

Genetika és egészség

TAMPONT KÖNYVEK 10.

Tudományos tanácsadók:

DUDITS DÉNES

MARÓTH MIKLÓS

PÓK ATTILA

SZÁSZ DOMOKOS

TÖRÖK ÁDÁM

VIZI E. SZILVESZTER

Raskó István

Genetika és egészség



AKADÉMIAI KIADÓ

A kiadvány megjelenését a
Magyar Tudományos Akadémia támogatta



A sorozat támogatója a
Tudományos Ismeretterjesztő Társulat



ISBN 978 963 05 9489 9

Kiadja az Akadémiai Kiadó,
az 1795-ben alapított
Magyar Könyvkiadók és Könyvterjesztők Egyesülésének tagja
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21–35.
www.akademiaikiado.hu

Első magyar nyelvű kiadás: 2014

© Raskó István, 2014
© Akadémiai Kiadó, 2014

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is.

Printed in Hungary

TARTALOM

Bevezetés /	9
Genetika, betegségek, orvosok /	12
A DNS strukturális szerveződése, az emberi kariotípus /	12
Mutációk, az élet megrontói (vagy mégsem?) /	13
Genetikai betegségek kategóriák, genotípus, fenotípus /	15
Fenomika /	17
Az emberiséget legjobban fenyegető komplex betegségek genetikai hajlamosító tényezői és megismerésük kihívásai /	19
Oligogén és poligén elméletek /	20
Dichotóm jellemzők /	22
A komplex betegségek genetikai vizsgálata /	23
Asszociációs vizsgálatok teljesgenom-összehasonlítással a HapMap program alapján /	26
Az asszociációs vizsgálatok jelentősége az orvos és a beteg számára /	29
Genetika, táplálkozás, betegség /	32
Nutrigenomika /	32
Nutrigenetika, fenilketonuria /	35
Táplálkozás, egészség, betegség /	36
Közvetlen összefüggések /	39
Cöliákia /	39
Elhízás és cukorbetegség /	40
Szív- és érrendszeri betegségek /	40
Idegrendszeri betegségek /	41
Rákhajlam /	42
Ehető és iható tanácsok /	42
Mik az összeitek, és milyen felhasználási lehetőségeik vannak a betegségek gyógyításában? /	46
Az összeitek jellemzői, csoportjai /	48
Betegség kémcsőben /	51
Közvetlen terápiás alkalmazási lehetőségek /	53
A bennünk élő mikrovilág előnyei és hátrányai /	56
Az emberi mikrobiom /	56
Az újszülöttek törzsutasai /	56
A bélmikrobiom szerepe a táplálék lebontásában és a daganatok kialakulásában /	59
A puding próbája /	62

További társbérlek	/ 63
Mit ad a genetika a fertőzőeshajlam megítéléséhez?	/ 64
Mi a hálózati medicina, és mi a jelentősége a gyógyszerfejlesztésben?	/ 66
Az „omikák”	/ 66
Rendszerbiológia	/ 67
Milyen genetikai alapon fejlesztett vakcinákkal küzdhetünk az új típusú fertőzések ellen?	/ 73
A DiPerTe-probléma	/ 74
Vakcina a gyermekkori hasmenés ellen	/ 75
Harc a méhnyakrák ellen	/ 76
AIDS-vakcina?	/ 76
Hepatitis C	/ 78
Életre szóló influenzaoltás?	/ 79
Gyógyító ellenanyagok a rákterápiában	/ 80
Hogyan befolyásolja a méhen belüli fejlődés a későbbi betegséhajlamunkat?	/ 83
A terhességi depresszió következményei	/ 84
Cukor, cukor, cukor	/ 84
A terhességi asztma és következményei	/ 86
Vashiány és következményei	/ 86
Életstílus és utódok	/ 86
Az anyai táplálkozás hatásai	/ 88
Milyen genetikai módszerekkel biztosíthatjuk az egészségesebb utódok születését?	/ 90
A genetikai tanácsadás alapelvei	/ 92
Tapasztalati adatok, genetikai kockázat	/ 94
Rokonházasságok és genetikai következményeik	/ 96
Hogyan alkalmazhatjuk saját genetikai adataink megismerését az életminőségünk javításában?	/ 98
Genetikai szűrés, tesztelés, genetikai diagnosztika	/ 98
Születés előtti genetikai tesztek	/ 99
Preimplantációs genetikai diagnózis (PGD)	/ 100
Down-szindróma	/ 101
A Down-kór prenatalis szűrése	/ 102
Újszülöttek genetikai tesztjei	/ 103
Gyermekek és felnőttek tesztjei	/ 103
Házasság előtti tesztelés	/ 104
Preszimptomás és prediktív tesztelés	/ 104
Diagnosztikus, farmakogenetikai tesztelés	/ 107
Üzlet, tények	/ 108

Őseink és betegség hajlamunk /	116
A modern ember demográfiai története /	116
Az archaikus hominidák és a modern emberek együttélésének genetikai következményei, archeogenetikai tények /	118
Populációk földrajzi távolság alapú elkülönülése /	121
Ősi betegség hajlamaink /	123
A heterozigótaság előnyei /	124
Genetikai védelem a halálos kórokkal szemben; a CCR5-sztori /	126
Apolipoproteinek, álomkór, elbutulás /	128
A természetes szelekció során kialakult betegségeink /	129
Hegylakók /	131
Utószó /	132
Fogalommagyarázatok /	133
Irodalom /	139
Könyvek, hasznos weboldalak /	139
Folyóíratcikk /	140

BEVEZETÉS

Az Amerikai Népegészségügyi Intézet és a Humán genetikai Társaság megállapította: „Minden 21. században praktizáló orvosnak tisztában kell lennie a genetika alapvető elveivel és azok alkalmazási lehetőségeivel a klinikai gyakorlat valamennyi területén.” Ez kiegészíthető az alábbi javaslattal: valamennyi 21. századi embernek tisztában kellene lennie a genetika alapvető eredményeivel és azok alkalmazási lehetőségeivel a maga és utódai életminőségének javítása és egészségének megőrzése érdekében.

1990-ben tudósok nemzetközi csapata az atombomba előállításánál tapasztalt összefogással (és anyagi támogatással) megindította a tudományos Humán Genom Programot. Az emberi gének feltérképezése, szekvenciájuk megfejtése és az ezekből származó hatalmas adathalmaz feldolgozása után a figyelem a gének és az általuk meghatározott fehérjék funkciójának megismerésére, az egészséges és beteg állapotok molekuláris elkülönítésére koncentrálódik. A humán genom-szekvenálás sikere az alap kutatás mellett kétségtelenül a klinikai orvostudományra lesz a legnagyobb hatással.

A célok jól megfogalmazottak, melyből optimista jövőkép rajzolódik ki.

A diagnosztika szintjén a mikrobiális kórokozók, a baktériumok gyógyszerérzékenységének kimutatása, a molekuláris alapú rákosztályozás kifejlesztése, az egygénese betegségek diagnózisa, a gyakori, komplex betegségek molekuláris okainak feltárása és az individualitás molekuláris azonosítása a cél. A genetikai különбözőség, diverzitás segítségével megmagyarázhatók bizonyos komplex betegségekre való hajlamok genetikai alapjai, illetve az emberiség migrációjának története is megfejtethető. Információt kaphatunk a genetikai eltéréseinktől függő, egyedi gyógyszer-érzékenységbeli különbségeinkre, de egyéni képességeinkre is.

