



A GENETIKAI ÁRTALMAK TÁRSADALMI MEGELŐZÉSE ALAPÍTVÁNY

A Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesületének IX. Vándorgyűlésén elhangzott előadás, Siófok, 2003. október 27.

## A GENETIKA FORRADALMA – ESÉLYEK ÉS VESZÉLYEK AZ ORVOSI GYAKORLATBAN

DR. CZEIZEL ENDRE

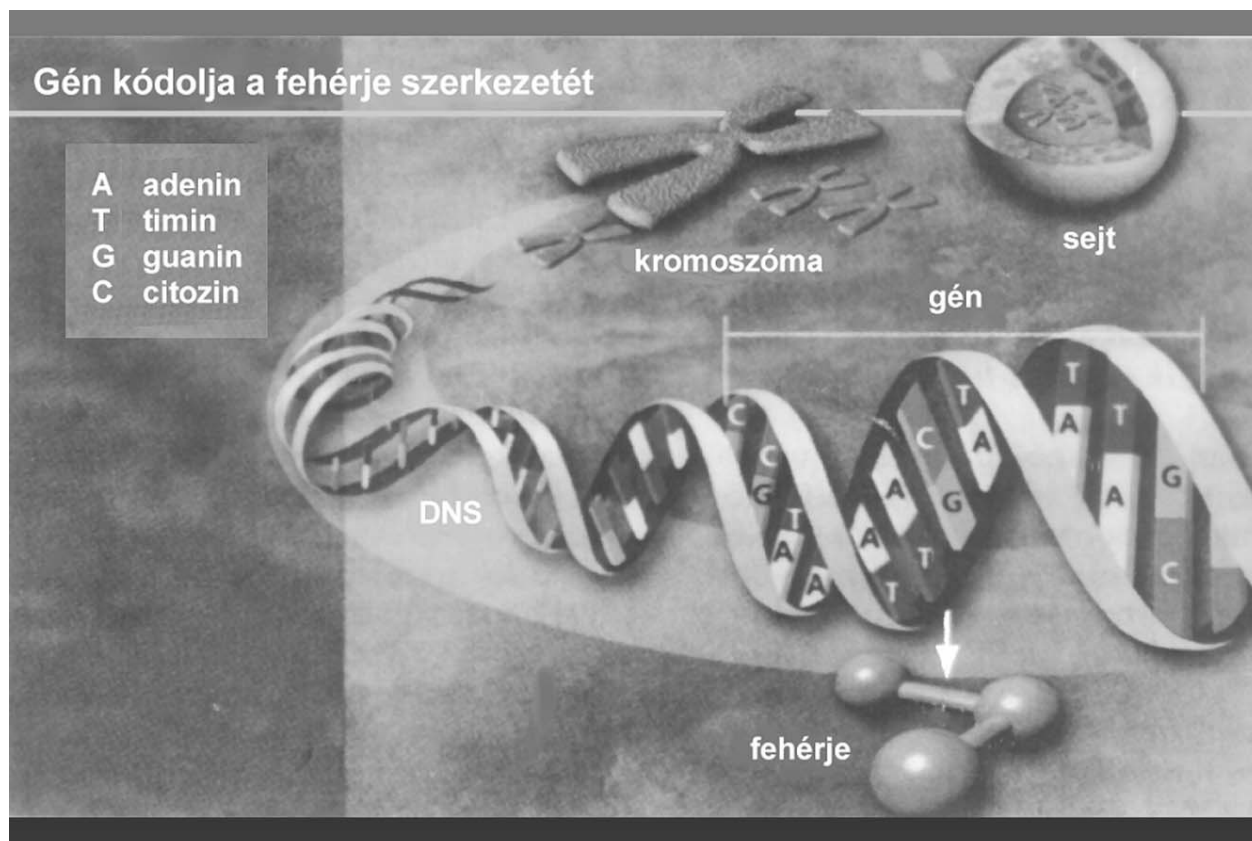
### Bevezetés

A genetika történetében a 2003. év két szempontból jelentős. Egyfelől, 50 évvel ezelőtt, 1953. április 25-én jelent meg a Nature-ben az akkor 25 éves James D. Watsonnak és a 37 éves Francis H.C. Cricknek az a rövid közleménye, amelyben leírták a genetikai anyagot jelentő DNS makromolekula szerkezetét (1. ábra). Az azóta elhíresült kettőscsavar (ez a helyes magyar megnevezése, a szokásos kettős spirál helyett) függőleges szárán a genetikai ABC négy betűjét képező

bázisok: A (adenin), C (citozin), G (guanin) és T (timin) találhatóak. Ezek a betűk határozzák meg a szüleinktől kapott genetikai „tervrajz” szövegét. Még pedig, mint később kiderült, a genetikában a szavak mindig három betűből állnak és a szavakból összetevődő mondat felel meg a génnek. A gének tehát a DNS-nek azon szakaszait jelentik, amelyek egy-egy fehérje molekula elsődleges szerkezetét, vagyis aminosav sorrendjét meghatározzák. A génállományunk összességét szokás genomnak nevezni.

A három meghatározott betűből álló szavak döntik

### A Watson-Grick féle DNS modell



1. ábra

el, hogy melyik aminosav lép be a fehérje molekulába, ezáltal lényegében a genetikai tervrajznak megfelelően „gyártódnak” szervezetünkben a fehérjék. Az pedig nyilvánvaló, hogy szervezetünket a strukturfehérjék (hám, izom, csont stb.) építik fel, az enzimfehérjék működtetik, az immunfehérjék védenek meg minket a külső betolakodóktól, a transzport fehérjék gondoskodnak életműködéseink sikerességéről. Igaz, hogy a fehérjék gyakorta kapcsolódnak zsírokkal, szénhidrátokkal, meg más alapelemekkel, de mégis csak a fehérjék szervezetünk meghatározó elemei. A Watson-Crick féle DNS-modellnek másik meghatározó jellegzetessége a bázispárosodás szabálya. Az A ugyanis mindig T-vel, a G viszont mindig C-vel párokat képezve alkotja a létrához hasonlítható kettős csavar fokait. A sejtosztódáskor a kettős csavar két szára különválik egymástól, és mind-egyikük létrehozza a maga tükörképét a bázispárosodás szabályának megfelelően. Így az agysejtekből mindig agysejt, az izomsejtekből izomsejt stb. lesz. Általánosítva ez igaz a fogantatásra is, az emberi ivarsejtek egysüléséből mindig ember és nem más élőlény lesz.

A DNS-modell forradalmat indított el a genetikában és ennek köszönhetően az elmúlt 50 évben szenzációs eredmények születtek. Mindez nagy számú Nobel-díjas szakmai eredetén is lemérhető. Az orvosláson belül is húzóágazattá vált a genetika a nyugati országokban. Hiszen minden korban volt egy-egy olyan ágazat, amely döntő hatással volt szakmánk fejlődésére. Elég a mikrobiológia jelentőségére utalni Semmelweis Ignác fellépést követően vagy a biokémia hatására Szent-Györgyi Albert korában.

