

SZENTES SAROLTA, KOVÁCS LEVENTE

Modellszervezetek a modern orvostudomány tükrében

Bevezető

A modellszervezetek olyan fajok, amelyek laboratóriumi körülmények között könnyen fenntarthatók, egyszerűen vizsgálhatók, ugyanakkor a segítségükkel felfedezett folyamatok alkalmazhatók bonyolultabb, nehezen vizsgálható fajokra, köztük az emberre is. Az alkalmazhatóságot az teszi lehetővé, hogy az alapvető biológiai folyamatok megmaradtak az evolúció során. Habár küllemre nagy a különbség például az ecetmuslica, az egér és az ember között, az alapvető építőköveik, a sejteik mikroszkóp alatt már nem ennyire eltérőek, és a működésük is nagyon hasonló. A modellszervezetek ezért széles körben használatosak orvosi biológiai kutatásokban és betegségek tanulmányozásában, ahol az emberen végzett kísérletek nem kivitelezhetők vagy etikailag aggályosak.

A modellszervezetek használata nem teljesen új keletű. Az 1850-es években Gregor Mendel volt az első olyan tudós, aki egy gondosan megválasztott kísérleti növényt, a borsót használta arra, hogy az öröklődéssel kapcsolatos általános kérdésekre választ kapjon (Müller és Grossniklaus, 2010).

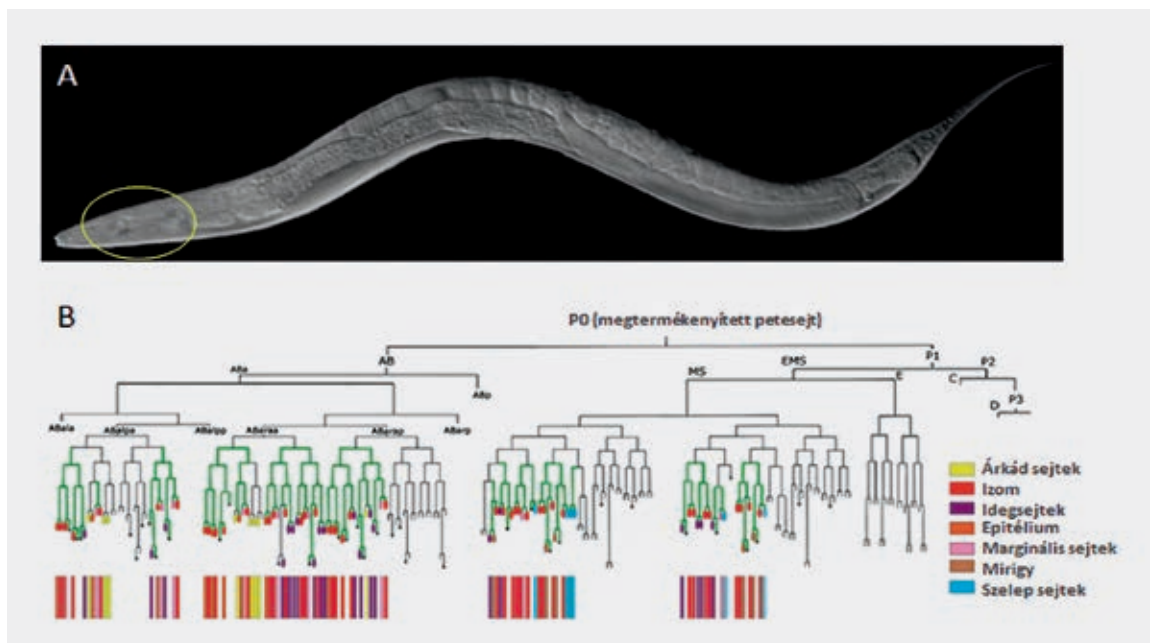
Napjainkban számtalan modellszervezetet használnak a különböző tudományterületeken, az egyszerű egysejtű szervezetektől kezdve, az ízeltlábúakon át, a gerinces állatokig. A kutatásaink során mi magunk is előszeretettel használunk sejttenyészeteket, ecetmuslica modellállatot és organoidokat¹ sejtbiológiai és ideglettani kérdések megválaszolásához. Sokakban felmerülhet a kérdés, hogyan segíti a modellszervezetek használata a tudományos kutatást, egyes betegségek mögött húzódó biológiai folyamatok

1 Organoid – más néven szervecske. Egyes szerveknek mesterséges körülmények között, 3D-ben növesztett, többféle sejtípusból álló miniatürizált és leegyszerűsített mása. Az egyes sejtípusok elhelyezkedése és kölcsönhatása részben vagy teljesen megfelel a szervezetben található sejtekének.

feltárását. Ebben a tanulmányban a teljesség igénye nélkül szeretnénk bemutatni néhány érdekes és napjaink modern laboratóriumaiban is közkedvelt modellszervezetet, hangsúlyt fektetve azok orvosi biológiai jelentőségére.

Fonálférgék, az összejtudatás úttörői

A *Caenorhabditis elegans* a Fonálférgék (*Nematoda*) törzsébe tartozó fonálféreg-faj, széles körben elterjedt modellszervezet, amelyet elsősorban genetikai és idegtudományi vizsgálatokra vezetett be Sydney Brenner, az 1970-es években. A talajlakó, 1 mm hosszú fonálféreg számos előnye közül az egyik, hogy magas utódszámmal rendelkezik, amely nagy egyedszámú minták gyakori tesztelésére teszi alkalmassá. Áttetsző szervezet, így egyszerű fénymikroszkóppal is vizsgálható (1A ábra). Más



1. ábra

A) *Caenorhabditis elegans* modellszervezet. Egy kifejlett állat mikroszkópos képe. Sárga kör jelzi a garat régiót (Maria Gallegos, WormClassroom)

B) A garatot alkotó sejtek sejtsors térképe. Színkód jelzi, hogy az egyes sejtek milyen szövetek kialakításában vesznek részt a kifejlett állatban.

A rövidítések az egyes összejtudatokat jelölik (Mango és mtsai, 2007, Wormbook).

modellszervezetekéhez hasonlóan a *C. elegans* genomszekvenciája² is ismert, amely lehetőséget biztosít az egyszerű mutáns vagy transzgenikus³ vonalak létrehozására.

Ez volt az első élőlény, amelynek 302 idegsejtből (neuronból) álló idegrendszerét teljes mértékben feltérképezték (White és mtsai, 1986). Nagy felbontású elektronmikroszkópos képek ezreit elemezve végül sikerült nem csak az idegsejtek elhelyezkedését, de a köztük lévő mintegy 5000 kapcsolatot is feltérképezni. Ezen a modellen szerzett ismeretek olyan általános szerveződési törvényszerűségekre világítottak rá, amelyek bonyolultabb organizmusok idegrendszerére is alkalmazhatók. Továbbá e kis fonálféreggel elért egyik fontos tudományos áttörés az, hogy ez az első soksejtű szervezet, amelynek a testét alkotó 1031 sejtjének sorsát feltérképezték. Mikroszkóppal megfigyelve az osztódó sejteket végigkövették, hogyan lesz az első sejtből, a megtermékenyített petesejtből kész fonálféreg (Sulston és mtsai, 1988). Az ilyen sejtsorstérképekre úgy tekinthetünk, mint egy családfára (1B ábra). Végig követhetjük rajta, hogy az állat egyes szerveit felépítő sejtek honnan származnak, milyen fejlődési útvonalat járnak be. Megtudhatjuk, hogy egy őssejt⁴ az egyedfejlődés melyik pontján dönt úgy, hogy például izom vagy idegsejtek képzésének irányába kötelezi el magát. A fonálférget használó kutatók azonban tovább mentek. Meghatározták azokat a géneket,⁵ amelyek befolyásolják, hogy a fejlődés során egy adott őssejt mikor milyen döntést hoz. Megfigyelték, hogyha egyes géneket eltávolítanak, akkor bizonyos sejtek vagy szervek egész egyszerűen nem jönnek létre. Ennek a munkának a gyümölcseként születtek a szervfejlődés genetikai szabályozásával kapcsolatos legkorábbi ismeretek.

A sejtsors térképet készítő kutatók felfigyeltek arra is, hogy a *C. elegans* egyedfejlődése során 131 sejt elpusztul. Megállapították, hogy mindig ugyanazt a fejlődési

- 2 Genom – egy adott élőlény DNS-ének összessége, amely magába foglalja a géneket és a nem kódoló DNS szakaszokat is. A genomot alkotó DNS nukleotid-sorrendje adja meg a genomszekvenciát.
- 3 Transzgenikus – olyan állat vagy növény, amelybe egy másik fajból származó gént vittek be.
- 4 Őssejt – olyan sejtek, amelyek képesek megőrizni az osztódó képességüket, és az úgynevezett differenciálódás folyamata révén más, funkcionális sejttypusokat (pl. hámsejt, izomsejt, idegsejt) hoznak létre.
- 5 Gén – a DNS-nek egy szakasza, amely egy tulajdonság kialakításáért felel. A génnek megfelelő DNS szakaszcól először egy ribonukleinsav (RNS) képződik, amely alapján fehérje képződik. A fehérjék lehetnek szerkezeti fehérjék vagy kémiai reakciókat végző enzimek. Nem minden RNS-ről képződik fehérje, vannak ún. szabályozó RNS-ek. Egyes vírusok csak RNS-ben tárolják az örökítő anyagukat.