A gyógyítás területén a tegnap még sci-fibe illő lehetőségek széles és egyre bővülő választéka tárul fel. Az öröklődő

és fertőző, valamint a rákos betegségek oki gyógyítására adott a génterápia, a sejttérápia lehetősége. A gyógyszerfejlesztés új stratégiája van kibontakozóban, a farmakogenomikai megközelítés az érdeklődés középpontjába került. Míg a ma forgalomban lévő összes gyógyszernek csak mintegy 500 célpontja ismert, a genomika újabb, akár több ezer molekuláris célpontot kínál. Megteremthetővé vált az egyén genetikai mintázatára szabott gyógyítás alapja.

A gyógyszerpiacon már érezteti hatását a genomikai forradalom. Számos hatékony gyógyszer molekuláris kóroki alapon került kifejlesztésre. Új típusú gyógyszerek jelentek meg: terápiás hatású rekombináns fehérjék, monoklonális ellenanyagok vagy nukleinsav-alapú orvosi készítmények. Ma már minden negyedik új, piacra kerülő molekula ilyen természetű. A genomikai alapkutatási eredmények halmaza a klinikusok figyelmét is felkeltette, és egyre nagyobb várakozással fordulnak a közvetlen klinikai alkalmazások felé. Eddig ezek az elvárások jórészt eltúlzottak voltak, mert azt mondhatjuk, hogy a genomika új eredményeiből a klinikum ez idáig viszonylag keveset profitált.

Ez a kis könyv a fenti elvek alapján, Venetianer Pál *Az emberi genom* című könyve folytatásaként ad választ a következő kérdésekre:

- Mi a fenomika, és milyen jelentősége lehet az azonosított, gyakori betegségekre hajlamosító genetikai változatok értelmezésében?
- Hogyan szabályozza táplálkozásunk a génkifejeződést és a betegség hajlamot?
- Mik az összeitek, és milyen felhasználási lehetőségeik vannak a betegségek gyógyításában?
- Hogy változtatja meg a bennünk élő mikrovilág a betegség hajlamunkat?
- Mi a hálózati medicina, és mi a jelentősége a gyógyszerfejlesztésben?
- Milyen genetikai alapon fejlesztett vakcinákkal küzdhetünk az új típusú fertőzések ellen?

- Hogyan befolyásolja a méhen belüli fejlődés a későbbi betegség hajlamunkat?
- Milyen genetikai módszerekkel biztosíthatjuk egészségesebb utódok születését?
- Hogyan alkalmazhatjuk saját genetikai adataink megismerését az életminőség javításában?
- Van-e az őseink földrajzi eredetével összefüggő betegség hajlamunk?

A klinikai orvoslás konzervatív, nagyrészt tapasztalati bizonyítékokon alapuló szakma. Az évszázadok során az emberi élet tisztelétéből fakadóan csak a klinikai tapasztalat többszörös kontrollján átesett gyógyító eljárások kerültek alkalmazásra. Ugyanakkor a mindenkori tudományos újdonságok ismerete, alkalmazásaik mielőbbi bevezetése is a klinikusok feladata, amivel akaratlanul ellentmondásba kerülnek a szakma óvatos, konzervatív gyakorlatával, és időnként (napjainkban egyre gyakrabban) a gyógyulási csodákra váró betegcsoportokkal és az eseményeket szenzációhajhász módon gyorsítani akaró bulvár médiával. Könyvünk ezért inkább figyelemfelkeltő, mint a genomikaalapú orvoslás összefoglalása. Utóbbi azért sem lehet, mert egy valóban új, helyenként kiforratlan, de a klinikum számára már most látható lehetőségeket hordozó megközelítésről van szó, amelynek valóban forradalmi következményei lehetnek a gyógyításban és a betegségmegelőzésben.

Szeged, 2014. január

GENETIKA, BETEGSÉGEK, ORVOSOK

A DNS STRUKTURÁLIS SZERVEZŐDÉSE, AZ EMBERI KARIOTÍPUS

Az emberi testben körülbelül száztrillió (millió millió) sejt van. Az emberi DNS a sejtek mitotikus sejtosztódási fázisában 22 pár homológ autoszómába és 2 ivari kromoszómába (XX a nőkben, XY a férfiakban) pakolódik – ez jelenti a diploid humán genomot. Ennek a diploid genomnak az egyik felét az anyától, a másikat az apától örököljük, ezért az ivari kromoszómákon lévő gének kivételével az összes testi sejtünkben minden génből két példány, két homológ kópia található. A 23 pár kromoszóma vagy kariotípus hordozza a minden egyes emberi sejtben jelen lévő, mintegy 2 méter hosszú DNS-fonalat, amely meghatározza a sejtek alapműködéséhez, speciális funkcióihoz és az organizmus legtágabb értelemben vett külső megjelenéséhez (*fenotípusához*) elengedhetetlen genetikai komponenseket, a *genotípust*. A fenotípust és a genotípust először Wilhelm Johannsen dán növényélettanász és genetikus határozta meg 1909-ben. Ezek szerint egy egyén genotípusa a genetikai anyagának valamennyi összetevőjére, a fenotípusa pedig az egyén külső megjelenésére, a legapróbb, mérhető jellegzetességeire, így bármilyen morfológiai, fejlődési, biokémiai vagy élettani jellegzetességére, az egyén viselkedési mintázatára vonatkozik.

Minden kromoszómapár (homológ) egyik tagját az egyik szülőtől, a másikat a másik szülőtől örököljük. Az emberi kromoszómákban a DNS számos fehérjével alkot komplexet, és ily módon kromatinná alakul, amely a sejtciklus két osztódása között, az interfázisban van jelen. A kromatinban a DNS-fehérje kölcsönhatás nem véletlenszerű, hanem meglehetősen szabályozott. Ennek következtében a hiszton-fehérjék és a nemhiszton-fehérjék kapcsolódása révén egy magasabb rendű szerkezet jön létre. Amint a sejt a sejtosztódási ciklus profázisába jut, a kromatin kromoszómákká

szerveződik, és ez folytatódik a mitózis további fázisaiban, ahol kialakul a mitotikus kromoszómák mikroszkóppal jól látható és elkülöníthető, magasan szervezett ultrastruktúrája. A kromatinszerkezet meghatározza az ott elhelyezkedő gének kifejeződésének szabályait, és megvédi a DNS-t az emésztő nukleáz enzimekkel szemben. A kromatin magasabb rendű szerveződése a sejtek osztódási ciklusa során dinamikus kondenzáció/dekondenzáció fázisokon megy át. A kromoszómák *centromérja* (a kromoszóma szerkezetében látható befűződés) körüli és a kromoszómák genetikailag inaktív szakaszain található, rendkívül szorosan összepakolt szerkezetét heterokromatinnak nevezik, amely genetikailag inert, azaz nem tartalmaz géneket, következésképpen nem történik róla RNS-átíródás. Az átíródásra kerülő aktív részeket, amelyek sokkal kevésbé kondenzáltak, és a kromoszómák egyéb régióiban találhatóak, eukromatinnak hívják.

