer Res* 1999;19:1181-6.
- Kiss I, Ember I. Molekuláris epidemiológia. *Egészségtudomány* 1996;40:286-94.
- Ember I, Kiss I, Raposa T. The usefulness of in vivo gene expression investigation from peripheral white blood cells: a preliminary study. *Eu J Cancer Prev* 1999;8(4):331-4.
- Gyöngyi Z, Ember I, Kiss I, Varga Cs. Changes in expression of onco- and suppressor genes in peripheral leukocytes – as potential biomarkers of chemical carcinogenesis. *Anticancer Res* 2001; 21(5):3377-80.
- Kiss I, Sándor J, Pajkos G, Bogner B, Hegedűs G, Ember I. Colorectal cancer risk in relation to genetic polymorphism of cytochrome P450 1A1, 2E1, and glutathione-S-transferase M1 enzymes. *Anticancer Res* 2000;20:519-22.
- Zhong S, Howie AF, Ketterer B, Taylor J, Hayes JD, Beckett GJ, et al. Glutathione S-transferase mu locus: Use of genotyping and phenotyping assays to assess association with lung cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1991;12:1533-7.
- Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-5.
- Kiss I, Ember I, Sándor J. Daganatok molekuláris epidemiológiája. Budapest: Medicina Kiadó (megjelenés alatt).
- Ember I, Kiss I, Sándor J. A daganatok epidemiológiája és prevenciója. *Dialóg Campus Kiadó*; 2000.



ÚJ KÖNYV AZ ATHEROTHROMBOSISRÓL

A Sanofi-Synthelabo kiadásában, Blaskó György szerkesztésében megjelent *Az atherothrombosis* című összefoglaló mű, amely a neurológia, a belgyógyászat, a kardiológia és az érsebészet egyes képviselőinek közreműködésével, egységes szemléletben jeleníti meg az atherosclerosis, ezen belül az atherothrombosis kialakulását, kezelését és prevencióját.

A könyv egyes fejezetei a bizonyítékokon alapuló orvoslás klinikai eredményeit, illetve a jelenleg alkalmazott gyógyszeres eljárások összefoglalását tartalmazzák:

Az atherothrombosis patológiai-patobiokémiai alapjai (Kádár Anna, Glasz Tibor); Az atherosclerosis kialakulásának mechanizmusai, sejtbiológiai, biokémiai tényezők (Nagy Zoltán); A cardio- és cerebrovascularis betegségek epidemiológiája (Bereczki Dániel); Az atherothrombosis gyógyszeres kezelésének alapelvei (Blaskó György); Ischaemiás és vérzéses agykárosodások kialakulásának mechanizmusa, klinikuma, diagnosztikája és a kezelés szempontjai (Nagy Zoltán); Coronariaatherothrombosis (Kiss Róbert Gábor); Perifériás artériás érbetegségek (Acsády György); Az atherothrombosis szekunder, gyógyszeres prevenciója (összeállította: Blaskó György).

A hiánypótló művet a szerkesztő és a szerzők a szakmai közönségnek, az e szakterületre specializálódott szakorvosoknak, a háziorvosoknak szánják. Olyan praktikus ismeretanyagot tartalmaz, amely a mindennapi gyakorlatban a legújabb eredményeket tartalmazó egységes szemléletben ad eligazítást az olvasónak.

A könyv kereskedelmi forgalomban nem kapható.

További információ kérhető:

dr. Blaskó György orvos-igazgató (Sanofi-Synthelabo Rt.), telefon: 370-4007