útvonalat követő sejtek pusztulnak el, egyfajta molekuláris öngyilkosságot követnek el, megpecsételve saját sorsukat. Ezt a jelenséget programozott sejthalálnak, apoptózisnak nevezik. Többek között ezekért a felfedezésekért kapott Sydney Brenner, a *C. elegans*-t meghonosító kutató Nobel-díjat 2002-ben, Fiziológia és Orvostudományok területen. Leírták, hogy milyen gének vesznek részt az apoptózisban és ezeket megtalálták más soksejtű szervezetekben, köztük az emberben is (Gartner és mtsai, 2008). Az apoptózisban részt vevő gének működése ugyanúgy nélkülözhetetlen eleme az emberi egyedfejlődésnek. Egyik szemléletes példája az ujjak közötti szövetrészek apoptotikus pusztulása, amely például nem megy végbe a kacsáknál, így ott úszóhártyák alakulnak ki. Ugyancsak ebben a kis fonalféregben írták le először az immunrendszer és a programozott sejthalál kapcsolatát. Bebizonyították, hogy az immunrendszer képes rávenni a vírussal vagy baktériumokkal fertőzött sejteket az öngyilkosságra, ezáltal csökkentve a fertőzés terjedését és biztosítva a gazda túlélését. Részben a *C. elegans*-ban végzett kísérletek vezettek ahhoz a felismeréshez, hogyha a sejtek genetikai anyagát károsodás éri (például UV-sugárzás), akkor egy molekuláris ellenőrző mechanizmus ezt megvizsgálja (Arvanitis és mtsai, 2013). Abban az esetben, hogyha a hibákat a sejt nem tudja kijavítani, beindul az apoptózis, a sejt öngyilkosságot hajt végre. Azonban, ha a károsító hatás nagy mértékű, esetleg az ellenőrző vagy az apoptotikus mechanizmus sérült, akkor ezek a sejtek tovább élhetnek, és genetikai hibákat felhalmozva rákos sejtekké alakulhatnak.

Láthatjuk tehát, hogy a *C. elegans* felhasználásával a kutatók olyan alapvető dolgokat fedeztek fel, amelyek segítséget nyújtottak ahhoz, hogy ezeket a kérdéseket jóval bonyolultabb modellszervezeteken is vizsgálhassák. A fonalféreg népszerűsége máig töretlen, például sok neurobiológiai és öregedéskutatással foglalkozó labor előszeretettel alkalmazza.

Az ecetmuslica, egy genetikai svájci bicska az idegrendszer tanulmányozásához

Az ecetmuslicát (*Drosophila melanogaster*) mindenki ismeri. Ha gyümölcsöt fogyasztunk szinte azonnal, kéretlenül megjelennek. Annak ellenére sem kedveljük őket, hogy ártalmatlanok, nem csípnek, és betegséget sem terjesztenek. A *Drosophila* azonban számos biológiai folyamat tanulmányozására alkalmas. Ennek az

oka, hogy a laborban könnyen állíthatunk elő olyan muslica törzseket, amelyekből gének hiányoznak, vagy éppen ellenkezőleg, a normálisnál erősebben működnek egyes szöveteikben.

Az ecetmuslica tudományos jelentőségét az jelzi a legjobban, hogy az ember teljes DNS⁶ szekvenciájának (genomjának)⁷ meghatározása előtt, egyfajta gyakorlásképpen a *Drosophila* teljes génkészletét azonosították (Adams és mtsai, 2000). A 2000 márciusában publikált eredmények tapasztalatait felhasználták az emberi genom meghatározásakor. Ilyenformán az ecetmuslica jelentősen hozzájárult ahhoz, hogy 2003-ra a teljes emberi genetikai kód ismertté vált (International Human Genome Consortium, 2004). A két genom ismeretében azt a meglepő megfigyelést tehetjük, hogy a *Drosophila* génjeinek 60 %-a megtalálható az emberben is. Még ennél is izgalmasabb és orvostudományi jelentőséggel bír az, hogy az emberi örökletes betegségekkel kapcsolatos gének háromnegyede jelen van a muslicában is, és hasonló élettani folyamatokban vesz részt (Mirzoyan és mtsai, 2019). Természetesen a genetikai hasonlóság ellenére, küllemre jelentős különbség van az ecetmuslica és az ember között. Ez a különbség azonban elhalványul, amikor az egyes szöveteket és sejttípusokat vesszük szemügyre. A muslica izomrendszere, hámsejtjei és idegsejtjei, vagy éppen az ivarsejtjeinek kialakulása, anyagcseréjének szabályozása nagyon hasonló az emberéhez, csak éppen egyszerűbb. A sejtek osztódása is hasonló elvet követ, ebből fakadóan a tumorok képződésének mechanizmusa is. Viszont nincs még egy *Drosophilához* hasonló modellszervezet, amelyben a genetikai eszköztár ilyen hatékony beavatkozást tesz lehetővé: megfelelő szakértelemmel tetszés szerint tudunk bármely kívánt szövet- vagy sejttípusban és a fejlődésnek bármely stádiumában géneket ki, illetve bekapcsolni. Mindezek az előnyök több kutatót arra sarkallnak, hogy számos betegség genetikai és sejtbiológiai hátterének megértéséhez az ecetmuslicát alkalmazzák (Ugur és mtsai, 2016). Az alábbiakban néhány izgalmas példát szeretnénk bemutatni az idegrendszer és a rákkutatás területéről.

Az emberi agy rendkívül összetett adatfeldolgozó berendezés. A fejlődése során idegsejtek milliárdjai képződnek, majd rendeződnek át komplex hálózatokká. Az agy és az idegrendszer komplexitásának megértése igazi kihívás a kutatók számára.

6 Deoxiribonukleinsav, DNS – egy nagy méretű molekula, amely az élőlények fejlődéséhez, növekedéséhez, szaporodásához és alapvető működéséhez szükséges genetikai információt tárolja. A DNS-t alkotó négyféle nukleotid molekula váltakozása tárolja a genetikai információt.

7 Szekvenálás – a DNS nukleotid-sorrendjének meghatározása.

Az alapvető agyi funkciók tanulmányozásához azonban kitűnően alkalmazhatóak az egyszerűbb, könnyen manipulálható idegrendszerrel rendelkező modellszervezetek. A *Drosophila* a maga megközelítőleg százezer idegsejtjével eléggé kis méretű, mégis megfelelően összetett ahhoz, hogy jól alkalmazható legyen az idegrendszer vizsgálatához (van der Voet és mtsai, 2014). Az egyik genetikailag legnehezebben megfogható és nehézkesen kutatható terület a tanulás és a memória, valamint a velük kapcsolatos betegségek. Ezt tanulmányozhatjuk úgy, hogy kihasználjuk a muslicára is jellemző habituáció jelenségét. A habituáció, egy nagyon egyszerű nem-asszociatív tanulási forma, amelynek során egy kezdeti, majd ismétlődő ingerre adott válasz az idő során – a hozzászokás következtében – csökken.

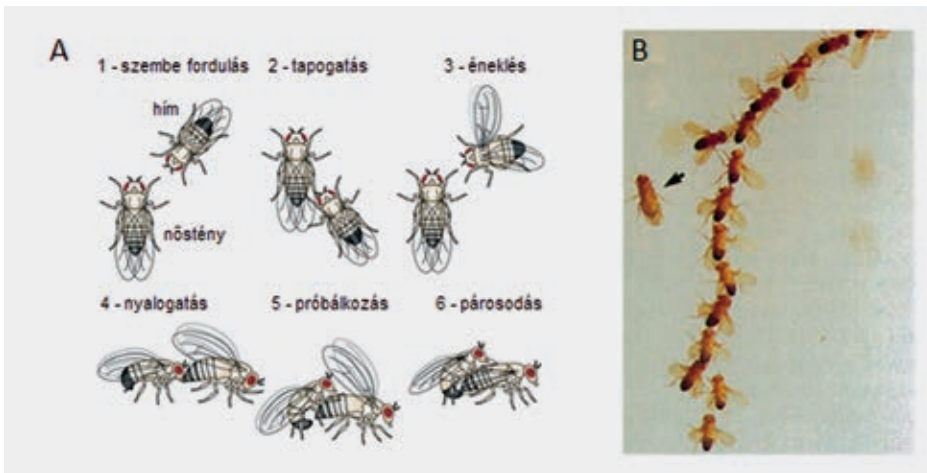
Az embernél számos neuropszichiátriai tünetegyüttes hozható összefüggésbe habituációs zavarokkal. Ezek egyike az autizmus spektrumzavar is, egy idegrendszeri fejlődési rendellenesség, ahol a társas kommunikációra, a rugalmas gondolkodásra való képesség korlátozott, és sok esetben értelmi fogyatékossgal jár. A habituáció jelentősége és szabályozása ebben a rendellenességben még nem tisztázott (Gilbert és Man, 2017). Ahhoz, hogy megértsék a habituációs tanulás jelentőségét az autizmus spektrumzavarban, egy kutatócsoport az ecetmuslicát használta modellorganizmusként. A kísérletekben közel háromszáz különböző gént vizsgáltak, amelyek előzetes adatok alapján valamilyen mértékben összefüggésbe hozhatóak idegrendszeri problémákkal. Az ecetmuslica kiválóan alkalmas arra, hogy az egyes gének működését célzottan csak az idegrendszerben gátolják. Ezt a módszert alkalmazták az itt tárgyalt kísérletekben is, majd az állatokat úgynevezett fényimpulzusos habituációs rendszerben vizsgálták. Ebben a rendszerben az állatokat megvilágított kamrában tartják, majd 1 másodperces időintervallumokban a kamrákban leoltják a villanyt, mindezt 100 ismétléssel. A legyek ezekre az impulzusokra azt a választ adják, hogy ugranak egyet. Ez feltételezhetően egy menekülési reakció, a fény-árnyék hirtelen változását egy feljűk irányuló testtel tévesztik össze (ahhoz hasonlóan, mintha megpróbálnánk lecsapni őket). Az ugrással együtt járó rövid repülés zaját detektálva lehet mérni a választ a fényimpulzusokra (a zaj észleléséhez a kamrában egy beépített mikrofon található). Viszont egy idő után az ecetmuslicák megtanulják, hogy a rövid sötétséget nem kíséri egyéb veszély, ezért nem ugranak többet. Ez a habituációs válasz akkor tekinthető sikeresnek, ha öt egymást követő fényimpulzus hatására már nem ugranak az állatok. Érdekes módon a vizsgált gének egyharmadában a habituáció hiányát mutatták ki. Ez azt jelenti, hogy a sorozatos impulzusokra ezek az állatok mindig ugrással reagáltak,