MUTÁCIÓK, AZ ÉLET MEGRONTÓI (VAGY MÉGSEM?)

Az emberi genetikai komponensű betegségek meghatározó alapja a különböző sejtekben kialakuló mutációk rögzülése és átöröklése. A DNS-ben változásokat generáló behatások száma és sokfélesége rendkívüli. Általában a környezeti hatásokra gondolunk először, de a normális sejtműködés során is olyan folyamatok játszódnak le, amelyek következményei az előbbieknél nagyságrendekkel fontosabbak. A hatás eredetétől függetlenül az eredmény tartósan öröklődő DNS-elváltozás, mutáció lehet.

A mutációknak különböző következményei lehetnek attól függően, hogy az ivarsejtekben vagy a testi sejtekben alakulnak-e ki. Míg az előbbieken a kialakult mutációk következményei a következő generációkban mutatkoznak meg, és az utódok valamennyi sejtjét érintik, addig az utóbbiak csak az egyén bizonyos szöveti sejtjeiben okoznak következményeket, amelyek súlyosak, esetleg halálosak is lehetnek, mint azt a rákos megbetegedések tipikus eseteiben is láthatjuk.

A következményeket tekintve maga a mutáció folyamata véletlenszerű, mint a kockadobás, valamennyi variáció bekövetkezhet, és a természetes szelekción múlik, hogy melyik forma tud a környezethez leginkább alkalmazkodni. Legalábbis ez a neodarwiniánus nézet. A mutációk sem jók, sem rosszak, a mutánsok egyszerűen csak eltérnek a populáció többségétől. A populációk evolúciós történetében viszont kifejezetten hasznosak, mert ezek az evolúció motorjai.

A mutációk közül azok, amelyek nem közömbösek, a sejtműködés szempontjából általában károsak. A diploid szervezetekben szerencsére a legtöbb mutáció recesszív (mint a Mendel által a borsóban tanulmányozott variációk), azaz csak az egyik homológ génben fordul elő. A mutációt szenvedett gén működésképtelen lesz ugyan, ám az ép kópia az ilyen heterozigóta sejtekben normálisan működik. A hatásuk ezért megváltozott fenotípusként csak akkor jelentkezik, ha az adott gén mindkét kópiáját (allélját) érinti, azaz homozigóta formában vannak jelen. A domináns mutációk estében viszont egyetlen génkópia megváltozása is fenotípus-változást okoz. Jellegzetes fenotipikus hatásuk miatt ezért ezeket nagyobb gyakorisággal detektálják a populációkban, mint a recesszív mutációkat.

A mutációk polimorfizmusokat eredményeznek, vagyis olyan alternatív DNS-szekvencia-variánsokat, amelyek komoly klinikai genetikai jelentőséggel bírhatnak, ugyanis bizonyos kromoszomális pozíciókban öröklődve speciális betegséghajlamhoz köthetők, vagy az emberi populációk rokonsági viszonyainak meghatározásában játszhatnak szerepet.

Érdekes módon a domináns tulajdonságok nem nyilvánulnak meg törvényszerűen, sőt ez a leggyakoribb. Azt az esetet, amikor egy domináns állapot nem manifesztálódik, úgy nevezzük, hogy a jellegzetesség nem penetráns. A penetrancia az a valószínűség, amellyel az egyén a meglévő genotípus alapján a jellegzetességet kifejezi. Ily módon tehát, ha egy domináns karakter minden heterozigótában

is látható, akkor a tulajdonságnak 100%-os a penetranciája, ha pedig csak a heterozigóták 51%-ában, akkor 51%. A penetranciát számos tényező, így a genetikai háttér – vagyis a genom „többi része”, amelyről esetleg alig van információnk – és a környezeti hatások is befolyásolják. A penetrancia szerepe különösen a későbbi életkorban megnyilvánuló betegségeknél fontos. A domináns öröklődésű betegségeknél gyakran befolyásoló tényező a különböző expresszivitás, vagyis a génkifejeződés mértéke. Ez azon alapul, hogy a mutáció által előidézett fenotípus nagymértékben függ attól a genetikai háttértől, amelyben a mutáció kialakul.

GENETIKAI BETEGSÉGGKATEGÓRIÁK, GENOTÍPUS, FENOTÍPUS

Az OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) katalógus 2014. január 1-jén 22 150 genetikai eredetű kórképet regisztrált. A genetikai betegségeket a következő főbb kategóriákba sorolhatjuk:

1. Kromoszomális rendellenességek: egy vagy néhány kromoszóma számbeli vagy szerkezeti eltéréssel.
2. A mendeli öröklődésű monogén betegségek, amelyeket egyetlen génben bekövetkező, öröklődő DNS-variáns, -mutáció jellemez.
3. A klasszikus mendeli öröklődésmentet nem követő mitokondriális betegségek. Itt az öröklődésment azért rendellenes, mert a mitokondriális DNS jórészt az anyától öröklődik.
4. Többfaktorú, komplex betegségek, amelyek többféle gén és környezeti tényező kölcsönhatásaként jelennek meg.
5. A genetikai betegségek nem klasszikus, heterogén csoportja, amely a genom metilációs mintázatának, az ún. imprinting zavarainak bizonyos nukleinsavbázis-tripletek ismétlődési rendellenességének vagy különböző mozaicizmusoknak a következményeként alakul ki.

Öt alapvető „mendeli öröklődési mintázat” különíthető el. Megkülönböztetünk autoszomális domináns, autoszomális recesszív, továbbá – nemhez kötött – X-kromoszómához kötött recesszív, X-kromoszómához kötött domináns, valamint Y-kromoszómához kötött öröklődést. Tudomásul kell venni azonban, hogy a genetikában dogmaként elfogadott „egy gén – egy enzim” paradigma az orvosi genetikában nem jelenti az „egy gén – egy szindróma (vagyis a betegségekre jellemző tünetek összessége)” azonosságot. Az orvosi genetika célja annak kiderítése, hogy milyen okai vannak az emberi betegséghajlamnak és halálózásnak. Ahhoz, hogy ezt megérthessük, a genotípus–fenotípus kölcsönhatásokat kell tanulmányozni.

A genotípus és a fenotípus közötti összefüggéseket a genotípus–fenotípus térkép alapján érthetjük meg. A genotípus stabil, a fenotípus dinamikus; az azonos genotípus különböző fenotípusos formában jelentkezhet, gondoljunk csak arra, ahogy ugyanazzal a genotípussal egy rovarpetéből hernyó, báb, lepke alakul. A fenotípus még az ugyanabban a génben bekövetkező mutáció esetében is eltérő lehet, mint ahogy azt a cisztás fibrózisnál is megfigyelhetjük, ahol a CFTR gén mutációja eddig megfejthetetlen okokból ismétlődő hörghurutot, ismétlődő, végül halálos tüdőgyuladást, hasnyálmirigy-funkciózavart vagy férfisterilitást okozhat. Amikor az egyetlen génben bekövetkező mutáció a fenotípusok széles skáláját eredményezi, az a pleiotrópia; azok a gének, amelyek látszólag nem összefüggő fenotípust befolyásolnak, a pleiotróp gének. A legtöbb példában említett pleiotróp gén emberben a fenilketonuria (PKU) patogenezisében szereplő fenilalanin-hidroxiláz, amelynek mutációja szellemi visszamaradottságot, ekcémát, pigmentálási zavarokat okozhat.