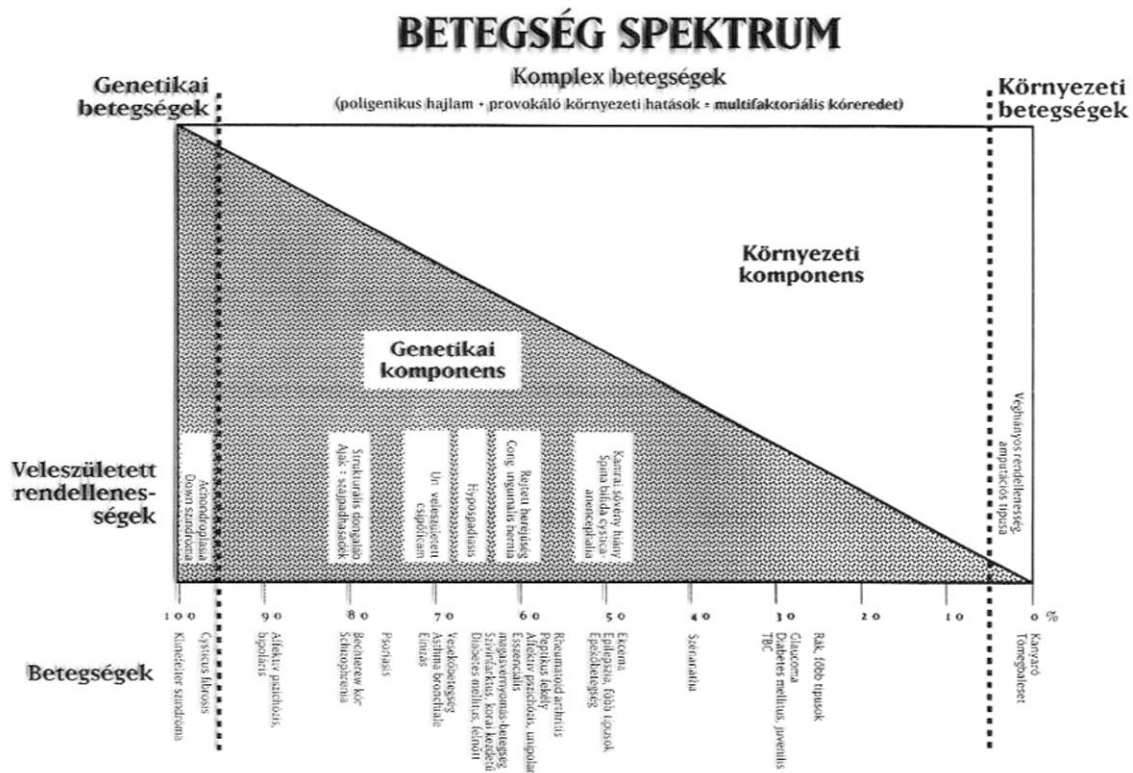
Éppen ezért az 1980-as években a tudomány két vezető világhatalmának szakembereiben megfogalmazódott egy óriási szabású terv, amely betetőzhetné a genetika forradalmát. S ez a terv az emberi DNS molekula mintegy 3.2 milliárd bázisa („betűje”) sorrendjének a megfejtését jelentette. 1988-ban megszületett a döntés és a szükséges anyagiak előteremtése. Így 1990-ben hozzá foghattak a Humán Genom Programhoz, amelyet 15 év alatt, tehát 2005-ig reméltek megoldani. A kezdetek kezdetén többségben voltak a kételkedők és az induláskori nehézségek őket látszottak igazolni. Hamarosan azonban úrrá lettek a nehézségeken és úgy felgyorsult a munka, hogy 2002 nyarán – Clinton elnök és Blair miniszterelnök bejelentette – a DNS „szövegének” 97%-a már ismert. S 2003 áprilisában – most már a szakemberek – közölték a világgal: készen van a nagy mű, a DNS-t alkotó bázisok, illetve sorrendjük 99.9%-a ismertté vált. A tudománytörténészek szerint a Humán Genom Program grandiozitása csak az atom-bomba előállításához vezető Manhattan-programhoz vagy az ember holdra szállását megoldó Apolló programhoz hasonlítható.

## A Humán Genom Program legfontosabb eredményei

Mindenek előtt megint csak tudásunk korlátozottságára derült fény. Idáig úgy becsültük, hogy mintegy 100 000 génünk lehet. Kiderült, a valós szám 25 000 körül van. Ebből jelenleg mintegy 15 ezret ismerünk, de gőzerővel dolgoznak a maradék azonosításán. A jelenlegi ígéret szerint ez 2005-re teljesülhet.

Régóta sejtették, hogy az emberi DNS-molekulán belül csak bizonyos rész működik. A „lazsálók” aránya azonban felülmúlta a vártat: az egyes sejtekben a DNS-nek csak mintegy 3% aktív, vagyis vesz részt a fehérjeszintézisben. A magyarázat kettős. Egyrészt a fogantatás után a magzatkezdemény (az ún. zigóta) a petevezeték oldalsó szájadékából elindul a méh felé és közben osztódik. Mintegy 7 napig vándorol a petevezetékben, majd a következő 7 napban beágyazódik a fogadására felkészült méhnyálkahártyába. Egészen a 15. napig azonban a folyamatosan osztódó sejtekben (2, 4, 8, 16, 32 stb.) még semmiféle specializálódás nincs, éppen ezért még mindenre képesek. E sejteket nevezzük *őssejteknek*. A 15. napon azonban megindul a különböző típusú sejtek és szövetek, majd szervek kialakulása (ez az ún. organogenezis, amely az embrió-ébrény kialakulásához vezet). Így az agysejtekből csak azok a DNS-szakaszok működnek, amelyek a „gondolkodáshoz” kellene. Ezzel szemben a csont-sejtek működő DNS-szakaszai a csontképzést, míg a here sejtjei az ondósejtermelődést biztosítják. Nagy baj lenne abból, ha az agysejtek is képesek lennének a csont- vagy az ondósejtek termelésére... Arról nem is beszélve, hogy minden nő bizonyára már tapasztalta élete során, hogy a heresejtek nem gondolkodnak... Másrészt kiderült, hogy DNS-ünkben hordozzuk az evolúció hordalékát. Így az ember DNS-ben is található hal, patkány, szamár, majom, és egyéb állati DNS-maradványok. A szakemberek szerint ezek nem működnek és bizonyára igazuk is van, noha némelykor mintha előtűnnének belőlünk... Az e témában járatos genetikusok azonban úgy gondolják, hogy az inaktív DNS-szakaszoknak lehet bizonyos szabályozó szerepük az emberi genomban, illetve, hogy még nem ismerjük eléggé ezeket az „alvó” DNS-szakaszokat.