nem tanulták meg, hogy az veszélytelen. A „habituáció-hiányos” egyedek többségében az ingerületátvitelben közrejátszó gének voltak kikapcsolva (Fenckova és mtsai, 2019). Ezek az eredmények alátámasztják az autizmus genetikai hátterét, és azt bizonyítják, hogy az ebben a folyamatban érintett géneknek fontos szerepe van a habituációs tanulásban. Ismerve, hogy az ingerületátadás zavartalan működése elengedhetetlen az idegrendszer és az agy megfelelő munkájához, már érthető, hogy ennek hibája számos idegrendszeri betegséggel is összefügg.

Szintén *Drosophila* modellorganizmust használtak egy másik rendellenesség, a Kleefstra szindróma vizsgálatánál. A rendellenességet az *EHMT1* nevű gén egy mutációja⁸ okozza, egyik ismertető jele többek között az értelmi fogyatékosság, de autisztikus viselkedési tünetek is járhatnak vele. Az *EHMT1* gén *Drosophila* megfelelőjének lecsendesítése nem okozott jelentős változást az állatok idegrendszerében. Mindemellett azt találták, hogy az *EHMT1* génnek hatása van a habituációra és szükséges a hím állatok ún. udvarlási memóriájának a kialakításában; az *EHMT1* hiánya pedig számos másik, a memóriában és a tanulásban szerepet játszó gén működésére hatással van. Érdekes módon a felnőtt hím állatok udvarlási memória hiányosságai visszaállíthatók, ha újra kifejeződik az *EHMT1*, ami azt támasztja alá, hogy a felnőtt állatokban kialakult kognitív funkciók hiánya nem fejlődési rendellenesség miatt alakul ki. Ez már önmagában is biztató, hiszen egy eddig visszafordíthatatlannak tűnő betegség terápiás beavatkozására nyit potenciális kapukat (Kramer és mtsai, 2011). Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a habituációs tanulás és a memória vizsgálata a *Drosophilában* egy eszköz lehet ezeknek a neuropszichiátriai betegségeknek a megértésében, valamint alkalmazható új terápiás módszerek és lehetséges gyógyszeres tesztlésére is.

A fentebb említett *Drosophila* hímekre jellemző udvarlási viselkedés nagyszerűen alkalmazható arra is, hogy az egyes veleszületett viselkedésmintázatok genetikai hátterét megértsük. A nőstény látványa és a kibocsátott feromonjai egy több lépésből álló udvarlási viselkedést váltanak ki a muslica hímből: a nőstény felé fordul, lábával tapogatja azt, majd egyik szárnyát rezegtetve „nászéneket”

8 Mutáció – a DNS-t alkotó nukleotidok sorrendjében vagy számában létrejövő örökletes, maradandó változás. Ez a változás bekövetkezhet spontán, vagy valamilyen külső tényező (mutagén hatás) következtében (pl. röntgensugárzás). A mutációk megváltoztathatják a tulajdonságokat, például az által, hogy a géneket elrontják.



2. ábra. Az ecetmuslica udvarlási viselkedése

A) Az udvarlás lépései (Sokolowski, 2001)

B) Egymással udvarlási láncot alkotó mutáns hímek, amelyek figyelmen kívül hagyják a fekete nyílal jelölt nőtényt (Zhang és Odenwald, 1995)

dalol, amit a nőstény genitáliájának⁹ nyalogatása és párosodási próbálkozás, majd a tényleges párosodás követ (2A ábra). Ezek a viselkedési lépések akár a szabadban, akár a laboratóriumban üvegfiolákban tartott muslicákat vizsgálunk, mindig pontosan ugyanígy követik egymást, illetve csak a hímek mutatják, és csak a nőstények irányába. Az örökletes viselkedésmintázatokat vizsgáló kutatók több gént is azonosítottak, amelyek befolyásolják a *Drosophila* hímek udvarlását (Biletter és mtsai, 2002). Ezek közül a legérdekesebb a *fruitless* nevű gén. Ennek a legfontosabb jellemzője az, hogy a két nemben eltérő változata nyilvánul meg: a hímekben a *fruitless* gén terméke egy picit rövidebb, mint a nőstényekben. Ha ezt a gént az ecetmuslicákból eltávolítják, az a nőstények viselkedésére semmilyen hatással nincsen, viszont a hímeknél teljesen megszűnik az udvarlási viselkedés és szexuális érdeklődés, tehát nem nemzenek utódokat. Egy figyelemre méltó megfigyelés, hogy a gén bizonyos mutációi esetén nem a teljes udvarlási viselkedés, csak az egyes udvarlási lépések maradnak ki. Megint más *fruitless* mutációk azt eredményezik, hogy a hímeknek felborul a szexuális preferenciájuk és mindkét nemnek udvarolni kezdenek (Sokolowski, 2001). Az ilyen hímeket egy üvegfiolába helyezve hím udvarlási láncok alakulnak ki (2B ábra). A *fruitless* génnel végzett kísérletek közül a legizgalmasabb talán az,

⁹ nemzőszerv, ivarszerv

hogya a *fruitless* gén hímekre jellemző, rövidebb változatát nőstényekbe helyezik, akkor a nőstények elkezdnek hím udvarlási viselkedést mutatni a többi nőstény iránt (Demir és Dickson, 2005). A *fruitless* génnel végzett kísérletek bemutatták, hogy miként képes akár egyetlen gén is szabályozni a hím és a nőstényre jellemző szexuális viselkedésformát. Az így szerzett ismeretek megágyaztak számos bonyolultabb viselkedésmintázat genetikai feltérképezésének emlősökben is.

A fenti kutatások megvilágították azt, hogy egy ilyen kis modellszervezet, amely viszonylag egyszerű szerkezetű idegrendszerrel rendelkezik, miként szolgálhat kiindulópontként a neurodegeneratív betegségek, a tanulás és az öröklött viselkedésmintázatok genetikai hátterének megértéséhez.

Egy másik kutatási terület, amelyben előszeretettel használják az ecetmuslicát, az a sejtosztódás szabályozásának tanulmányozása és ezzel kapcsolatosan a kóros sejtburjánzás, a rák genetikai hátterének feltárása.

Az ecetmuslica a rákkutatás frontvonalában

Sok más modellszervezethez hasonlóan, az ecetmuslicával végzett kísérleteknek is vannak korlátaik. A *Drosophila* szervei, szervrendszerei sokszor alapvető dolgokban különböznek az emlősökétől. Ezek a különbségek fontosak lehetnek többek között a tumorképződés szempontjából is. A rosszindulatú daganatokat úgy az emlősökben, mint a muslicában olyan sejtek okozzák, amelyek eltérnek a normális fejlődésmenettől, kontrollálatlanul osztódnak, kiszakadnak a környezetükből, áttéteket képeznek, végül a szervezet pusztulásához vezetnek. Ezen a ponton a soksejtű szervezetek viszont megegyeznek egymással. Ezért használható a rákos folyamatok molekuláris hátterének tisztázására a *Drosophila*.

A rák a sejt osztódásának hibájából kialakuló betegség. Számos molekuláris mechanizmus van, amely felügyeli azt, hogy egy sejt mikor és hogyan osztódjon; az osztódás folyamata során ellenőrzi, hogy minden rendben menjen. Ilyen ellenőrző mechanizmusok állítják le az osztódást és kényszerítik öngyilkosságra az osztódó sejteket, amennyiben például az örökítő anyag elosztásában hiba keletkezik. A rákos sejtekben éppen ezek az ellenőrző mechanizmusok hibásodnak meg. Ilyen ellenőrző mechanizmust szabályozó gének a *polo* és az *aurora*,