Néhány mutáció kodomináns, ahol a heterozigóták a homozigótáktól és a mutációt nem hordozóktól is eltérő fenotípusúak.

Egy populáció egyedei részben azért mutatnak különböző fenotípust, mert különböző genotípusúak, részben

pedig, mert különböző környezeti hatások érik őket. Az egy genotípushoz tartozó egyedek a különböző környezeti hatások miatt más-más fenotípusúak lehetnek, így egyikük fenotípusa sem jellemzi közvetlenül a genotípust. Egy egyed fenotípusát felfoghatjuk úgy, mint a genotípusának megfelelő genetikai érték és a környezeti eltérés összegét. A genetikai variancia aránya a teljes fenotípusos varianciában a heritabilitás, az örökletesség, amely megadja, hogy a megfigyelhető fenotípusos variabilitás hányad része köszönhető a genetikai varianciának. Az örökletesség nem összekeverendő az öröklődéssel, ami lehet autoszomális, domináns, recesszív stb. A heritabilitás becslése embernél ikervizsgálatokkal kezdődött. Megfigyelték, hogy azokban az egyetétjű ikrekben, akiket valami okból külön neveltek, bizonyos sajátságok azonosak maradtak, ami az adott sajátosság kialakításában részt vevő erőteljes genetikai komponensről tanúskodik. Ha a tulajdonság az ikerpár mindkét tagjában jelen volt, konkordanciáról, ha csak az egyikben, akkor diszkordanciáról beszélünk. Ha a tulajdonság kizárólag genetikailag meghatározott, akkor az egyetétjű ikrekben 100% a konkordanciaráta, ám ez a kétetétjű ikrekben sokkal alacsonyabb. Ha egy jelleg több gén által meghatározott, akkor a konkordancia mértéke az egyetétjű ikrekben magasabb, mint a kétetétjűekben, de általában nem éri el a 100%-ot, mivel a tökéletesen azonos környezeti hatások még ilyenkor sem érvényesülnek. Ha a jellegzetesség kizárólag környezeti hatásra alakult ki, akkor a konkordancia mértéke mind az egyetétjű, mind a kétetétjű ikreknél azonos.

FENOMIKA

Az egyetlen gén öröklődő megváltozásából, mutációjából eredő genetikai betegségek ritkák, a születéskori előfordulási gyakoriságuk kisebb, mint 1:2000. Ezek a monogénes betegségek csak a populáció 7–8%-át érintik, azonban a lejártszódó kórfolyamatok megértése orvosi szempontból rendkívül fontos, hiszen a tanulmányozásuk során számos

olyan általánosítható törvényszerűsége derülhet fény, amelyeket a gyakran előforduló, komplex betegségek megismerésében is hasznosítani lehet. A molekuláris biológiai vizsgálatokat a klinikai gyakorlatban elsősorban a monogénis genetikai betegségek születés előtti és posztnatális diagnózisában, a heterozigóta hordozók kimutatásában és a genetikai komponensű komplex betegségek hajlamosító gényjeinek azonosításában alkalmazzák.

A monogénis betegségek esetében egyszerű a diagnózis, hiszen ezekben az esetekben könnyen igazolható a családi halmozódás ténye, a betegség fenotípusa leírt, a molekuláris genetikai diagnózis pedig segít abban, hogy megadjuk a mutáció pontos helyét.

A molekuláris genetikai vizsgálómódszerek fejlődésének köszönhetően ismerünk számos gyakran előforduló betegségre hajlamosító genetikai variánst, és szinte naponta jelennek meg teljes genomot összehasonlító vizsgálatok, amelyek a különböző gyakori betegségekre hajlamosító újabb DNS-variációkat írják le. Míg a genomra vonatkozó információink majdnem tökéletesek, addig a genetikai variációk által meghatározott megjelenési mintázatok, a fenotípus ismerete minimális. A biológus fenotípuson egy adott organizmus megfigyelhető jellegzetességeit érti, az orvos a fenotípus kifejezést gyakran a normális morfológiától, fiziológiától, viselkedéstől eltérő megjelenésre használja. A probléma ott van, hogy a klinikumban ma is betegségcsoportokat (pl. időskori elbutulás, cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegség) diagnosztizálnak, hagyományos laboratóriumi leletek alapján. Az eddig már azonosított genetikai hajlamot nem tudják a gyakorlatba beépíteni, nem is tesz hozzá sokat a diagnózishoz.

Az eredmények klinikai hasznosítása felé kiutat jelenthetne egy nagy teljesítményű, standardizálható, komputerizálható fenotípus-adatbázis megteremtése, amelynek segítségével lehetőség nyílna a komplex betegségek alcsoportjainak megalkotására fenotípusos és a nekik megfelelő genotípusos variánsok összekapcsolásával.

Megállapíthatjuk, hogy a nagy áteresztőképességű szekvenálás, a genomika korszaka megköveteli a nagy áteresztőképességű fenotipizálási módszereket, a fenomikai vizsgálatokat. Ahhoz, hogy megértsük, hogy komplex betegség esetén a genetikai variáció milyen fenotípusos megjelenést okoz, olyan matematikai megjelenítésre van szükségünk, amely az egyedi sejttől a szöveteken, szerveken át, a teljes organizmus szintjéig terjed. A fenomikai megjelenítésnek különböző időskálákat kell magába foglalnia. A következő célokat kell elérjük: robusztus, nagy áteresztőképességű fenotipizálási technikákat kell kifejleszteni ismert genotípusú modellrendszereken keresztül, kombinálni kell a fenotípusos megjelenést a genotípussal, le kell vonni a populáció változatosságára vonatkozó következtetéseket, és végül olyan analitikai megközelítéseket kell alkalmazni, amelyek a genotípusos, fenotípusos adatokat fel tudják használni arra, hogy további tesztelésre alkalmas hipotézisek szülessenek. Nem azért kezdtük a genomot tanulmányozni, mert törődtünk volna a genotípussal. Azért tettük, mert a fenotípusból indultunk ki, az emberek egészségéből és jólétéből, a földi élet változatosságából. Elérkezett az ideje annak, hogy a fenotípus vizsgálatát legalább annyira komolyan vegyük, mint a genotípusét. Meg kell számolnunk, azonosítanunk kell, és meg is kell mérnünk még a hajszálainkat is a fejünk tetején, méghozzá olyan alaposan, hogy meghatározhassuk, melyiknek van valódi jelentősége a betegségek kialakításában.

AZ EMBERISÉGET LEGJOBBAN FENYEGETŐ KOMPLEX BETEGSÉGEK GENETIKAI HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐI ÉS MEGISMERÉSÜK KIHÍVÁSAI

Az orvosi gyakorlat hatékonysága a betegségek felismerésének, osztályozásának és kezelésének mértékétől függ. A folyamat alapja a korrekt diagnózis. A komplex betegségek hajlamosító genetikai variációinak azonosítása csak az első lépcsőfok a további feladatok felé.