A Humán Genom Program folytatásaképpen hamarosan megismerjük összes génünket és jelenleg már nagy erővel kutatják az egyes gének által meghatározott fehérjéket. Ha a géneket alkotó DNS-szakaszban változás, ún. mutáció következik be a bázisok sorrendjében, akkor a gén és ezáltal a genetikai tervrajz meghibásodik. A hibás gének pedig betegségeket idézhetnek elő. Az orvosi genetika elmúlt évtizedeinek egyik legfontosabb felismerése a betegségspektrum újszerű értelmezése (2. ábra). Sokáig csak a ritka, hibás génekre



2. ábra

(pl. vérzékenység) vagy kromoszóma aberrációkra (ilyen a Down kór) visszavezető kórképeket sorolták az orvosi (klinikai) genetika tárgy körébe. A betegségek döntő többségét külső okokkal magyarázták. Régóta ismert pedig, hogy a tbc létrejöttében milyen fontos a genetikai hajlam. Az újabb kutatásuk ezt az AIDS esetében is megerősítették. (Van egy olyan génmutáció, amely miatt a HIV nem tud behatolni a nyiroksejtekbe és ezáltal e szerencsés emberek védettek e fertőzőbetegséggel szemben.) De még a közlekedési baleseteknél is igazolták, hogy sokkal gyakrabban fordul el ez a lakott területen 100 km-es sebességgel autózókkal vagy a közlekedési piroslámpán rendszeresen átmenőkön. S az ilyen emberek személyiségében bizonyos genetikai adottságok sem hagyhatók figyelmen kívül. A legnagyobb fontosságú felismerés azonban a gyakori betegségek, így a korai kezdetű szívinfarktus, magasvérnyomás és agyi érkatasztrófák, cukorbetegségek, rosszindulatú daganatok, allergiás betegségek, depressziók, mániás-depressziók, tudathasadások, stb. létrejöttében játszó genetikai hajlam igazolása volt. Így az orvosi genetika alaptörvénye a következő képlettel fejezhető ki:

$$P = G \leftrightarrow E$$

ahol a P a patológiás állapotot, tehát a betegséget, a G a genetikai hajlamot, míg az E (environment) a genetikai hajlamot „provokáló”, illetve „elnyomó” külső tényezőket jelenti. A betegség tehát mindig a genetikai hajlam és a külső tényezők együttes eredőjének, ún. interakciójának a következménye. E képlet alapján könnyű megérteni az individuális érzékenységet a különböző betegségekkel szemben. A nyugati országokban gyakran hivatkoznak a Churchill-jelenségre. A híres politikusnak csaknem mindig ott volt a szájában a szivar, esténként gyakorta mértéktelenül wiskizett, nagyon szeretett enni, keveset mozgott, ennek megfelelően kövér is volt – mégis 91 évig élt. Ő ugyanis mázlista volt a G faktorának köszönhetően. Egy átlagos magyar ilyen életmóddal nem nagyon élné túl a 60. életévét. Ugyanakkor minden orvos ismer olyan szerencsétleneket, akik viszonylag egészségesen élnek, mégis a rossz G faktoruk miatt korán megbetegszenek, sőt akár meg is halnak.

Az orvosi genetika forradalmának legjelentősebb eredménye a géndiagnosztika rutin eljárássá válása lesz. A tudományos kutatás gyakorlati hasznosítására az üzleti haszon és – remélhetőleg – az emberek egészségvédelme érdekében már eddig is külön iparágak alakultak. Elég a gyógyszeriparra utalni. A nyugati országokban rohamléptekkel jönnek létre a géndiag-

nosztikai tesztek előállító és/vagy alkalmazó intézmények is. Az USA-ban már jelenleg is több száz géndiagnosztikai tesztet hasznosítanak, de közülük számos hozzáférhető már hazánkban is. (Ezek listáját közleményem végén közlöm.) A közel jövőben számuk azonban drasztikusa növekedni fog és néhány éven belül valószínűleg minden fontosabb génünk, illetve meghibásodásakor az általa okozott betegség hajlam feltárható lesz. S ezek az ún. **előrejelző** (prediktív) genetikai tesztek teljesen új helyzetet teremtenek majd az orvosi gyakorlatban. Az orvosi megelőzésben régóta alkalmazzák a szűrővizsgálatokat, aminek köszönhetően, pl. a magas vérkoleszterin-szint alapján a korai érlemezésedés várományosai felismerhetők. A szűrővizsgálatok másik típusában a korai, még klinikai tüneteket nem okozó betegségfázis felismerésére törekszünk, ilyen a méhnyakrák megelőzését célzó P-szűrés. Hiszen, aki időt nyer, az életet is nyerhet. Az előrejelző genetikai teszteknek köszönhetően azonban már a legkorábbi életkorban feltárható lesz az emberek genetikai sorsa. S ezzel tulajdonképpen valóra válhat az ógörög bölcselők tanítása: „Ember, ismerd meg önmagad”. Hiszen ha az emberek ismerik majd genetikai sorsukat és lesz bennünk annyi felelősségtudat, hogy igénybe vegyék az erre hivatott szakemberek tanácsait, akkor nem elszenvedői, de aktív irányítói lehetnek életüknek.

### Mikor, ki, és hogyan?

Az előrejelző genetikai vizsgálatok jövőbeni végzésekor számos kérdés vár megválaszolásra. Az első kérdés a vizsgálat ajánlott idejével: a **mikorral** kapcsolatos.

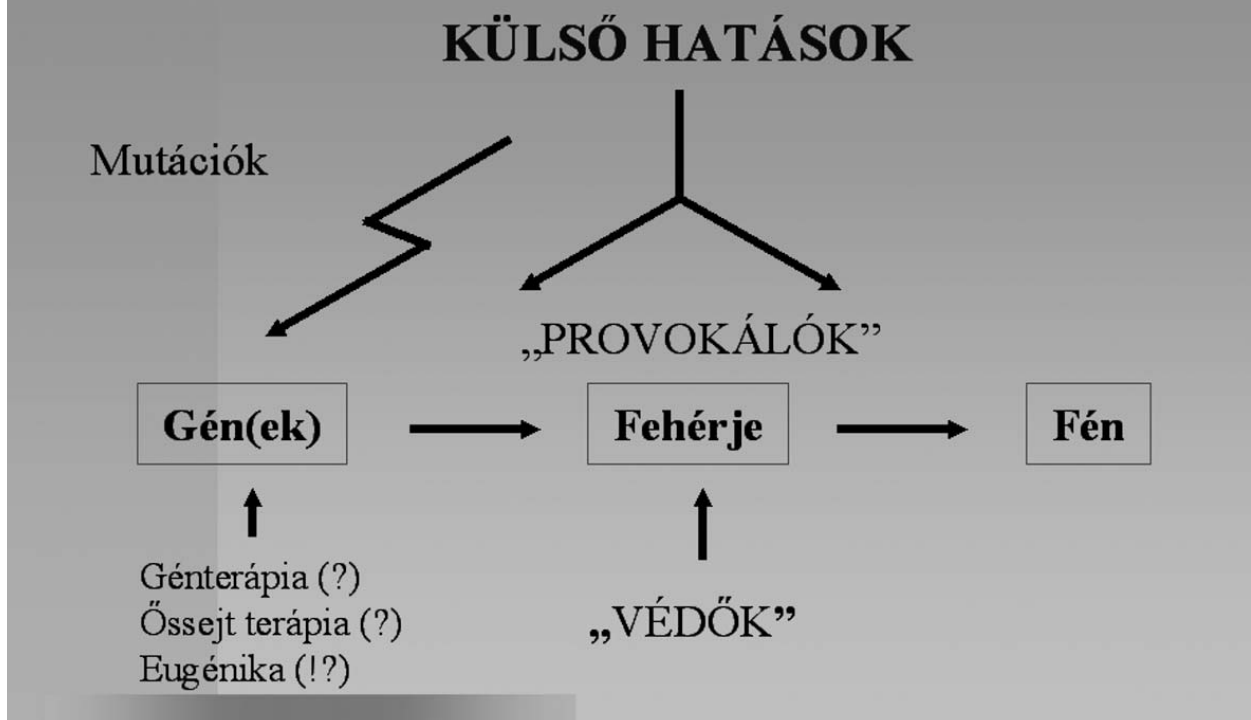
Sokan úgy gondolják, hogy a születést követően az újszülött a legalkalmasabb erre a vizsgálatra. Ha azonban gyógyíthatatlan betegségről van szó, mint a spinalis muscularis atrophia I. típusáról (más néven Werdnig-Hoffmann betegségről), amely általában az első éves születésnap előtt halálos vagy a Duchenne-féle izombetegségről, amely tizenéves korban letális, akkor ez más későnek tűnik. Mások ezért a magzati kort tartják erre is a legalkalmasabbnak. A baj csak az, ahogy erre a következő fejezetben kitérek, – a súlyos genetikai ártalom kórismézése után, ilyenkor általában terhesség-megszakításra kerül sor. S ez semmi esetre sem optimális megoldás, legfeljebb a kisebbik rossz. Éppen ezért több technokrata szemléletű szakember szerint drasztikus változtatásra lenne szükség a gyermekvállalásban. Jelenleg általában már csak 1–2 gyermeket akarnak a leendő szülők. Az említett technokraták szerint ezt érdemes lenne mind a lombikbébi módszerével vállalni. Így a megfelelően hormon előkezelt nőkből kivehető lenne mintegy 10 petesejt, és ezeket kellene a férj-partner ondósejtjeivel megtermékenyíteni. A fogantatás után, de még a méhbe történő beültetés előtt a 16–32 sejtés magzatkezdeményből veszélytelenül eltávolítható egy-egy sejt. A kiválasztott