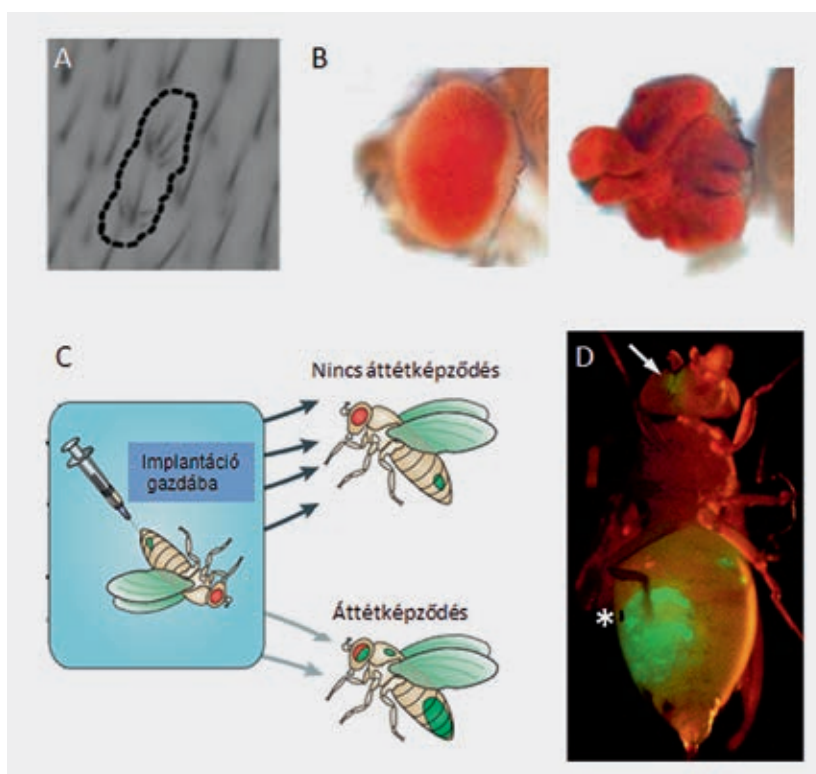
amelyeket először ecetmuslicában írt le David Glover és csapata (Sunkel és mtsai, 1988, Glover és mtsai, 1989). A sejtek osztódásakor a genetikai anyag is ketté osztódik és a sejt két ellentétes pólusára vándorol. Ez a folyamat sérül a *polo* és az *aurora* gének mutációi esetében. Alapos kutatások kiderítették, hogy ezek a gének a sejtosztódás számos pontját szabályozzák, a teljes folyamat sikeres levénnyüléséhez szükségesek. Hiányukban genetikai instabilitás lép fel, amely a ráknak is az egyik jellemzője. Később a *polo* és *aurora* géneket emlősökben, köztük az emberben is felfedezték.

Az evolúció során a teljes genom duplikálódott. Ez a magyarázat arra, hogy az emberben több *polo*-szerű gént és három *aurora* változatot fedeztek fel. Ahogy azt az ecetmuslicában végzett kísérletek előre vetítették, az emberi rákos szövetekben gyakran kimutathatóak a *polo*-szerű és *aurora* géneknek a mutációi.

Az alapvető szabályozó gének leírásán túl kifejlesztettek számos olyan *Drosophila* rákbetegség modellt, amelyek lehetőséget teremtenek a rákképződésben szerepet játszó genetikai és környezeti tényezők hatékony elemzésére. Az egyik ilyen tényező a már említett genetikai instabilitás, amely azt jelenti, hogy az egyes sejtekben az örökítő anyag egy része elvész. Ez legtöbbször a sejtek pusztulásával jár, de ritkán egyes sejtek ezt túlélnek és akár rákos elváltozás útjára is léphetnek. A genetikai instabilitás tanulmányozására Szabad János és csapata létrehozott egy frappáns rendszert, amely a *Drosophila* szárnyán található mikroszkopikus szőröket használja (Szabad és mtsai, 2012). A szárnysejtek rendszerint egyetlen kis szőrszálát növesztenek. A genetikai módszerekkel előállított különleges ecetmuslica törzs az örökítő anyag egy darabkájának elvesztését úgy jelzi, hogy az ezt elszenvedő szárnysejtek a normális egyetlen szőrszál helyett több rövidebb, csokros szőrszálát növesztenek (3A ábra). Ez a módszer ráadásul kvantitatív is, mert a csokros szőrök száma a szárnyon jelzi azt, hogy milyen erős a genetikai anyag elvesztését okozó hatás. A röntgensugárzás, a formaldehid¹⁰ és egyéb ismert rákkeltő ágensek hatására nagy mértékben megnövekedett a csokros szőrök száma ebben a modellben.

A genetikai instabilitás közvetett tesztelésén túl számos olyan ecetmuslica modell is létezik, amelyben közvetlenül vizsgálható a tumor- és áttétképződés genetikai háttere. Egy spanyol kutatócsoport bizonyos molekuláris jelátviteli útvonalakat

10 A formaldehid (metanal) egy kémiai vegyület, melynek képlete CH₂O. Szobahőmérsékleten színtelen, kellemetlen, csípős szagú gáz.



3. ábra. Az ecetmuslica, mint tumormodell

- A) Rákkeltő anyagok hatására a normális szárnyszőrök között megjelenő csokros szőrök (Szabad és mtsai, 2012)
- B) Normális (bal) és tumoros (jobb) szem (Ferres-Marco és mtsai, 2006). C) Az tumor implantáció és áttétképződés vizsgálatának folyamata. Zöld jelöli a fluoreszcens ferhéjért termelő, implantált lárvális szövetet (Gonzalez, 2013). D) Egy áttétképző ecetmuslica modell képe fluoreszcens mikroszkóppal. A csillag melletti fekete pötty jelezi a tumor implantáció helyét. A fehér nyíl a szembe képződött áttétetre mutat (Campbell és mtsai, 2019)

megbolygatva, a *Drosophila* szemében hatalmas tumorokat tudott előidézni (3B ábra). Ez a szöveti túlbujánzás, mivel csak a szemet érintette, nem befolyásolta különösebben az állatok túlélését, így kiváló eszköznek bizonyult annak vizsgálatára, hogy egyéb gének mutációi hogyan befolyásolják a szemtumорок méretét (Ferres-Marco és mtsai, 2006). Egyik közleményükben egy genetikai hálózat szerepét vizsgálták az emberi leukémiában, és bemutatták azt is, hogy e hálózat fokozott működése nagyobb méretű szemtumороkat okoz muslicában (Palomero és mtsai, 2007). Ez a kutatás arra példa, hogyan kaphatunk teljesebb képet akkor, hogyha az embert is érintő vizsgálatokat modellszervezeteken végzett kísérletekkel támasztjuk alá.

Sokak számára meglepőnek tűnhet, de az ecetmuslica arra is kínál lehetőséget, hogy a tumoros áttétképződés (metasztázis) mechanizmusát kutathassuk. A muslica lárvának számos olyan szövete van, amely aktívan osztódik, hogy majd a felnőtt állat szerveit létrehozza. Ezek a gyorsan osztódó lárv szövetek, hámszövet (epitélium) jellegűek. Ez azért érdekes, mert az emberi ráktípusok túlnyomó többsége is hámszövet eredetű. A kutatók különféle mutáns lárvákból származó szöveteket felnőtt ecetmuslicák potrohába injektáltak (3C ábra). E lárvális szövet érdekessége, hogy termel egy mesterségesen beépített zöld fluoreszcens fehérjét, amely UV-fény hatására zölden világít. A felnőtt állatokban így nyomon követhető a lárvából származó szövet sorsa, amit elég UV-fény alatt vizsgálni. Megfigyelték, hogyha a lárv bizonyos mutációkat hordoz, akkor a beültetett szövet gyorsan szétterjed az gazda testében (3D ábra), míg más mutációk esetében ez nem történik meg. A szétterjedést segítő mutációk azokat a géneket érintik, amelyek az agresszív, áttétképző emberi tumorokra is jellemzőek (Gonzalez, 2013). Ez a *Drosophila* modell nem csak a metastázis genetikai hátterének vizsgálatára alkalmas, hanem a folyamatot gátló gyógyszerek tesztelését is segíti.

Összességében elmondható, hogy a *Drosophila melanogaster* által kínált lehetőségek segítenek alapvető kérdéseket tisztázni a rákbetegség genetikájának kapcsán és eszközt adnak egyes kezelési ötletek, stratégiák gyors kipróbálásához.

Humanizált egerek – kicsit emberiek

A házi egér (*Mus musculus*) a leggyakrabban használt emlős modellszervezet. Legfontosabb sajátossága, hogy biológiájában és fiziológiájában is nagyon közel áll az emberhez. Kis mérete, egyszerű fenntartása, rövid generációs ideje rendkívül alkalmassá teszi, hogy modellszervezetként használják. Nagy előnye az ecetmuslica vagy fonálféreg modellekhez képest, hogy az emberéhez hasonló váz-, izom-, endokrin- és idegrendszerrel rendelkezik. Éppen ezért a házi egér kiválóan alkalmazható az orvostudományban, különböző betegségek modellezésében, patogén¹¹

11 A kórokozó vagy patogén, olyan prion, vírus, baktérium, gomba, növény vagy állat, mely élősködő életmódot él, és a gazdán (pl. emberen) megtelepedve, annak testén/testében élve és szaporodva betegséget okozhat.

mikroorganizmusok vizsgálatában, oltóanyag fejlesztésben vagy a gyógyszerkutatásban is. (Taormina és mtsai, 2019).

Az ember és az egér immunrendszere között azonban jelentős különbségek is vannak. Az emberi szervezet teljesen egyedi immunválaszt vált ki számos fertőző mikroorganizmus ellen. Az autoimmun betegségek¹² kialakulása is teljesen eltérő az emberi szervezetben.

Ahhoz, hogy bizonyos, a humán immunrendszerhez köthető betegségek patológiáját¹³ megértsük, vagy akár élő szervezeten belül (*in vivo*) tanulmányozzuk, humanizált egerekre van szükség (Allen és mtsai, 2019). A humanizált egerek olyan immunhiányos egyedek, amelyekbe működő emberi sejteket, szöveteket vagy szerveket ültettek át. Immunhiányos mivoltuk kulcsfontosságú, ez biztosítja, hogy megtartsák és ne lökjék ki a humán sejteket, szöveteket (Ito és mtsai, 2012; Walsh és mtsai, 2017).