A legtöbb gyakori betegség, például a cukorbetegség, az asztma, a magas vérnyomás, a szív- és érrendszeri betegségek, a pszichiátriai kórképek kórereditében genetikai komponens is szerepel. Ez azt is jelenti, hogy az emberiség kb. 60–65%-a részben genetikai eredetű betegségben hal meg. Az egyetlen hibás gén alapján kialakuló monogén betegségek esetén használatos „veleszületett metabolizmus hibái” paradigma ezekre a betegségekre nem alkalmazható. Itt a betegség kialakulása a környezet és a génműködés szerencsétlen kölcsönhatásának eredménye.

A komplex betegségek esetén a mendeli öröklésmentet sem látjuk. A legtöbb ilyen betegség kialakulásának van ugyan genetikai alapja, de a betegségekre való hajlam nem a mendeli törvények szerint szegregál. A rendellenességek ehelyett számos független, általában alacsony penetranciájú, hajlamosító lókuszt összegződő hatására alakulnak ki. Ezek közül azonban egyik sem szükséges és elégséges a betegség kialakulásához.

OLIGOGÉNES ÉS POLIGÉNES ELMÉLETEK

A századfordulón, amikor a mendeli törvények újrafelfedezése megtörtént, a genetikában két irányzat alakult ki. Bateson és követői, a mendeliánusok helytelenül, egyetlen hibás gén öröklődési szabályait próbálták a komplex betegségekre is alkalmazni. Ezzel szemben a galtoniánusok (Galton tanításának követői) szerint az öröklődés szabályai leírhatók statisztikai alapon, és az emberi tulajdonságok komplexitása mennyiségi alapon jellemezhető. A mendeliánusoknak igazuk volt abban, hogy a mendeli „elemek”, amelyeket 1909-ben neveztek először géneknek, pontosan meghatározzák az öröklődés folyamatát, de tévedtek abban, hogy a komplex tulajdonságok egyetlen génnel meghatározhatók. A galtoniánusok hibáztak a mendeli öröklődés törvényeinek figyelmen kívül hagyásában, de abban igazuk volt, hogy egyetlen gén nem határozhatja meg a komplex tulajdonságokat.

A komplex betegségek genetikai meghatározottságára két koncepció létezik. Az oligogénés elmélet szerint egy tulajdonságot vagy bélyeget viszonylag kisszámú, egymással együtt ható gén határoz meg, amelyek a fenotípusra különböző mértékben hatnak. Ez a modell nem zárja ki a fő hajlamosító, a többi lókuszt kifejeződését is befolyásoló domináns gén hatását. A jelenség episztázisként ismert. Az episztázishatás kétféle lehet: antagonisztikus vagy kooperatív/komplementer – amikor egy génpár elfedi vagy felnagyítja más gének hatását. Az a gén, amelynek homozigóta recesszív allélja csökkenti a másik lókuszt alléljainak működését, episztatikus; a hatást elszenvedő másik lókuszt alléljai hiposztatikus állapotban vannak.

A Fisher teóriáján alapuló poligénés modell szerint a betegségek kialakulásában egyszerre nagyszámú genetikai hajlamosító allél és környezeti hatás vesz részt, additív módon. Fisher szerint a gének a Mendel által leírt módon öröklődnek, de ha több gén határoz meg egyetlen tulajdonságot, akkor kvantitatív megoszlás várható. A hajlamosító génvariánsok a populációban polimorfizmust, sokalakúságot mutatnak, és néha ez a polimorfizmus jellemző a különböző populációkra. Minél több variáns felel egy genetikai jellegzetesség kialakításáért, annál inkább eltűnik a genotípus és az általa okozott fenotípus összefüggése. Ezért egy fenotípus összvarianciája a környezeti és genetikai varianciák összege. A részt vevő lókuszok számának növekedésével a fenotípus megoszlása Gauss-görbe jellegű. A görbét két specifikum jellemzi, az átlag és a standard deviáció, vagyis az átlagtól való eltérés, a variancia. Az egymástól független okok miatt kialakult varianciák összeadódnak. Egyes emberi tulajdonságok a populációkban folyamatos eloszlásúak, mint például a testmagasság. Ha nagyszámú ember testmagasság-megoszlását ábrázoljuk, harang alakú görbét kapunk. A görbe alakja jellemezhető az átlaggal és a standard deviációval. A testmagasság ezért folytonos fenotípus, mennyiségi jelleg. Bateson szerint nagyszámú mendeli faktor segítségével el lehet számolni a megfigyelt

mintázatokkal. Azokat a genetikai lókuszokat, amelyek ezek kialakításában részt vesznek, összefoglalóan QTL-nek hívjuk az angol quantitative trait loci (a mennyiségi jellegű genetikai lókuszok) rövidítéseként.

DICHOTÓM JELLEMZŐK

A legtöbb poligenikus, több gén által meghatározott bélyeg, mint a testmagasság, a fizikai erő vagy az IQ orvosi genetikai szempontból érdektelen. Ezek fontos evolúciós bélyegek, de folyamatos, mennyiségi, kvantitatív bélyegként mindenkinél különböző mértékben vannak jelen. A nem mendeli vizsgálatokhoz dichotóm jellemzők szükségesek. Falconer érdeme, hogy kiterjesztette a poligenikus modellt a jellegzetesen kvantitatív bélyegekről a dichotóm, nem folytonos jellegzetességekre. A dichotómia azt jelenti, hogy egy jellegzetesség az egyénben jelen van-e vagy hiányzik, azaz az egyén betegségtüneteket mutat-e vagy sem. Mindez egy folyamatosan változó betegség hajlam feltételezésével vált lehetségessé, amelynél a betegség egy küszöbérték fölött manifesztálódik, alatta pedig nem. A küszöbérték a multifaktoriális betegség genetikai egyensúlyi pontjaként képzelhető el: ha a hajlamosító tényezők többsége rossz irányba változtatja meg az egyensúlyt, kialakul a betegség, ha a genetikai védőhatások érvényesülnek, akkor pedig nem. A betegségben érintettek a hajlamosító gének szerencsétlen kombinációját örökölték. Közvetlen rokonaikban szintén jelen vannak ezek a gének, a populáció többi tagjához képest megnövekedett hajlamot okozva.

A poligén küszöbértékbélyegek családi halmozódást mutatnak. Azokban a szülőknél, akik családjában halmozottan fordulnak elő beteg utódok, a betegség hajlam magasabb, mint azoknál, akiknél az egészségesek mellett csak egyetlen beteg utód fordul elő. A rendellenesség kialakulásának valószínűsége a beteg utódok számának növekedésével nő. Egy családban minél több a beteg az első fokú rokonok között, annál nagyobb a genetikai terheltség, a kóros gének

magasabb aránya a családi génállományban növeli az ismétlődési kockázatot (ez a tény a rokonházasságok esetén súlyos egészségügyi problémát jelent). A tünetek súlyossága azonban nem befolyásolja az előfordulási kockázatot.