sejt gén- és kromoszómaállománya tükrözi az egész magzatkezdeményét, így meg lehetne állapítani mind a tíznek a genetikai sorsát. Az eredményről tájékoztatnák a szülőket, akik eldönthetnék, hogy melyiket ültessék be. Természetesen ez által a potenciálisan legjobb genetikai adottságú magzatkezdeményeket használnák fel. Mindezeknek köszönhetően a későbbi magzati vizsgálatokra, majd az esetleges terhesség-megszakításokra sem lenne szükség. A tíz magzatkezdeményből a maradékot mélyhűtött állapotban tárolnák a következő terhességek érdekében történt felhasználásig. Az e módszert propagálók szerint így egyúttal a fogamzásgátlás is egy életre szólóan megoldható lenne, mivel a nemi élet kezdetekor le lehetne kötni a nők petevezetékét – hiszen úgy sincs rá szükség.

Magam a családtervezés, pontosabban az első gyermekvállalás időszakát érezném a legjobb időnek az előrejelző genetikai vizsgálatok elvégzésére. Ilyenkor a leendő szülők, az ún. családtervezők még fiatal felnőttkorban, tehát általában a komolyabb betegségek jelentkezése előtt vannak. A náluk elvégzett előrejelző genetikai tesztek eredménye elsősorban az ő genetikai sorsukat tárná fel és ez által megfogalmazhatók lennének a szükséges teendők (életmód változtatás, esetleg preventív gyógyszeres kezelés stb.) a bajok megelőzés érdekében. Ugyanakkor a szülők génjeinek megismerése sokat segítené a tervezett gyermek genomjának az érzékelésében is, amit azután a születés utáni vizsgálat meg is erősíthetne. A szülők általában sokkal nagyobb erőfeszítéseket hajlandók tenni gyermekük, mint saját egészségvédelmük érdekében. Ők lennének tehát a legjobb szövetségesek a gyermek tudatos nevelésében genetikai sorsának jótékony befolyásolása érdekében. E megközelítés révén egyszerre két generációt vonhatnánk be a genetikai védelembe, ráadásul hatékony segítőkre lennének a szülőkben.

A következő kérdés, hogy **ki-kik** végeznék el ezeket az előrejelző genetikai vizsgálatokat. Általában tömeggyártásból kikerülő teszt termékekről lesz szó, ezért nem szükséges speciális laboratóriumi háttér – bár ez a lehetőség sem zárható ki. A fő kérdés az, hogy ki vállalkozik a eredmények értékelésére és a szükséges tanácsadásra, majd nyomon követésre. Sokan az orvosgenetikusokra gondolnak, de ők erre nem lehetnek képesek – már csak kis számuk miatt sem. Hazánkban jelenleg – tudomásom szerint – 25 körül lehetnek. Sokak szerint a családorvosok tűnnek e feladatra is a legalkalmasabbnak, de ennek érdekében nagy szükség lenne genetikai felkészültségük számottevő javítására. Kubában ezt „könnyen” megoldották, Fidel Castro minden családi és körzeti orvos 8 hónapos kötelező bentlakásos genetikai továbbképzését rendelte el. A másik lehetőség, szerintem, a családtervező tanácsadóknak dolgozó szakemberek lehetnének. Hazánkban, az 1980-as években – a világon elsőként – jött létre ez a hálózat, amelyet azonban új évszázadunk elejére a korábbi tisztifőorvosnőnek sikerült tönkre tennie.

# Az „eufénika” lényege



3. ábra

Végül fontos kérdés a **hogyan**, ez alatt elsősorban azt értem, hogy ki fizeti majd ezeket az elég költséges előrejelző genetikai vizsgálatokat. Nyilvánvalóan az lenne az optimális, ha a biztosító. Ismerve azonban a hazai pénzügyi állapotokat, a közel jövőbe ezt nehéz elképzelni. Így mindenképpen szükség lesz saját zsebbe is nyúlni. Ekkor azonban a gazdagok megint csak sportszerűtlen, helyesebben szólva, egészségtelen előnyhöz jutnának a szegényekkel szemben. Jelenleg az USA-ban olvasható hirdetések szerint az újszülöttek legfontosabb genetikai betegségeit feltáró mintegy 20 gén vizsgálata 1500 US dollárba kerülne. A fontosabb gyakori betegségek genetikai hajlamát feltáró mintegy 200 gén vizsgálatának a költsége 5000 dollár körül van. Állítólag 2000 gén vizsgálata már elégséges lenne genetikai sorsunk kielégítő feltárásához, ennek ára 50 000 dollár körül lenne...