A humanizált egerek kiváló lehetőséget biztosítanak arra, hogy az immunrendszer válaszreakcióit vizsgálják különböző mikrobiális fertőzésekre. Egy ilyen tanulmányban a Siglec-11 és Siglec-16 nevű fehérjéket vizsgálták, amelyek az emberi szervezetben az immunsejtek felületén találhatóak és az immunrendszerben nélkülözhetetlen szerepet játszanak. Az esetek nagy többségében párban fordulnak elő. Szerepük azonban egymással teljesen ellentétes. A Siglec-11 esetében, ha egy neuraminsav nevű molekula kötődik hozzá, akkor gyulladásátló mechanizmusokat aktivál. A társa ezzel ellentétben gyulladást idéz elő. Siglec fehérjepárokat kifejező humanizált egereket használva bizonyították be, hogy az *Escherichia coli* K1 baktériumnak molekula álcával sikerül becsapnia az immunrendszert. Egy speciális molekulát, a neuraminsavat¹⁴ használva képes kötődni Siglec-11 receptorhoz¹⁵, kihasználva annak gyulladásátló szerepét. A Siglec-11 így közvetlenül a baktérium túlélését segíti elő. A kutatók azt feltételezik, hogy pontosan ennek az álcának

12 Autoimmun betegség – egy olyan kór amelyben az immunrendszer nem tud különbséget tenni a szervezet saját sejtjei és a testidegen sejtek között, emiatt „támadást” indít a testi sejtek (vagy szövetek, szervek) ellen.

13 A kórtan vagy patológia az emberi orvoslásban a beteg sejtek, szövetek és szervek szerkezeti és funkcionális változásaival foglalkozik.

14 A muraminsavaminocukor-származék, amely számos baktérium és spóra sejtfalában előfordul.

15 A receptor olyan fehérje, amely egy bizonyos (általában kisméretű) molekulával kötést hoz létre, és az így megváltozott alakú térbeli komplexum a környezetben más változásokat is okoz (pl. megnyit egy ioncsatornát a sejtthártyán).



a kiküszöbölésére alakult ki a receptor párja, a Siglec-16, hogy a neuraminsavhoz kapcsolódva aktiválja az immunrendszert, ezzel is elősegítve a baktérium eliminálását (Schwarz és mtsai, 2017). Az *Escherichia coli* K1 baktérium felel az újszülötteknél az agyhártyagyulladásos esetek kialakulásáért. Ezeknek a megbetegedéseknek a 10 %-a halálos végkimenetelű. Romániában például 2018-as adatok szerint az agyhártyagyulladás az esetek kb. 38 %-ában 4 év alatti gyermekeknél alakul ki (<http://www.cnsrbt.ro>). Ezeknek az adatoknak a fényében talán megérthetjük miért olyan fontosak az ilyen jellegű kutatások és felfedezések.

Humanizált egereket használnak napjainkban a legaktuálisabb világszintű probléma a COVID-19 betegség kapcsán is. A SARS-CoV-2 koronavírus okozta fertőzés jellemzően légzőszervi megbetegedést okoz. Habár a fertőzött egyének nagyobb hányada tünetmentes, vagy enyhe lefolyású tüneteket mutat, a megbetegedettek egy részénél súlyos szövődmények, akár életveszélyes lefolyású tüdőgyulladás alakulhat ki, ami halálos is lehet. A COVID-19 pandémia megszüntetése, a betegség kezelése, illetve az általa okozott halálozási arány csökkentése, a globális kutatói közösség prioritásává nőtte ki magát az elmúlt hónapokban. A laboratóriumban használt emlős modellorganizmusok nagy része, ha meg is fertőződik a vírussal, csak enyhe tüneteket mutat, nincs szükség kezelésre. A betegséget okozó SARS-CoV-2 vírus nem fertőzi meg az egereket, mivel azoknak hiányzik egy olyan receptor-fehérjéjük a sejtfelszínről, amihez a vírus a fertőzés során kapcsolódik. Ezt a receptort röviden ACE2-nek nevezik. Genetikai módszerekkel létrehoztak olyan egér modelleket, amelyek termelik a humán ACE2 enzimet.¹⁶ Ezek az egerek az embereknel is előforduló tüneteket produkálják. Lényeges különbség azonban, hogy az emberrel ellentétben, minden fertőzött állatnál megjelennek gyulladásos tünetek a SARS-CoV-2 vírussal való fertőződés esetén, rendkívül súlyos tüdőgyuladást okozva. Ezáltal ez az egér modell kiválóan alkalmazható, hogy még több információt megtudjunk a COVID-19 betegség patológiájáról, különösen a súlyos tünetegyüttesek kialakulásának mechanizmusáról. Használható a vírus elleni válaszlépések kidolgozásában, vagy gyógyszerjelölt hatóanyagok tesztelésében is (Winkler és mtsai, 2020).

A fertőzöttek kezelésére számos terápiás módszer és gyógyszer tesztelése van jelenleg is folyamatban. Ezek közül egyik az ún. „poliklonális ellenanyag” koktél.

16 Az enzimek biokatalizátorok, amelyek gyorsítják a szervezetben lejátszódó kémiai reakciók sebességét.

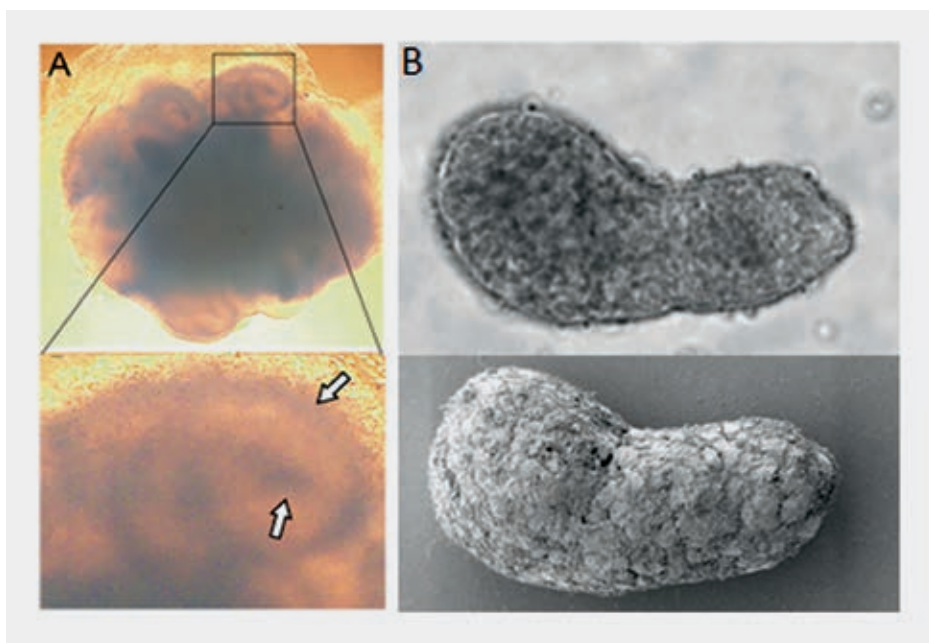
Ez SARS-CoV-2 vírus elleni antitestek keveréke, amely több ponton is megtámadja a vírust a hatékonyság növelése érdekében. Az ellenanyag (antitest) olyan, az immunrendszer által termelt fehérje, amelynek feladata, hogy a szervezetbe került idegen anyagokat (pl. baktériumokat és vírusokat) felismerje és semlegesítse. Az immunrendszerünk az esetek nagy többségében egy idegen anyag ellen többféle antitestet is előállít. Ezek, az idegen testet több helyen is támadják, így lesz hatásosabb a védekezés (Flajnik és Kasahara, 2010). A koronavírus elleni antitest-koktél előállításának kulcskérdése volt a megfelelő ellenanyag izolálása. Első lépésben a kutatók humanizált egereket használtak, amelyeknek az immunrendszerét úgy alakították ki, hogy sokkal jobban hasonlítson az ember immunrendszeréhez, mint az egéréhez. Ezeket az egereket SARS-CoV-2 vírussal fertőzve sikerült többféle ellenanyagot is izolálni. A kapott antitesteket összevetették olyanokkal, amelyeket már gyógyult páciensek véréből izoláltak. Így sikerült kihalászni több olyan antitestet, amelyek a koronavírus különböző helyeken célozzák meg. Több hasonló ellenanyag egyfajta antitest-koktéltban történő összekeverése sokkal hatékonyabb lehet az aktív vírus ellen, ugyanakkor kizárja annak a lehetőségét, hogy a vírus valamilyen módon mégiscsak „megússza” a kezelést (Hansen és mtsai, 2020).