Számos, feltételezhetően küszöbérték-rendellenesség nemhez kötött eltérő gyakoriságot mutat. Egyesek gyakoribbak a nők (pl. a veleszületett csípőficam, a reumás sokízületi gyulladás stb.), mások pedig a férfiak körében (dongaláb, fekélybetegség stb). Ennek magyarázata a két nem eltérő küszöbértékeiben keresendő. Ezért, ha egy rendellenesség gyakoribb a fiúknál, mint a lányoknál, a lányok esetén a rizikó-küszöbérték magasabb. A lányok rokonainál azonban magasabb az ismétlődés gyakorisága, mint a fiúk rokonainál, jóllehet a fiúk esetén gyakoribb a rendellenesség. Az egyetlen probléma az elméletileg nagyon megnyerő hajlamküszöbérték-moddell, hogy érvényessége ténylegesen, kísérletesen nem bizonyítható.

A KOMPLEX BETEGSÉGEK GENETIKAI VIZSGÁLATA

A genetika fejlődése következtében felhalmozott tudás átvitele a gyakorlati betegségmegelőzésbe és egészségmegőrzésbe még nem valósult meg. A humángenetika terén szerzett ismeretek effektív és etikus népegészségügyi felhasználásához az egészség megőrzése, a betegségek megelőzése és az egyénre szabott megelőző orvoslás érdekében a következő szempontokat szükséges figyelembe venni:

- a genetikával kapcsolatos egészségpolitikai és gyakorlati kérdéseknél a legkiválóbb tudományos eredményeket kell alapul venni;
- a döntéseknél a jelenlegi és a jövő generációinak az egészségét és életminőségét kell szem előtt tartani;
- tiszteletben kell tartani az egyén választási lehetőségét a lehetséges genetikai tesztek és szolgáltatások között;
- a lehetséges genetikai teszteket és szolgáltatásokat, beleértve a genetikai tanácsadást is, mindenki számára hozzáférhetővé kell tenni;

- tudomásul kell venni az emberek közötti különbségeket és az egyének egyediségét;
- tiszteletben kell tartani az egyének emberi jogait és az ezzel járó kötelezettségeket.

Míg a kvantitatív genetika hívei korábban úgy gondolták, hogy a komplex tulajdonságokat annyiféle igen kis egyedi hatást kifejtő gén határozza meg, hogy azonosításuk lehetetlen, addig mára ismertté vált, hogy ezeket különböző befolyással bíró géncsoportok határozzák meg, amelyek közül azonosíthatóak a nagyobb hatásúak.

Az állatmodellek vezettek el olyan komplex betegségekben szerepet játszó, hajlamosító genetikai variációk egy részének azonosításához, mint például a cukorbetegség, a magas vérnyomás és egyes pszichiátriai rendellenességek. Humán vonatkozásban ugyanis nem vagy csak igen szerencsés esetekben alkalmazható a genetikában rutinszerűen használt nagycsaládok kapcsoltsági vizsgálata, amelynek segítségével azonosíthatóak lennének a betegségekben szerepet játszó kromoszomális régiók.

Ha a teoretikus modell alapján a gyakori betegséget hordozó egyének csoportjának genotípusát összehasonlítjuk az ugyanezt a betegséget nem hordozó egyének csoportjának genotípusával, akkor bizonyos genotípusok mindig kapcsolatba hozhatók azokkal az egyénnel, akik a betegségben szenvednek. A vizsgálatokban olyan, a DNS-szekvenciákban meglévő jellegzetes változatokat alkalmaznak, amelyek öröklődése a mendeli szabályoknak megfelelően nyomon követhető, és meglétük vagy hiányuk molekuláris genetikai módszerekkel bizonyítható.

Kétféle stratégia alapján lehet kiválasztani a vizsgálati személyeket. Az egyik esetben nagycsaládok vizsgálatában határozzák meg a beteg és egészséges családtagok betegséggel kapcsolatba hozható genetikai variánsainak öröklődését. Ez az eljárás kapcsoltsági analízisként ismert. A második esetben egészséges és beteg csoportokat választanak. Az utóbbit asszociációs vizsgálatként jegyzik. Míg az első esetben vi-

szonylag kevés nagycsalád vizsgálata elegendő, a második esetben az eredményességhez nagyszámú egyén vizsgálata szükséges. A kontrollcsoport megfelelő kiválasztása alapvető. A modern vizsgálatokban ún. metaanalízissel összegzik a különböző populációkon, különböző laboratóriumok által végzett, azonos betegségre vonatkozó genetikai adatokat.

A komplex betegségek analízisében különböző szintek alakultak ki. A klinikusok a betegségek tünetei alapján diagnosztizálják azokat, a molekuláris genetikusok sejtszinten jellemzik a géneket és termékeiket, a klinikai genetikusok családfa- és asszociációs vizsgálatokkal kromoszómákra térképezik a meghatározó géneket, köztük betegségekre hajlamosító genetikai kombinációkat keresnek, és végül a klinikusok a labordiagnózis alapján preventív tanácsot adnak az érintetteknek.

A 21. századi molekuláris genetikai vizsgálatok egyik hatékony módszere a DNS-chip (DNS-lapka) technológia, amely forradalmasította mind az alkalmazott, mind az alapkutatást és az orvosi diagnosztikát. Gyökeres változást hozott a bevezetése, amelyre 1996-tól került sor. A DNS-chipek a mikroelektronikában használatos fotolitográfiai módszerrel készített, a mikroelektronikában használatos chipnél alig nagyobb felületen elrendezett rövid DNS-szekvenciák, oligonukleotidok rendszere. Segítségükkel teljes genomok összehasonlítására, a genetikai betegségeket okozó mutációk pontos természetének megállapítására, a komplex betegségek patomechanizmusában szerepet játszó gének azonosítására, a karcinogenezis molekuláris alapjainak diagnosztizálására, egyazon sejt különböző génkifejeződési állapotainak összehasonlítására, egyes mikrobiális fertőzések fertőző ágenseinek kimutatására, a speciális DNS-szakszokhoz kötődő, a génműködés szabályozásában részt vevő proteinek és azok DNS-kötő helyeinek azonosítására nyílik mód, hogy csak néhányat említsünk a lehetséges alkalmazási területek közül. Az eljárással egyidejűleg óriási számú vizsgálat végezhető el, és az értékelés során a számítógép minden előnye (pl. a hálózati adatbázisok) kihasználható.

ASSZOCIÁCIÓS VIZSGÁLATOK TELJESGENOM- ÖSSZEHASONLÍTÁSSAL A HAPMAP PROGRAM ALAPJÁN

A HapMap program egyik célja az volt, hogy a „gyakori variáns – gyakori betegség” hipotézis szerint elősegítse a gyakran előforduló, egyetlen DNS-bázis-cserén (SNP) alapuló betegségek okozó genetikai variánsok azonosítását. A HapMap projekt eredményeként olyan teljesgenom-szintű adatbázis jött létre, amely eddig nem látott mélységű vizsgálatokat tett lehetővé a komplex betegségek kialakításában szereplő genetikai variációk asszociáción alapuló feltárására.