## Mit tehetünk genetikai sorsunk ismeretében?

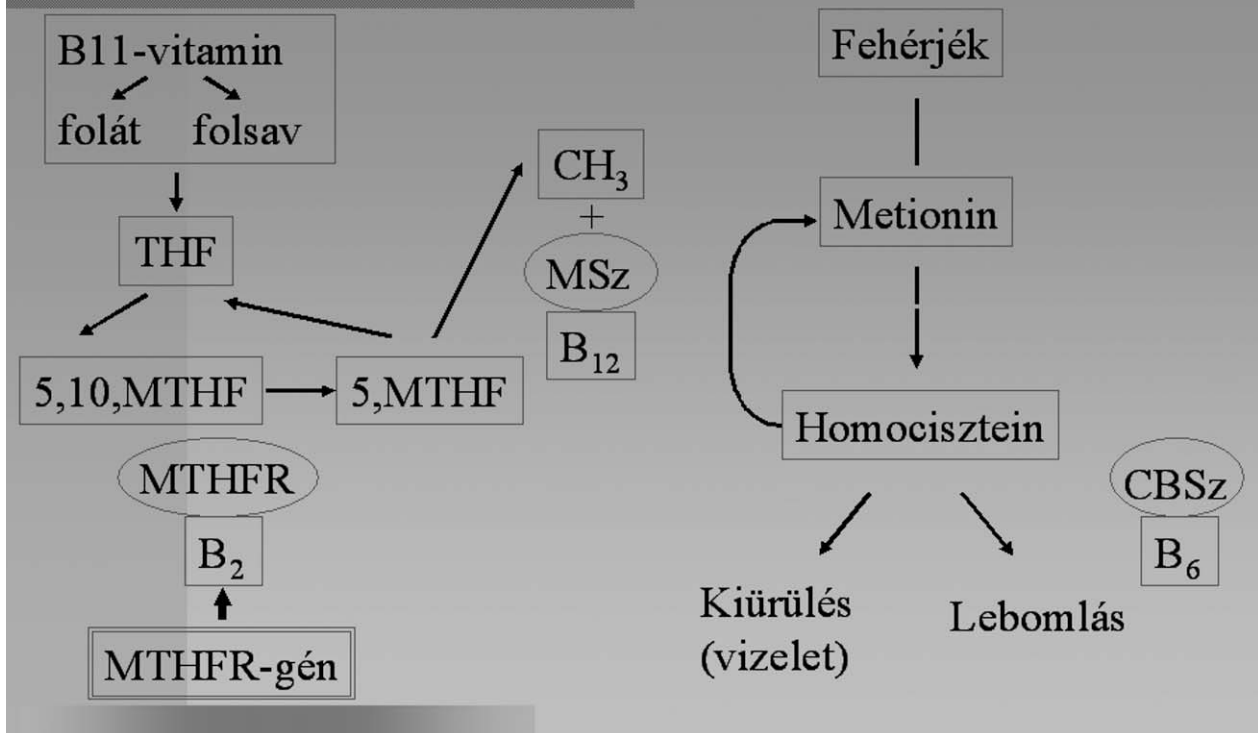
Jelenlegi ismereteink szerint három lehetőség jöhet szóba.

A legnagyobb reményeink a *génterápiához* (vagy

ahogy korábban nevezték, a génsébeszethez) fűződtek. S itt ért minket a legnagyobb csalódás is. A génterápiának három feltétele van. (1) Kezünkben kell hogy legyen a „jó” gén, ez már sok betegségben megoldott. (2) A jó gént valahogy be kell vinni a beteg szervezetébe. Erre több lehetőség is kínálkozik az ún. vektorul szolgáló veszélytelen vírusokba történő beépítésükig a mesterséges kromoszómáig. Erre is vannak már sikeres próbálkozások. (3) A jó génnek be kell épülnie a beteg szövet sejtjeinek a génállományába, és ott le kell győznie a hibás gént. S ez eddig alig sikerült. Hiába tudom, hogy a korai kezdetű kétoldali öröklődő emlőrákokért a BRCA-1 gén a felelős és hiába van meg ennek a jó változata. A rákos szövetbe történő befecskendezése után nem tudja megtalálni a rákos sejteket, nem tud beépülni ezek érintett kromoszómájának arra a helyére, ahol a hibás gén van, így nem képes azt kiiktatni. Óriási energiát és dollár milliárdokat fektettek be a különböző génterápiás próbálkozásokba, valóban Himalája nagyságú hegyek vajúdtak, de még kis egerek is alig születtek. Csupán a csontvelő két genetikai betegségében számoltak be eddig sikerről néhány esetben. Közülük néhányban viszont leukémia alakult ki, valószínűleg a genom egyensúlyának megzavarása miatt.

Most az össejtekben reménykedünk, mivel bennük

# A homocisztein „méregtelenítése”



4. ábra

még megvan az a genetikai program, amely a megfelelő helyre irányítja őket. De ez már egy másik téma és jelenleg csupán itt is csak a remények említhetők.

A legnagyobb sikereket a **negatív eugenika** alkalmazásában értük el. A fogalom a humángenetika megteremtőjétől, Francis Galtontól származik. Ő, Darwin unokatestvéreként mindenképpen szerette volna az emberiséget genetikailag „megnemesíteni”. Utópiáját két módon kívánta elérni. Egyrészt a legjobb képességű emberek fokozott utódnemzése, másrészt a genetikailag súlyosan terheltek önkéntes születéskorlátozása révén. Ez utóbbi negatív eugenikai célt szolgálta – és szolgálja napjainkban is – a genetikai tanácsadás. S addig, amíg ez csupán a genetikai öröklődés szabályszerűségeire alapozott kockázatbecslést jelentett, nem is volt különösebb gond. Az 1970-es évektől kezdve azonban bevezetésre került a magzat diagnosztika, amelynek révén feketén-fehéren megállapítható a magzat rendellenessége. Kezdetben e célra csak a kromoszóma- és bizonyos biokémiai-vizsgálatok álltak rendelkezésünkre. Újabbban azonban a technikailag csodálatos felbontó képességű ultrahangvizsgálatoknak és a terjedő génvizsgálatoknak köszönhetően lassan minden komolyabb meglévő rendellenességre vagy várható genetikai betegségre fény derül. S ez után a bajról tájékoztatott várandósnak és férjének két rossz

között kell döntenie. Az egyik, hogy megtartja súlyosan rendellenes vagy beteg magzatát, amely azután – figyelembe véve a fogyatékos gyermekek jövőbeni sorsát – megpecsételi az életüket. A másik, hogy élnek a törvény adta lehetőségeikkel és megszakítják a terhességüket. Erre általában már a 20. hét körül kerül sor, amikor a magzat már mozog, és amikor már arról beszélgettek, hogy mi lesz a baba neve és milyen lesz a gyerekágya... A várandósok döntő többsége (a Down kór diagnózisa után 97%-uk) a terhesség-megszakítás mellett dönt – ha könnyes szemmel is. Így az orvosoknak asszisztálniuk kell a magzat elpusztításában, amely mindenképpen az aktív eutanázia tárgykörébe tartozik (éppen ezért tertanáziának is nevezik). A társadalom többsége igényli ezt a „kisebbik rosszat”, de azért ne feledjük, nincs alapvető különbség e „modern Taigetosz” és a 2500 évvel ezelőtti spártai Taigetosz gyakorlata között. Mindent meg kell ezért a jobb, emberségesebb genetikai megelőzés érdekében tennünk.

S a genetikai megelőzésnek ez a harmadik, **eufenika** nével jelzett irányzata az 1990-es években kezdett kibontakozni. A megnevezés nyilvánvalóan az eugenika ellentétpárja kíván lenni. A lényege az, hogy nem tudunk és nem merünk a génekbe beavatkozni, a kiszámíthatatlan következmények miatt. Minden gén azonban egy fehérjén keresztül fejt ki a hatását,

amelynek a végeredményét fén-nek nevezzük (3. ábra). Ha a gén meghibásodik, akkor a fehérje kóros lesz és emiatt betegség alakul ki. A fontosabb és gyakoribb genetikai betegségek csaknem mindig a több génre visszavezethető genetikai hajlam talaján alakulnak ki. A meglévő genetikai hajlamot az ártó (ún. rizikó) faktorok provokálhatják, illetve súlyosbíthatják, míg bizonyos védőfaktorok elnyomhatják, és ez által kialakulását megelőzhetik, de legalábbis hátráltathatják. Számos példát említhetnék már az eufenikai megelőzés sikerére. Itt csak kettőt emelik ki, egyet pedig részletesebben bemutatok. A családi koleszterin túltengés (familiáris hypercholesterinaemia) a 17. kromoszóma egyik helyén lévő gének meghibásodására vezethető vissza és a következmény korai kezdetű szívinfarktus lesz. E kórfolyamat genetikai mechanizmusának a megértése vezetett a hibás fehérje gyógyszeres korrekciójára az ún. statinokkal, amely alapvetően javította e betegség várományosainak életkilátásait. E kutatásokat Nobel-díjjal is honorálták. A másik például a polipos és nem-polipos vastagbélrákok kínálkoznak, amelyek létrejöttében ugyancsak sikerült a genetikai hátteret és a hibás gének hatásmechanizmust feltárni. Mindezeknek köszönhetően jöttek rá arra, hogy a kis adag aszpirin hatékonyan képes kivédeni e súlyos rosszindulatú daganatokat. A harmadik példa a homocisztein túltengéssel kapcsolatos.