Organoidok és embrioidok – emberi sejtakupacok, mint modellek

A modellállatok használatának orvosbiológiai célja végső soron az, hogy az emberi test működésére is alkalmazható ismereteket szerezzünk. Egy adott betegség biológiai hátterének kutatása gyakran gerinctelen modellszervezetek (például fonálféreg, ecetmuslica) genetikai elemzésével kezdődik. Ezt követi annak megállapítása, hogy a feltárt folyamatok milyen mértékben maradtak fent az evolúció során az emlősökben. Ez utóbbi lépés kritikus például a gyógyszerfejlesztések szempontjából. Ám a modellszervezetek alkalmazásának is vannak korlátai. Sok kutatás kimutatta, hogy az emberi test egyes biológiai folyamatai nem modellezhetőek állatokban. Erre példa az agy kialakulása. Habár az egyes idegsejtek működéséről sok mindent megtanulhatunk egyszerűbb szervezetekben, és azt alkalmazhatjuk is emberre, viszont az emberi agykéregnek a kialakulása teljesen egyedi. Az egyedfejlődés során az agykéreg idegsejtjei olyan őssejtekből származnak, amelyek nincsenek

jelen, nemhogy a muslicában, de még az egérben sem (Lui és mtsai, 2020). Fontos különbség mutatkozik az ember és a laborállatok anyagcseréje között is. Az ember egyedfejlődése jóval tovább tart, mint a modellállatoké, ezért anyagcseréje is lassúbb. Az ilyen különbségeknek fontos orvosi jelentősége lehet. Például a fájdalomcsillapítóként és gyulladásgátlóként alkalmazott gyógyszert, az *ibuprofent* az ember jól tolerálja, de már kis mértékben is mérgező a laboregerekre vagy patkányokra (Sanoh és mtsai, 2012). A modellszervezetek és a humán klinikai kísérletek közötti átmenetet gyakran a mesterségesen tenyésztett emberi sejtvonalak jelentik. Mi is gyakran alkalmazunk humán sejtvonalakat a kutatásainkban annak megállapítására, hogy egy ecetmuslicában felfedezett gén emberi változata ugyanazt a szerepet tölti-e be, például a sejtosztódásban. Amikor az egyedi sejteken túlmutató, szöveteket vagy szerveket érintő kérdést szeretnénk vizsgálni, a sejtvonalak már nem alkalmasak. A mesterséges tápoldatban tenyésztett homogén sejt kultúrák nem reprodukálják az egyes szövetekre vagy szervekre jellemző szerkezetet, és többféle sejt kölcsönhatását. Ekkor kerülnek képbe a mesterségesen növesztett szervecskék, az organoidok.

Az organoidok többféle sejt típusból álló háromdimenziós szerkezetet alakítanak ki, ellentétben a tenyésztedény alján növekedő, kétdimenziós sejt kultúrákkal. Az organoidokat a 2010-es évektől kezdték intenzíven kutatni, amikor egyes laborokban az összejteket a tápoldat helyett egy háromdimenziós növekedést lehetővé tevő gél szerű mátrixban növesztették. Az összejtekre jellemző, hogy sokszor képesek osztódni és még nincsenek elköteleződve egyetlen sejt típus kialakításának irányába sem. Ez a tulajdonságuk ugyanakkor megváltoztatható, ha megfelelő faktorokat adva a tápoldatba, olyan gének működését aktiváljuk, amelyek egy adott sejt típus kialakítására ösztönzik az összejteket (Kim és mtsai, 2020). Ezt a módszert alkalmazzák a kétdimenziós sejt tenyészetekben is, amikor például idegsejteket vagy izomsejteket akarnak kitenyészteni. Ha a tápoldatot és a benne lévő faktorokat megadott időközönként cserélik és a tenyésztés egy háromdimenziós mátrixon történik, akkor kis, szervecske szerű képződmények jönnek létre. Alapos mikroszkopikus és molekuláris vizsgálatokkal megállapították, hogy ezek az organoidok többféle sejt típust is tartalmaznak, amelyek egy adott szervre, vagy a szerv egy adott részére jellemzőek. Számos tenyésztési protokoll létezik, amelyek segítségével már bél, gyomor, tüdő, máj, vese vagy éppen hasnyálmirigy organoidokat tenyésztettek ki. Fontos megjegyezni, hogy ezek az organoidok nem a teljes szervet, csak annak egy szerkezeti elemét képezik le. Például a hasnyálmirigy organoidok olyan



4. ábra. Organoidok és embrioidok

- A) Egy Petri-csészében növesztett agyi organoid (mini-agy). A nagyított képen (balra lent) nyilak jelzik, hogy kezdetleges tekervények (rozetták) is létrejönnek (Winkler és mtsai, 2019)
- B) 72 órás humán embrioid (gasztruloid) fénymikroszkópos (fent) és életkronmikroszkópos (lent) képe (Moris és mtsai, 2020)

hólyagszerű struktúrák, amelyekben a kötőszöveti jellegű sejtek között alfa- és béta-sejtek találhatóak, és a hasnyálmirigyre jellemzően képesek inzulint termelni. Egyik izgalmas példa az idegszövet jellegű organoidok (gyakran „mini agyakként” is emlegetik őket). Ezek olyan 1-2 mm méretű struktúrák, amelyekben hierarchikusan, az agyra jellemző módon szerveződnek az idegsejtek és az őket támogató gliasejtek¹⁷ (4A ábra). Újabban, még az idegsejteket körülvevő érhálózat kialakulását is leírták (Pham és mtsai, 2018).

Ilyen szervecskéknek számos előnye van az alap kutatásban. Egyrészt, a testen belüli szervekkel ellentétben az organoidokat Petri-csészében, mesterséges tápoldatban tenyésztik, és ez lehetővé teszi azt, hogy az élő, fejlődő szervecskét vizsgáljuk mikroszkópos technikákkal. Másrészt genetikailag könnyen

17 Gliasejt – az idegrendszer neuronjait támogató, nem ingerlékeny – azaz nem ingerfelvételre és ingerületátadásra specializálódott – sejt típus. Elsődleges szerepe a neuronok védelme, valamint azok oxigénnel és tápanyaggal való ellátása.

módosíthatók, amelyet szervek esetében nem tehetünk meg. Eddig arra a kérdésre, hogy milyen gének befolyásolják az egyes szervek működését vagy kialakulását, legfeljebb csak a genetikai rendellenességeket hordozó betegek vizsgálatából következtethettünk. Ezzel szemben az organoidokat kialakító őssejteket genetikailag módosíthatjuk, és könnyen vizsgálhatjuk a belőlük kifejlődött szervecske működését. Annak ellenére, hogy az organoidok használata a kutatásban egy új módszer, már számos gyakorlati haszna mutatkozott. Erre szeretnénk néhány példát felsorolni.

Az emberi vírusfertőzések vizsgálata egy olyan területe az orvosi biológiának, ahol a modellállatok használata korlátozott. Ennek legfőbb oka az, hogy a vírusok többsége szélsőségesen gazdaspecifikus. Annak ellenére, hogy az embert megbetegítik, a modellállatokat nem fertőzik meg, így a fertőzés mechanizmusa nehezen vizsgálható. Jó példa erre a Zika-vírus, amely 2015-ben Dél-Amerikában okozott járványt. A vírust elsősorban trópusi övezetben élő szúnyogok terjesztik. A vírus által okozott betegség legtöbbször enyhe lefolyású és nem jár súlyos tünetekkel. A fertőzés azonban terhes nőkre különösen veszélyes lehet, a magzat esetében kisfejséget (mikrocefália) okozhat. A már említett idegszöveti organoidok (mini agyak) segítségével sikerült megállapítani, hogy a vírus NS2A nevű fehérjéje gátolja az idegi őssejtek osztódását (Yoon és mtsai, 2017). Ezzel a módszerrel olyan gyógyszerjelölteket is azonosítottak, amelyek gátolják a vírus szaporodását a sejtekben, egyes esetekben megvédik az idegi őssejteket a vírus okozta sejthaláltól (Xu és mtsai, 2016).

A humán organoidok szerepet játszanak a koronavírus-járványt okozó SARS-CoV-2 vírus hatékonyabb megismerésében is. Organoidok segítségével mutatták ki először, hogy ez a vírus nem csak a tüdőt támadja, hanem bejut és tenyészik a vérerek falában, a vesében és az agyban is. Vérereket és vesét modellező organoidok segítségével feltárták, hogyan gátolható a vírus bejutása bizonyos víruskötő fehérjék alkalmazásával (Kim és mtsai, 2020).

A cisztás fibrózis¹⁸ kezelésében is hatékonyan alkalmazzák az organoidokat. A veleszületett genetikai betegség komplex klinikai tünetekkel jár és érinti a hasnyálmirigyet, a légzőrendszert, a férfiaknál a mellékheréket. Habár ez a

18 A külső elválasztású mirigyek kóros váladéktermelésével járó, örökletes betegsége, mely az érintett szervek (tüdő, orr- és melléküregei, hasnyálmirigy, máj, emésztőrendszer, izzadságmirigyek és nemi szervek) jellegzetes másodlagos károsodásához vezet.

betegség egyetlen gén, a *CFTR* mutációjához köthető, számos egyéb gén variációja befolyásolja azt, hogy a beteg melyik kezelésre hogyan reagál. Újabban a betegek végbelének őssejtjeiből organoidokat tenyésztene és ezeken tesztelik a különféle gyógyszer-kombinációkat (Berkers és mtsai, 2019). Mivel ezek az organoidok genetikailag azonosak a beteg személlyel, a beteg az organoidhoz hasonlóan reagál a gyógyszerre. Ez a megközelítés azzal kecsegtet, hogy egyéb genetikai eredetű betegségekre is kialakíthatunk személyre-szabott terápiákat.

Akárcsak az őssejtekből, úgy a kontrollálatlanul osztódó rákos sejtekből is tenyésztethők organoidok. Egy betegben fejlődő tumort nehéz a szervezeten belül párhuzamosan több gyógyszer-kombinációnak, kezelési stratégiának ki-tenni. Számos kísérletet végeztek arra, hogy a tumorból vett mintából egyidejűleg több tumor-organoidot növesztettek, és azokat különféle kezelésnek vetették alá. Az eredmények nagyon biztatóak, ugyanis a betegek 90 százaléka jól reagált azokra a gyógyszerekre, amelyeket azután alkalmaztak, hogy a betegből származó tumor-organoidok növekedését gátolta (Vlachogiannis és mtsai, 2018). Valószínűleg a jövőben széles körben elterjedhetnek a betegek tumorjainak laborban növesztett „avatárjai”, hatékonyabbá és személyre-szabottá téve a tumorelles terápiaikat.