Az utóbbi néhány évben a komplex betegségek genetikai alapjainak megfogalmazásában két feltételezés vetődött; a „gyakori betegség – gyakori variáns” és a „gyakori betegség – ritka variáns” elképzelés. Az előbbi szerint a betegségeket sok, alacsony penetranciájú variáns, az utóbbi szerint inkább kevés magas vagy közepes penetranciájú variáns okozza. A két tábor hívei közötti vita nem kizárólag akadémikus, minthogy az eltérő hipotézisek eltérő diagnosztikai stratégiát igényelnek a betegséghajlam genetikai variánsainak kimutatásában. Míg a gyakran előforduló variánsok azonosítására a teljesgenom-szintű asszociációs vizsgálat, a ritka variánsok meghatározására a betegek és kontrollok teljesgenom-szekvenálása a gyakorlat. A ritka SNP-variánsok valóban kimutathatók a komplex betegségek etiológiájában, ugyanakkor a szekvenálás sok génben és genomális régióban gyakori SNP-variánsokat is feltárt, de az allélheterogenitás-elképzelés szerint a régió ritka variánsai befolyásolják a gének és a régiók funkcióját. A ritkán előforduló SNP-variánsok mellett egyre nő a jelentősége a DNS-szerkezeti variánsok betegségek okozó szerepe felismerésének.

A nagy teljesítményű genotipizálási technológiák a HapMap adatbázissal kombinálva tették lehetővé a teljesgenom-szintű asszociációs vizsgálatokat (GWA: genome-wide association) a komplex betegségek gyakori hajlamosító SNP-variánsainak azonosítására. A GWA hatékonyabb a

kapcsoltsági vizsgálatnál, amely nem alkalmas a mérsékelt hatású variánsok kimutatására, vagy a jelölt gén stratégiaiánál, amely nem szisztematikus, valamint a betegségek kórfolyamatában szereplő biológiai hálózatok ismeretének hiányosságai következtében torz. A GWA-vizsgálatok a „gyakori betegség – gyakori variáns” hipotézisen alapulnak, mely szerint ezek a variánsok alacsony penetranciával ugyan, de lényegi hozzájárulást jelentenek a betegség hajlam kialakulásában. A hajlamosító allélvariánsok a populációk több mint 5%-ában jelen vannak. Ezek adatfüggő vizsgálatok, azaz nincs előzetes információ a vizsgált több ezer SNP génhez vagy szabályozó régióhoz való viszonyáról, ezért alkalmazásukkal eddig fel nem tárt, váratlan genetikai összefüggések is megismerhetők. A vizsgálatok egyszerre több tízezer beteg és kontroll egyidejű összehasonlítására alkalmasak. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy kis egyéni hatékonysági mértékük miatt a gyakori variánsok csak a betegségek öröklődésének kis hányadát magyarázzák meg. A komplex betegségek „hiányzó heritabilitás”-ának magyarázata intenzív kutatás tárgya, és minden bizonnyal számos tényező együtthatásának a következménye. Lehetőséges, hogy a kezdeti GWA-vizsgálatok nem voltak képesek kimutatni olyan variánsokat, amelyek nagy számban, de rendkívül kis mértékben vesznek részt a patogenezisben. A GWA-vizsgálatok az SNP-kre fókuszáltak, a szerkezeti variánsok szerepét részletesen nem vizsgálták. A génkörnyezet, illetve a gén–gén és episztatikus kölcsönhatások is hozzájárulhatnak a „hiányzó heritabilitás”-hoz.

Az utóbbi időszakban világossá vált a ritka variánsok fontos szerepe. Az új hipotézis szerint az alacsony frekvenciával előforduló polimorfizmusok részleges penetranciája, amely a gyakori variánsokhoz képest nagyobb, összeadódva vesz részt a gyakori betegségekre való hajlam kialakításában. A ritka variánsok kimutatása új generációs szekvenálással történik.

A ritka variánsok betegségkókozó szerepe szisztematikus tisztázásának két módja lehet. Az első a ritka variánsok

katalogizálása, ebben szerepel az 1000 Genom program, amely ezer egyén szekvenciavariációit határozza meg. Amikor ez elkészül, genotipizáló DNS-chipek segítségével nagy beteganyagon genotipizálást kell végezni. A másik stratégia szerint a betegek és a kontrollcsoport szekvenálása után a talált variánsokat a betegséggel való asszociációra tesztelik.

A GWA-vizsgálatok nagy ígérete az új betegségútvonalak azonosítása. Ebben a vonatkozásban a legnagyobb kihívás a betegségokozó rizikóallélok génfunkcióra kifejtett hatásának megfejtése. Az első lépés azon gén azonosítása, amely a kapcsolt SNP közelében van, és amelynek funkcióját a ritkán ismert oki mutáció befolyásolja. Ez a lépés azért kritikus, mert a kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanságot mutató, az SNP-t körülvevő régió gyakran több gént is hordoz. Azt is figyelembe kell venni, hogy a kóroki mutáció gyakran a mutáció helyétől távolabb fejt ki hatását.

Legalább háromféle stratégiával juthatunk el a kapcsolt SNP-től a kóroki génhez, illetve mutációhoz. Az első szerint az LD (linkage disequilibrium) régió szekvenálásával egy allél kóroki szerepe úgy bizonyítható, ha valamilyen funkciót megváltoztat, és a megváltoztatott funkció kíséretesen is bizonyítható. A GWA-vizsgálatok érdekes eredménye, hogy a legtöbb kapcsoltságot mutató SNP a kódoló régiókon kívül helyezkedik el, és a legtöbb kóroki mutáció szintén a kódoló régiókon kívül található. Valószínűsíthető, hogy sok kóroki mutáció a génkifejeződést és az mRNS-érést befolyásolja.

A második stratégia szerint az LD-régióban található jelelt gén újraszekvenálásával ritka fehérjekódoló mutációkat keresnek. Az alaphipotézis szerint az igazi kóroki gén számos rizikóallélt hordoz, és ezek közül legalább egy gyakori (és GWA-val kimutatható), míg a többi ritkán fordul elő. A hipotézis alapját a mendeli betegségek szolgáltatják, ahol a betegséget az egyetlen gén különböző helyein bekövetkezett mutáció okozza (genetikai heterogenitás).

A harmadik megközelítés kevésbé direkt, de rendkívül hatékony, különösen akkor, ha a betegség hajlamot számos

kapcsolt lókuszt okozza. A feltételezés szerint a betegség-hajlamot limitált számú biológiai útvonal okozza, és a kóroki gének ezekre az útvonalakra térképezhetők.

A GWA-vizsgálatok korlátja a hamis SNP-asszociációk nagy száma, a vizsgált populációk eltérő szerkezeti rétegződése, ami azt jelenti, hogy a populáció tagjai különböző ősi és földrajzi eredetűek, de korlátozó tényező az is, hogy a szerkezeti variánsok ezzel a módszerrel nem vizsgálhatók.

Ma már a GWA-vizsgálatoknak előírt szabályai vannak, ami a vizsgálat földrajzi helyétől és a vizsgált populációtól függetlenül elősegíti az ismételhetőséget, illetve az eredmények összehasonlíthatóságát.