### A homocisztein és a hyperhomocysteinaemia

A homocisztein kéntartalmú aminosav, amely nem található meg a természetben előforduló és emberi táplálékul szolgáló fehérjékben. Az élő szervezetben a metionin lebomlásakor keletkezik (4. ábra). A homocisztein plazma szintje függ az életkortól (az élet folyamán értéke emelkedik) és a nemtől (férfiakban kb. 2 mmol/L-rel magasabb), de számos külső hatás is képes befolyásolni. Átlagértéke felnőtt férfiakban 11 mmol/L, nőkben 9 mmol/L körül van, de ezek az értékek semmiképpen sem tekinthetők „normálisnak”. Az újabb vizsgálatok szerint ugyanis a 10 mmol/L feletti szint már fokozott betegségkockázatot jelent, mivel a homocisztein toxikus hatású. Az egészséggel összeegyeztethető értékek a 60 év alatti nőkben a 4,5–7,9, férfiakban a 6,3–11,2 mmol/L tartományba sorolhatók. Magyar koszorúér betegeknel (életkor: 64,3+10,2 év) az átlagos plazma homociszteinszintet 15,6+6,1 mmol/L-nek találták, míg a kontrollokból (életkor 45,0+7,8 év) a homociszteinszint 9,6+2,7 mmol/L-nek adódott.

A homocisztein „méregtelenítésében” a B6 vitamin-függő cisztation béta-szintáz mellett a metioninszintáznak van kulcsszerepe, amely B12 vitamin jelenlétében egy metilcsoport hozzáadásával a „toxikus” homociszteint visszaalakítja a szervezet számára „hasznos” metioninná (4. ábra). S ez a metilcsoport adja meg a folát-folsav jelentőségét.

A természetes táplálékokban előforduló poliglutamát folátot Lucy Wills angol orvosnő fedezte fel 1931-ben, és ő ezt a B12 vitamin ikerpárjának tartotta. Később e vitamin monoglutamát formáját szintetizálták és folsavnak nevezték el. Ugyanazon vitamin két formájáról van szó, ezért helyes lenne ezeket – az Európai Unió szakemberei szerint – *együttesen B11 vitaminnak* nevezni. Egyrészt ez megfelelne a felfedező elképzelésének, másrészt a szakemberek is jobban megértenék e vitamin kettősségét. (S akkor nem jelenne meg olyan országos módszertani ajánlás, miszerint növelni kell a leendő várandósok táplálék révén történő folsav bevitelét. A táplálékban ugyanis szemernyi folsav sincs...)

A B11 vitamin lebomlásakor keletkező metilcsoport elsősorban a metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzimnek köszönhető. A MTHFR működéséért felelős MTHFR-gén mutációjakor az e génnek megfelelő DNS-szakasz 677. helyén a citozin (C) helyére timin (T) kerül. Ez a mutáció meglepően gyakori, a magyarok 11%-a homozigota mutáns, míg 45%-a heterozigota e génmutáció tekintetében. A TT génkombinációban a MTHFR aktivitása jóval alacsonyabb a szokásosnál, ezért nincs elég metilcsoport a homocisztein méregtelenítéséhez, megmagyarázva a homocisztein túltengését, a hyperhomocysteinaemia (Hhc) kialakulását.

A B11 vitamin metilcsoport-donorsága – a homocisztein méregtelenítése mellett – számos más életfolyamatban (pl. az onkogének metilációja a karcinogenezisben) is fontos. Ezen túl a B11 vitamin kulcsszerepet játszik a DNS-szintézisben is, mint a legfontosabb szénatom-donor. Ennek különösen a magzati fejlődés kritikus időszakában, a fogamzást követő 3. és 8. hét között van meghatározó szerepe, amikor a főbb testformák és szevek kialakulnak.

A B11 vitamin hatása a B2 és a B12 vitaminokkal történő együttműködésben érvényesül. A B2 vitamin (riboflavin) a MTHFR kofaktora és a B12 vitamin aktivátora. A TT homozigota MTHFR-gén ártalmas hatását különösen a szervezet alacsony riboflavinszintjekor fejti ki, ezért ilyenkor kell a legsúlyosabb Hhc-sel (18 µmol/L körüli) számolni. A B12 vitamin (kobalamin) egyrészt aktiválja a B11 illetékes anyagcseretermékét a dTMP (deoxitimidin-monofoszfát) szintézishez, amely meghatározó lépés a DNS előállításában. Másrészt a B12 vitamin a metioninszintáz kofaktora a homocisztein remetilációjában.

Mindezek alapján érthető meg a homocisztein méregtelenítésének két fő útja: végtermékekre történő bontása és metioninná történő visszaalakítása. Az előbbiben a B6 vitaminnak (piridoxinnak), az utóbbiban a B11, B2 és B12 vitaminokban van fontos szerepe (4. ábra).

A Hhc ártalmas hatása eddig a fejlődési rendellenességekben és cardiovascularis betegségekben igazolódott.

A központi idegrendszer leggyakoribb és legsúlyosabb rendellenességei az idegcső záródási zavarára

vezethetők vissza, fő megnyilvánulásuk az anenephalia és spina bifida cystica/aperta (nemzetközi rövidítésük: NTD = neural-tube defect). Az NTD szegény szülők gyermekeiben sokkal gyakoribb, mint a gazdagokéban, és ezt a táplálkozásuk különbözőségével próbálták megmagyarázni. Az NTD-s terhesek vérében ugyanis alacsonyabb a folát (B11 vitamin), riboflavin (B2 vitamin) és C-vitamin szintje. Így felmerült az a gondolat, hogy a táplálkozás során érvényesülő vitaminhiányt, amely a magzati fejlődés kritikus időszakában, a 3. és a 8. hét között lehet ártalmas, táplálék kiegészítéssel lehetne orvosolni. A Magyarországon végzett randomizált kettős-kontrollált vizsgálat, majd az ezt követő kettős kohort kontrollált vizsgálat igazolta a hipotézist. A fogamzás előtt minimum egy hónapig, majd azt követően 2–3 hónapig Elevit pronatal® (magunk ezt neveztük „magzatvédő-vitaminnak”) kiegészítésben részesült 5527 anya magzatja-újszülöttje között csak 1 NTD, míg az ilyen kezelésben nem részesült 5447 nő magzatjában-újszülöttjében 15 NTD fordult elő. A 0,8 mg folsavat, valamint B2, B6 és B12 vitaminokat tartalmazó készítmény tehát az NTD-k mintegy 90%-át védte ki. Ez az érték számottevően felülmúlja a csupán folsav adásakor észlelt 50-70%-os megelőzési hatékonyságot. E jótékony hatás magyarázata nem az eredeti elképzelésnek megfelelő táplálkozási hiány, hanem az ún. *gén-környezeti hatás interakció*. Az elsődleges a génhiba, amelynek hatását a táplálkozási hiány felerősítheti, illetve a megfelelő időben és mennyiségben történő táplálkozás kiegészítés „elnyomhatja”. Az USA-ban ezek ismeretében határozták el a liszt kötelező folsavdúsítását 1998. január 1-étől.