Az organoidokkal kapcsolatos legújabb eredmény az emberi embriószerű struktúrák, az embrioidok létrehozása. Jelenleg is zajlik olyan kutatómunka, amely során embrionális őssejteket tenyésztene Petri-csészében¹⁹, megfelelő faktorok jelenlétében. Ezek az őssejtek egy idő után csoportosulnak és néhány hét alatt embriószerű struktúrákat hoznak létre (4B ábra). Ezeket a struktúrákat embrioidoknak nevezik, és hatalmas jelentőségük van az emberi egyedfejlődés megismerésében (Moris és mtsai, 2020). Tudnunk kell, hogy azokban az országokban, amelyekben engedélyezik a mesterséges megtermékenyítés során visszamaradt embriók kutatási célú felhasználását, van egy szigorú 14 napos szabály. Ennek értelmében a Petri-csészében tartott embriókat meg kell semmisíteni 14 nap után. Az embrió ekkor érne el az úgynevezett gasztruláció²⁰ fá-

19 A Petri-csésze laboratóriumi üvegedény, mely egy alacsony üveg vagy műanyag hengeres tál. Főleg a biológiában használják mikrobiológiai sejt kultúrák tenyésztésére.

20 Gasztruláció, gasztrula – az állatok embrionális fejlődésének az a szakasza, amikor az embrióban három sejtréteg alakul ki, amelyekből majd az idegrendszer, az izom- és vázrendszer, valamint az emésztőrendszer fejlődik ki. Ebben az állapotban lévő embriókat nevezzük gasztrulának.

zisé. A gasztruláció során alakul ki három különböző sejtréteg, amely később az idegrendszer, az izom- és vázrendszer, valamint az emésztőrendszer kialakításáért lesz felelős. A gasztruláció időszakára vezethető vissza a legtöbb magzati fejlődési rendellenesség eredete, és a drogok, valamint a dohányzás is ekkor fejti ki hatását. A 14 napos szabály miatt a laborban növesztett embriók nem érik el ezt a fejlődési állapotot, ezért a legtöbb fejlődési rendellenesség mechanizmusát nem lehet kísérletesen vizsgálni. Az összejtekből kialakított embriószerű struktúrák viszont egészen 21 napos embriónak megfelelő stádiumig képesek növekedni, a gasztruláció egyes fázisain is átesnek (ezért még gasztruloidoknak is nevezik őket). Fontos megjegyezni, hogy az embrioidok abban különböznek a valódi emberi embrióktól, hogy nem fejlesztenek idegrendszert és nem rendelkeznek a méhbe történő beágyazódáshoz szükséges struktúrákkal, így használatuk nem ütközik etikai aggályokba. Nem embriók, hanem csak azokra hasonlító embriószerű biológiai modellek, amelyek számos fontos kérdés tisztázását segítik elő.

Következtetések

A fent ismertetett példák mind azt szemléltetik, hogy a biológiai folyamatokról a modellszervezetek révén alapos ismereteket szerezhethetünk. Az, hogy az így megismert jelenségek mennyire tükrözik az emberi szervezet működését, függ a jelenség természetétől és attól, hogy a modellállat mekkora evolúciós távolságra helyezkedik el az embertől. A sejtek működését kiválóan tanulmányozhatjuk egyszerűbb szervezetekben is, míg az anyagcsere vagy az immunrendszer működését célszerűbb az emberhez minél hasonlatosabb emlős modelleken megismerni. A modellállat kiválasztásánál fontos szempont, hogy az mennyire kezelhető a laborban, különféle genetikai és fiziológiai beavatkozások milyen hatékonyan végezhetőek el rajta. A mai felgyorsult információs társadalomban a tudományos verseny is fokozódik. A laboratóriumok egymással rivalizálnak azért, hogy ki válaszol meg elsőnek egy tudományos kérdést, hiszen aki az első közleményt írja, arra a további közleményekben hivatkozni szükséges. Ezért fontos olyan modell használata, amelyben a tudományos kérdésre pontos és megismételhető válasz adható a

	 sejtenyészet	 <i>C. elegans</i>	 <i>Drosophila</i>	 egér	 Human organoidok
Meghonosítás a laborban	+	+++	+++	+	++
Fenntartási költségek	+++	++	++	+	++
Fejlődésbiológiai relevancia	-	++	++	++	++
Kísérletek időtartama	+++	+++	++	+	++
Genetikai módosíthatóság	+++	++	++	+	+++
Genomszintű szűrések	+++	++	++	-	++
Élettani komplexitás	-	++	++	+++	+
Betegségek modellezése	++	+	++	+++	+++

5. ábra. Néhány modellszervezet összehasonlítása a kutatásokhoz fontos szempontok szerint. Minél több a “+” jel annál jobban a megfelel az adott kritériumnak. A “-” jel azt jelzi, hogy egyáltalán nem felel meg az adott kritériumnak

lehető legrövidebb időn belül. A pontosságot és gyorsaságot az is befolyásolja, hogy az adott modellszervezet milyen rég használják és mennyire alaposan jellemzett, mert így csak a tudományos kérdésre kell koncentrálni. Látható tehát, hogy mennyire sokrétű szempontrendszer szerint történik egy modell-szervezet kiválasztása (5. ábra).

Ahogy a modern genetikai, molekuláris- és fejlődésbiológiai technikák segítségével egyre több állat és növényfajról gyarapodnak az ismereteink, úgy válnak ezek közül többen laboratóriumi eszközökké. Ma már közvetlen mezőgazdasági hasznot hozó növényeket is sokan használnak a laborokban, így lerövidítve az eredmények alkalmazhatóságának idejét. A közeljövőben az emberi organoidok használata várhatóan az orvostudományban is lehetővé teszi, hogy egyes kérdésekben mihamarabb az emberre közvetlenül alkalmazható válaszokat kapjunk.

Végezetül fontosnak érezzük kiemelni, hogy a felsorakoztatott példák többsége az alapkutatások területéről származik, vagy onnan indult. Az alapkutatás abban különbözik az alkalmazott kutatástól, hogy a tudományos megfigyelések

és jelenségek hátterének megismerését célozza, anélkül, hogy kilátásba helyezné annak gyakorlati alkalmazását vagy felhasználását. Az alapkutatással megszerzett ismeretek viszont nélkülözhetetlenek az alkalmazott kutatáshoz, annak a táptalaját képezik. Láthatjuk, hogy a modellszervezeteken – a fonalféregtől a muslicán át az egerekig – végzett, a kíváncsiság által vezérelt kutatások miként vezetnek egy-egy betegség jobb megértéséhez és mutatnak irányt a kezelésüket célzó alkalmazott kutatásokhoz.

Irodalomjegyzék

- Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*. 2000 Mar 24; 287(5461):2185-95. doi: 10.1126/science.287.5461.2185. PMID: 10731132.
- Allen TM, Brehm MA, Bridges S, Ferguson S, Kumar P, Mirochnitchenko O, Palucka K, Pelanda R, Sanders-Beer B, Shultz LD, Su L, PrabhuDas M. Humanized immune system mouse models: progress, challenges and opportunities. *Nat Immunol*. 2019 Jul; 20(7):770-774. doi: 10.1038/s41590-019-0416-z. PMID: 31160798; PMCID: PMC7265413.
- Arvanitis M, Li DD, Lee K, Mylonakis E. Apoptosis in *C. elegans*: lessons for cancer and immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Oct 18; 3:67. doi: 10.3389/fcimb.2013.00067. PMID: 24151577; PMCID: PMC3798828.
- Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers JF, és mtsai. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep*. 2019 Feb 12; 26(7):1701-1708.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.068. PMID: 30759382.
- Billeter JC, Goodwin SF, O'Dell KM. Genes mediating sex-specific behaviors in *Drosophila*. *Adv Genet*. 2002; 47:87-116. doi: 10.1016/s0065-2660(02)47003-4. PMID: 12000098.
- Campbell K, Rossi F, Adams J, Pitsidianaki I, Barriga FM, Garcia-Gerique L, Batlle E, Casanova J, Casali A. Collective cell migration and metastases induced by an epithelial-to-mesenchymal transition in *Drosophila* intestinal tumors. *Nat Commun*. 2019 May 24;10(1):2311. doi: 10.1038/s41467-019-10269-y. PMID: 31127094; PMCID: PMC6534551.



- Fenckova M, Blok LER, Asztalos L, Goodman DP, Cizek P, Singgih EL, Glennon JC, IntHout J, Zweier C, Eichler EE, von Reyn CR, Bernier RA, Asztalos Z, Schenck A. Habituation Learning Is a Widely Affected Mechanism in *Drosophila* Models of Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*. 2019 Aug 15;86(4):294-305. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.04.029. Epub 2019 May 9. PMID: 31272685; PMCID: PMC7053436.
- Ferres-Marco D, Gutierrez-Garcia I, Vallejo DM, Bolivar J, Gutierrez-Aviño FJ, Dominguez M. Epigenetic silencers and Notch collaborate to promote malignant tumours by Rb silencing. *Nature*. 2006 Jan 26;439(7075):430-6. doi: 10.1038/nature04376. PMID: 16437107.
- Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nat Rev Genet*. 2010 Jan;11(1):47-59. doi: 10.1038/nrg2703. Epub 2009 Dec 8. PMID: 19997068; PMCID: PMC3805090.
- Gartner, A., Boag, P. R., and Blackwell, T. K.. "Germline survival and apoptosis," in *WormBook*, ed The C. elegans Research Community (WormBook). 2008, doi: 10.1895/wormbook.1.145.1. Available online at: <http://www.wormbook.org>.
- Gilbert J, Man HY. Fundamental Elements in Autism: From Neurogenesis and Neurite Growth to Synaptic Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2017 Nov 20; 11:359. doi: 10.3389/fncel.2017.00359. PMID: 29209173; PMCID: PMC5701944.
- Glover DM, Alphey L, Axton JM, Cheshire A, Dalby B, Freeman M, Girdham C, Gonzalez C, Karess RE, Leibowitz MH, et al. Mitosis in *Drosophila* development. *J Cell Sci Suppl*. 1989; 12:277-91. doi: 10.1242/jcs.1989.supplement_12.22. PMID: 2534556.
- Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*. 2020 Aug 21; 369(6506):1010-1014. doi: 10.1126/science.abd0827. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32540901; PMCID: PMC7299284.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004 Oct 21; 431(7011):931-45. doi: 10.1038/nature03001. PMID: 15496913.
- Ito R, Takahashi T, Katano I, Ito M. Current advances in humanized mouse models. *Cell Mol Immunol*. 2012 May;9(3):208-14. doi: 10.1038/cmi.2012.2. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22327211; PMCID: PMC4012844.

- Kramer JM, Kochinke K, Oortveld MA, Marks H, Kramer D, de Jong EK, Asztalos Z, Westwood JT, Stunnenberg HG, Sokolowski MB, Keleman K, Zhou H, van Bokhoven H, Schenck A. Epigenetic regulation of learning and memory by *Drosophila* EHMT/G9a. *PLoS Biol.* 2011 Jan 4;9(1):e1000569. doi: 10.1371/journal.pbio.1000569. PMID: 21245904; PMCID: PMC3014924.
- Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep.* 2020 Feb; 16(1):3-32. doi: 10.1007/s12015-019-09935-x. PMID: 31760627; PMCID: PMC6987053.
- Mango SE. The *C. elegans* pharynx: a model for organogenesis. *WormBook.* 2007 Jan 22:1-26. doi: 10.1895/wormbook.1.129.1. PMID: 18050503; PMCID: PMC4781022.
- Mirzoyan Z, Sollazzo M, Allocca M, Valenza AM, Grifoni D, Bellosta P. *Drosophila melanogaster*: A Model Organism to Study Cancer. *Front Genet.* 2019 Mar 1;10:51. doi: 10.3389/fgene.2019.00051. PMID: 30881374; PMCID: PMC6405444.
- Moris N, Anlas K, van den Brink SC, Alemany A, Schröder J, Ghimire S, Balayo T, van Oudenaarden A, Martinez Arias A. An in vitro model of early anteroposterior organization during human development. *Nature.* 2020 Jun;582(7812):410-415. doi: 10.1038/s41586-020-2383-9. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32528178.
- Müller B, Grossniklaus U. Model organisms--A historical perspective. *J Proteomics.* 2010 Oct 10;73(11):2054-63. doi: 10.1016/j.jprot.2010.08.002
- Palomero T, Sulis ML, Cortina M, Real PJ, Barnes K, Ciofani M, Caparros E, Buteau J, Brown K, Perkins SL, Bhagat G, Agarwal AM, Basso G, Castillo M, Nagase S, Cordon-Cardo C, Parsons R, Zúñiga-Pflücker JC, Dominguez M, Ferrando AA. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med.* 2007 Oct; 13(10):1203-10. doi: 10.1038/nm1636. Epub 2007 Sep 16. PMID: 17873882; PMCID: PMC2600418.
- Pham MT, Pollock KM, Rose MD, Cary WA, Stewart HR, Zhou P, Nolte JA, Waldau B. Generation of human vascularized brain organoids. *Neuroreport.* 2018 May 2; 29(7):588-593. doi: 10.1097/WNR.0000000000001014. PMID: 29570159; PMCID: PMC6476536.
- Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Uramaru N, Ohshita H, Tatenos C, Horie T, Kitamura S, Ohta S. Predictability of metabolism of ibuprofen and naproxen using chimeric mice with human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2012 Dec; 40(12):2267-72. doi: 10.1124/dmd.112.047555. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22936315.

- Schwarz F, Landig CS, Siddiqui S, Secundino I, Olson J, Varki N, Nizet V, Varki A. Paired Siglec receptors generate opposite inflammatory responses to a human-specific pathogen. *EMBO J.* 2017 Mar 15; 36(6):751-760. doi: 10.15252/embj.201695581. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28100677; PMCID: PMC5350563.
- Sokolowski MB. *Drosophila*: genetics meets behaviour. *Nat Rev Genet.* 2001 Nov;2(11):879-90. doi: 10.1038/35098592. PMID: 11715043.
- Sulston J, Horvitz H R, Kimble J. Wood W B, editor. *The nematode Caenorhabditis elegans*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory; 1988. Appendix 3. Cell lineage. pp. 457–489.
- Sunkel CE, Glover DM. polo, a mitotic mutant of *Drosophila* displaying abnormal spindle poles. *J Cell Sci.* 1988 Jan; 89 (Pt 1):25-38. PMID: 3417791.
- Szabad J, Bellen HJ, Venken KJ. An assay to detect in vivo Y chromosome loss in *Drosophila* wing disc cells. *G3 (Bethesda).* 2012 Sep; 2(9):1095-102. doi: 10.1534/g3.112.002899. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22973547; PMCID: PMC3429924.
- Taormina G, Ferrante F, Vieni S, Grassi N, Russo A, Mirisola MG. Longevity: Lesson from Model Organisms. *Genes (Basel).* 2019 Jul 9; 10(7):518. doi: 10.3390/genes10070518. PMID: 31324014; PMCID: PMC6678192.
- Ugur B, Chen K, Bellen HJ. *Drosophila* tools and assays for the study of human diseases. *Dis Model Mech.* 2016 Mar; 9(3):235-44. doi: 10.1242/dmm.023762. PMID: 26935102; PMCID: PMC4833332.
- van der Voet M, Nijhof B, Oortveld MA, Schenck A. *Drosophila* models of early onset cognitive disorders and their clinical applications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Oct; 46 Pt 2:326-42. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.013. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24661984.
- Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, és mtsai. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science.* 2018 Feb 23; 359(6378):920-926. doi: 10.1126/science.aao2774. PMID: 29472484; PMCID: PMC6112415.
- Walsh NC, Kenney LL, Jangalwe S, Aryee KE, Greiner DL, Brehm MA, Shultz LD. Humanized Mouse Models of Clinical Disease. *Annu Rev Pathol.* 2017 Jan 24; 12:187-215. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100332. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27959627; PMCID: PMC5280554.

- White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1986 Nov 12; 314(1165):1-340. doi: 10.1098/rstb.1986.0056. PMID: 22462104.
- Winkler CW, Woods TA, Groveman BR, Carmody AB, Speranza EE, Martens CA, Best SM, Haigh CL, Peterson KE. Neuronal maturation reduces the type I IFN response to orthobunyavirus infection and leads to increased apoptosis of human neurons. *J Neuroinflammation*. 2019 Nov 18; 16(1):229. doi: 10.1186/s12974-019-1614-1. PMID: 31739796; PMCID: PMC6862864.
- Winkler ES, Bailey AL, Kafai NM, Nair S, McCune BT, Yu J, Fox JM, Chen RE, Earnest JT, Keeler SP, Ritter JH, Kang LI, Dort S, Robichaud A, Head R, Holtzman MJ, Diamond MS. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. *Nat Immunol*. 2020 Aug 24. doi: 10.1038/s41590-020-0778-2. Epub ahead of print. Erratum in: *Nat Immunol*. 2020 Sep 2; PMID: 32839612.
- Xu M, Lee EM, Wen Z, Cheng Y, Huang WK, Qian X, és mtsai. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat Med*. 2016 Oct; 22(10):1101-1107. doi: 10.1038/nm.4184. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27571349; PMCID: PMC5386783.
- Yoon KJ, Song G, Qian X, Pan J, Xu D, és mtsai. Zika-Virus-Encoded NS2A Disrupts Mammalian Cortical Neurogenesis by Degrading Adherens Junction Proteins. *Cell Stem Cell*. 2017 Sep 7; 21(3):349-358.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.07.014. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28826723; PMCID: PMC5600197.
- Zhang SD, Odenwald WF. Misexpression of the white (w) gene triggers male-male courtship in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jun 6; 92(12):5525-9. doi: 10.1073/pnas.92.12.5525. PMID: 7777542; PMCID: PMC41728.

Organisme model în medicina modernă

Sarolta Szentes și Levente Kovács vorbesc despre utilitatea organismelor model utilizate în cercetarea biomedicală și în studiile epidemiologice, în special în domenii în care experimentele pe oameni nu sunt fezabile sau nu sunt permise din punct de vedere etic. Se poate observa cum cercetările pe organisme model (de la nematode la musculițe și șoareci), determinate de curiozitate pot duce la o mai bună înțelegere a unei boli și deschid calea către cercetarea aplicată pentru tratarea acesteia.

Model organisms in the modern medicine

Sarolta Szentes and Levente Kovács discuss the usefulness of model organisms used in biomedical research and disease studies, especially in areas where human experiments are not feasible or they are ethically impermissible. It can be seen how curiosity-driven research on model organisms, from nematodes to fruit flies or mice, can lead to a better understanding of a disease and point the way to applied research to treat it.