A magyar vizsgálatok meglepő eredményét: a cardiovascularis (főleg ventricularis septum defectus), húgyúti (elsősorban az obstruktív) és végtaghiányos (terminalis transvers) rendellenességek jelentős gyakoriság csökkenését 6 későbbi USA-beli vizsgálat is igazolta folsav tartalmú multivitaminok szedését követően.

A homociszteinuria korai érlemeszedése hívta fel a figyelmet a B6 vitamin-függő cisztation béta-szintáz okozta Hhc kóros szerepére. Az elmúlt 10 évben azután igen nagy számú vizsgálat eredménye utalt a Hhc és a cardiovascularis betegségek összefüggésére. Mindezek eredményét három pontban lehet összefoglalni:

- A perifériás, agyi és koszorúér betegségben szenvedőkben következetesen magasabbnak találták a plazma homocisztein szintjét, mint az ilyen betegségben nem szenvedőkben. Emiatt a Hhc-t önálló kockázati tényezőként fogadták el a szívinfarktus, az agyi érkatasztrófák és a mélyvénás trombózisok kórereditében.
- A homocisztein számos támadásponton keresztül vezethet korai érlemeszedéshez és trombózishoz.
- A folsav, B12, B6 és B2 vitamin-hiánykor számolni kell Hhc-vel, illetve ezekkel a vízben oldódó B vita-

minokkal csökkenthető a plazma homociszteinszintje.

A 2002 végén közzétett három metaanalízis eredménye szerint – 30 prospektív és retrospektív vizsgálat értékelése alapján – a plazma homociszteinszint 25%-os csökkentése 11%-kal mérsékelte a szívinfarktus és 19%-kal az agyi érkatasztrófák kockázatát. Ezek a becslések alacsonyabbak a korábban közölteknél, amelyek döntően retrospektív vizsgálatokra alapozódtak. A második vizsgálatban csak a TT homozigotákat értékelték és a koszorú artériák megbetegedését 16%-kal magasabbnak találták. A kockázatot tovább növelte a B11 vitamin és B2 vitamin hiány. A folsav és B12 vitamin együttes hatása ezért hatásosabb az érbetegségek kivédésében, mint a folsav egyedül. A harmadik metaanalízis a szérumban homociszteinszint és szívinfarktus, mélyvénás trombózis és tüdőembólia, valamint az agyi érkatasztrófák kapcsolatát 20 prospektív és 72 olyan vizsgálatban értékelték, ahol a MTHFR-gén mutációja ismert volt. A szérumban homociszteinszint 3 mikromol/L értékkel történő redukálása 16%-kal csökkentette a szívinfarktusok, 24%-kal az agyi érkatasztrófák és 25%-kal a mélyvénás trombózisok előfordulását. Mindezek alapján a szerzők szerint e vizsgálatok egyértelműen bizonyítják a Hhc és az érbetegségek közötti ok-okozati kapcsolatot.

A Hhc okozta fejlődési rendellenességek és cardiovascularis betegségek megelőzhetősége szép példát mutat az eufénikai koncepció sikerességére. A genetikai hajlam feltárása után mód volt a kóros enzimfehérje okozta rendellenességek és betegségek kivédésére a B vitaminok megfelelő időben és megfelelő dózisban történő bevitelével. Mindenképpen az eufénika ígéri a legtöbb sikert és leghumánusabb megoldást a jövőben a genetikai hajlam jótékony befolyásolására.

## A esélyek és veszélyek

Az esélyek között a genetikailag orientált elsődleges megelőzés térhódítását említtem. Az USA-ban meghívottként részt vettem egy olyan szakértői megbeszélésen, ahol a 2010-es évek egészségpolitikája volt a téma. Azzal számoltak, hogy a jelenlegi fő halálokok, így a keringési rendszer betegségei és a rosszindulatú betegségek gyakorisága jelentősen korlátozható, illetve jelentkezésük ideje kitolható lesz. Ezeket figyelembe véve olyan számítások is napvilágot láttak, hogy ezeknek köszönhetően a lakosság átlag életkora mintegy 20 évvel meghosszabbodhat. Náluk jelenleg az átlagos életkor 78 év, tehát a várható 98 (!) lesz. Éppen ezért a tudományos kutatás prioritási listájára az időskori elbutulás és a mozgásszervi betegségek kerültek. Hiszen minek akár 100 évig élni demencián és toléshelyeken... A harmadik helyre az idősek életminőségét javító kutatások kerültek, beleértve nemi életük aktivitásának a javítását s a szabadidejük hatékony kitöltését.



A veszélyek között nem a szokásokat említettem itt meg. Mi lesz, ha az életbiztosítást vagy a munkavállalást az előzetes előrejelző genetikai vizsgálatokhoz kötik? Magam sokkal nagyobb gondnak érzem, hogy míg az USA-ban és a fejlett gazdaságú nyugati országokban élvezni fogják a genetika forradalmának minden hasznát, addig náluk erre csak az új gazdagok lesznek képesek, a harmadik világ országaiban pedig csak a kiváltságosok kis csoportja. A világ népességének ilyen fajta további elkülönülése súlyos válságokhoz vezethet majd. Végül a legnagyobb hazai veszélynek azt érzem, hogy megint ki fogunk maradni

az orvoslás megújulásából. A nyugati országokban a Humán Genom Program megkezdése óta folyamatosan készítik fel az írástudókat erre az óriási kihívásra. A médiában is gyakorta szerepelnek ezek a témák és ott a „Való világok” mellett is nagy figyelmet keltenek. Nem régen Londonban jártam és ott minden utca sarkon óriási plakát látható. A képen egy kislány – háta mögött a DNS kettős-csavarjával –ujjával rámutat a járókelőkre és azt kérdezi tőlük: „Fel vagytok Ti erre készülve?” Már mint a genetika beköszöntő forradalmának a hasznosítására. Azt hiszem ők igen, de mi nem.

## IRODALOM

1. Czeizel, A.E., Dudás, I.: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992. 327. 1832-1835. – 2. Czeizel, A.E.: Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Br Med J*, 1993. 306. 1645-1648. – 3. Czeizel, A.E.: Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet*, 1996. 62. 179-183. – 4. Czeizel E.: Eufénika. A genetikai megelőzés új lehetősége. Balassi Kiadó. Budapest, 1996. – 5. Czeizel, A.E., Matos, L.: Hyperhomocysteinaemia szerepe az egyes érrendszeri betegségek kórereditében. *Orv Hetil*, 1998. 139. 2191-2196. – 6. Czeizel E., Timár L.: AMTHFR-gén polymorphismus magas

hazai gyakorisága. *Orv Hetil*, 2001. 142. 1227-1229. – 7. Czeizel, A.E., Kalina, A.: A hyperhomocysteinaemia és következményeinek népegészségügyi szintű korlátozása. *Orv Hetil*, 2003. 144. 1981-1985. – 8. Debreceni L.: Homocisztein – az érlelmeszesedés rizikófaktora. *Orv Hetil*, 2001. 142. 1439-1444. – 9. Jermendy Gy., Hidvégi T., Hetyési K.: Hyperinsulinaemiás egyének plazma homociszteinszintje. *Orv Hetil*, 2001. 142. 277-281. – 10. US Department of Health and Human Services, FDA. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 1996. 61. 8781-8787. – 11. US National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes: Folate, Other B Vitamins and Choline. National Academy Press. Washington DC. 1998. – 12. Ventianer, P.: DNS szép új világa. Kulturtrade Kiadó. Budapest, 1998.

## GÉNDIAGNOSZTIKAI KÖZPONTOK ÉS A RENDELKEZÉSRE ÁLLÓ GÉNDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK

### BUDAPEST

#### Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztály

1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.

Tel.: (1) 224-8788 Fax: (1) 224-8708

Vizsgált betegségek:

familiáris mellrák és petefészekrák génjei (BRCA-1, BRCA-2),  
APC gén vastagbél (polipózis) rák

#### Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

1088 Budapest, Baross u. 27.

Tel.: (1) 266-0473, (1) 267-1007

Vizsgált betegségek:

cisztás fibrózis,  
hemofília,  
colon polipózis (rák)  
Werdnig-Hoffmann betegség,  
felöltött típusú policisztás (soktömlős) vese,  
Huntington-betegség

#### Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

Tel.: (1) 215-1380 Fax: (1) 217-5770

E-mail: fekgyo@2.sote.hu

Vizsgált betegségek:

cisztás fibrózis,  
congenitalis adrenalis hyperplasia,  
fenilketonuria,  
haemochromatosis,  
Friedreich ataxia,  
Fabry betegség,  
Leiden-mutáció

### DEBRECEN

#### Debreceni Egyetem Gyermekklinika Genetikai Laboratórium

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Tel.: (52) 411-600/5114 Fax: (52) 414-992

Vizsgált betegségek:

törékeny X-betegség

#### Debreceni Egyetem Központi Klinikai Kémiai Laboratórium

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Tel.: (52) 411-600/5937

Vizsgált betegségek:

Duchenne-Becker-féle izombetegség,

ismeretlen eredetű izombetegség (muscularis dystrophia),  
cisztás fibrózis,  
Leiden-mutáció,  
plasminogen-hiány,  
Fabry betegség

### **Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika**

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Tel./fax: (52) 415-176

Neuromuscularis munkacsoport

Vizsgált betegségek:

Duchenne-féle izombetegség,  
mitochondriális betegek géndiagnosztikája

### **PÉCS**

### **Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézete**

7623 Pécs, József A. u. 7.

Tel.: (72) 535-900

Vizsgált betegségek:

Faktor V Leiden (APC) G1691A mutáció,  
F. V. R306T Cambridge mutáció,  
F. V. R306G Hong-Kong mutáció,  
PLA-trombocita receptor A1/A2 polimorfizmus,  
Protrombin G20210A mutáció,  
Metiléntetrahydrofolát reduktáz (MTHFR) C677T mutáció,  
Apolipoprotein E (APOE) polimorfizmus,  
Angiotenzin konvertáló enzim (ACE) I/D polimorfizmus,  
Haemochromatosis Cys282Tyr és His63Asp mutációk,  
Cisztás fibrózis R553X, 1717GA, AF508, G542X mutációk,  
Duchenne musculáris dystrophia,  
Huntington chorea,  
Friedreich ataxia,  
Fragilis (törékeny) X-szindróma,  
Dystrophia myotonica,  
Spinocerebelláris ataxia 1-es típus (SCA-1), 2-es típus (SCA-2), 3-as típus (SCA-3) (Machado-Joseph betegség), 6-os típus (SCA-6), 7-es típus (SCA-7),  
Dentatorubral-palladofuysiat atrophia (DRPLA),  
Spinális-bulbáris musculáris atrophia (Kennedy betegség: SBMA),  
Karnitin transzporter gén,  
Rett szindróma,  
Acil-CoA dehidrogenáz A985G mutáció detektálása.  
*Mitochondriális DNS*  
Bilaterális striatális nekrozist okozó T9176C mutáció,  
Progressiv externális ophtalmoplegiát (PEO) okozó T4274C, T4285C, G4298A, G4309A, G5703A, T5628C, A5692C, G8342G, T12311C, A3243G, T3250C, G3316A mutációk,

NARP (neuropathia, ataxia, retinitis pigmentosa)/MILS (anyai ágon öröklődő Leigh betegség) T8993C, T8993G mutációk,

A humán mtDNS 3118-3459 és a 4152-4516 közötti szakasz mutáció analízise direkt szekvenálással,  
Leber betegséget okozó G3460A, T4216C, G7444A, T9101C, G11778, G13708A, G15257A, T14484C, G14459A mutációk,

MELAS (mitochondriális encephalopathia, laktát acidosis, stroke) szindrómát okozó A3243G, A3252G, G3256T, A3260G, T3271C, T3291C, T3308C mutációk.

### **SZEGED**

### **Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika Molekuláris Genetikai Laboratórium**

6725 Szeged, Korányi fasor 14–15.

Tel./fax: (62) 544-000, (62) 545-331

Vizsgálat:

Cisztás fibrózisos betegekben a  $\Delta$ F508,  $\Delta$ 1507, G542X, N1303K, 1717-1 (G-A), W1282X, G551D, R553X, S1251N, R560T, 3905insT, Q552X mutációk,

Dochenne/Becker izombetegségekben a disztrófin génjének 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52 és 60. exonjai, valamint az izomspecifikus promoterek meglétének az ellenőrzése, és az X kromoszómák öröklődés menetének vizsgálata mikroszatellita markerekkel (STR-44, STR-45, STR-49, STR-50, STRHI, 3'(CA), 5'-Dys I, 5'DyslI),

A renin/angiotenzin rendszer: angiotenzinogén M235T, ACE deléció/inzerció, angiotenzin II 1-es típusú receptor A1166C gén polimorfizmusa, A véralvadás faktor 2 prothrombin G20210A génmutáció,

Leiden (faktor V) mutáció,

A metiléntetrahydrofolát reduktáz C677T génmutáció,

A hemokromatosis (lfe) gén C282Y génmutáció,

HLAII. Osztályú DRB, DQA1, DQB1 gének genotipizálása,

IV-es típusú kollagén A3, A4, A5 láncgének öröklődés menetének vizsgálata Alport kóros betegek családjában mikroszatellita markerekkel. Beállítás alatt: a betegekben mutációs analízis,

Soktömlős (policisztas) vesebetegek (ADPKD, ARPKD) családjában az öröklődés menet vizsgálata mikroszatellita markerekkel. Beállítás alatt: a betegekben mutációs analízis.

A csonttörékenységes (oszteogenezis imperfekta) betegek családjában mikroszatellita markerekkel az öröklődés menet vizsgálata. Beállítás alatt: a betegekben mutációs analízis.