AZ ASSZOCIÁCIÓS VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE AZ ORVOS ÉS A BETEG SZÁMÁRA

A 21. század orvostudományának egyik fontos felfedezése és célja a gének funkciójának megértése. Itt emlékeztetem az olvasót, hogy a gének nem azért vannak, hogy mindenféle betegséget okozzanak! A Humán Genom Program eredeti ígérete képessé tett volna bennünket az emberi betegségekben részt vevő gének azonosítására és a betegség-hajlam megállapítására. A szekvenciaadatok kizárólagos alkalmazásával azonban ebben a vonatkozásban mind a gének funkciójának megértésében, mind a betegség-hajlam megjósolásában nagyrészt sikertelenek vagyunk. Az emberi fenotípusadatok mérhető megjelenítése sokkal nagyobb feladatot jelent, mint a szekvenciaadatok gyűjtése. Két fő probléma adódik, az egyik az adatok részleges volta, a másik a komputerezálhatóság hiánya. Míg a homológ génekben keletkező mutációk fenotípusos megjelenése a különböző organizmusokban meglehetősen eltérő fenotípust ad, bebizonyosodott, hogy nagyon sok esetben, különösen a gerincesek között, a fenotípusok meglehetősen konzerváltak, bizonyítva, hogy azok az élettani útvonalak, amelyekben a mutációt szenvedett gének találhatók, maguk is konzerváltak.

A molekuláris genetikai diagnosztikában világszerte két trend érvényesül: a közvetlenül a betegágynál alkalmazható kitek felhasználása egy-egy betegség speciális mutációinak kimutatására vagy a betegségre hajlamosító allélok detektálására, illetve a nagy genetikai központokban használatos igen drága, de rendkívül gyors diagnózist lehetővé tevő szerkezetek alkalmazása.

A vizsgálatok eredményének értelmezésében azonban egységes elveknek kell érvényesülniük. Az egyik legfontosabb szempont az egyén adatainak és az orvostikai törvényeknek a helyénvaló alkalmazása. Ez olyan pont, amelynek megszegése nagyon súlyos, az orvos számára káros anyagi és erkölcsi következményekkel jár.

A másik fontos követelmény, hogy megértsük a különbséget a betegség kialakulásának jövendölése és a betegségre való hajlam között. Ez azért fontos számos gyakran előforduló variáns esetén, mert számos olyan egyénben, akiknél semmiféle hajlamosító genotípust nem tártak föl, mégis kialakul a betegség, környezeti vagy egyéb, eddig még nem ismert tényezők hatására. A környezeti és életstílus-tényezők a magas vérnyomás betegség vagy cukorbetegség esetén a genetikai faktorokhoz képest olyan jelentős hatásúak lehetnek, hogy a betegségek a hajlamosító allélok megléte vagy hiánya esetén is kialakulnak. Azoknak az egyéneknek az azonosítása tehát, akik az előző rizikócsoporthoz tartoznak, orvosi szempontból igen fontos. Egyetértés van abban, hogy a GWA-adatok a betegségetiológia nyitját jelenthetik, és segíthetnek a kezelési protokollok kiválasztásában, de jelenleg még messze vagyunk attól, hogy a betegségmegelőzésben vagy az egyértelmű terápiában felhasználhatók lennének.

A legnehezebb a genetikai vizsgálatok eredményének az értelmezése, kihámozni, hogy mit kezdjünk vele. Egyes esetekben a válasz egyszerű, és a lehetséges alternatívák is világosak: a páciens vagy hordozza a beteg allélt, vagy nem, ezért vagy kialakul nála a betegség, vagy nem, vagy van következménye az utódaira, vagy nincs. Sajnos az esetek

többségében csak lehetőségekről beszélhetünk, ahogy a komplex betegségek esetén láttuk. Ha a betegnek van egy betegsége hajlamosító domináns allélja, aminek ismertén alacsony a penetranciája, milyen tanácsot kapjon, és ki kapja: ő vagy a leszármazottai is? Egy nyilvánvaló álláspont szerint a genetikai információ az élet egyik legszemélyesebb vonatkozása, amit az egyénnek joga van csak saját magának megtartani. A munkáltatók néha ezt másképp látják. Senki nem vitatja, hogy egy monogénes betegség valóban befolyásolja a munkaképességet. Színtévesztő embert nem alkalmaznak pilótának vagy buszsofőrnek, és a többi ember biztonsága érdekében ez jól is van így. De mi történik, ha valakinek van egy rákra hajlamosító genetikai variációja, és épp egy atomreaktornál dolgozik? Mi ilyenkor az etikai álláspont? Természetesen a genetikai alapú diszkrimináció nem tolerálható, ugyanakkor meglévő genetikai betegség esetén bizonyos munkák végzését a munkáltatók nem engedhetik. De mi történik genetikai betegséghajlam esetén? És van itt egy másik súlyos probléma is. Mi mindnyájan mutánsok vagyunk, legalábbis mutánsallél-hordozók!

A modern technológiákkal természetesen meg lehet határozni a betegséghajlamot, de minthogy orvosilag megalapozott tanács nem adható, jelenleg az ilyen vizsgálatoknak nincs sok klinikai jelentőségük. Egészen más a helyzet a monogénes betegségekkel. A megelőzhető szenvedés nem lehet elérhető cél. Elég sokat szenvedett már az emberiség ezektől a genetikai betegségektől, elérkezett az idő, hogy megszabaduljon tőlük!

GENETIKA, TÁPLÁLKOZÁS, BETEGSÉG

NUTRIGENOMIKA

Az emberiség étkezési szokásait az évezredek során számos forradalmi változás alakította. A tűz felhasználása a táplálék elkészítésére, az állatok házasítása, a vadászó-gyűjtögető életmódról a pásztorkodásra történő áttérés, a növénytermesztés elterjedése és a tervezett mezőgazdasági termelés hatalmas populációrobbanást okozott. Az emberiség létszáma a 10 000 évvel ezelőtti 5 milliőről 2013-ra 7,2 milliárdra nőtt. Az emberi élettartam az utóbbi évszázadban évente két és fél hónappal hosszabbodott. A növekedés részben a modern táplálkozásnak tulajdonítható. A táplálkozás szerepének fontossága a betegségmegelőzésben és -kezelésben a néphagyományok szintjén régóta ismert, de tudományos értelmet csak az új molekuláris genetikai eszközök alkalmazásával kapott. Az a 18. századi mondás, hogy az vagy, amit megeszel, igazán most nyert értelmet. A genomszekvenálás forradalmian új módszerei lehetőséget adtak a táplálkozási genomika, a nutrigenomika megteremtésére. A nutrigenetikát, nutrigenomikát különböző módon definiálják. Vannak, akik kizárólag a táplálkozás és a genom/gének kölcsönhatásaként, mások az egészségmegőrzés, a betegségmegelőzés és a genom/genetika/táplálkozás összefüggéseként értelmezik. A nutrigenomikát olyan tudományterületként határozhatjuk meg, amely a táplálékok és a genomvariációk génkifejeződésre gyakorolt kölcsönhatásait vizsgálja. Nutrigenomikai értelemben a táplálékok olyan jelek, szignálok, amelyeket a sejt érzékelő rendszere felismer, és hatásukra megváltozik a génkifejeződés, valamint a fehérje- és a metabolittermelés. A nutrigenomika értelmezhető úgy is, mint a táplálékeredetű szignálok specifikus sejtekben, szövetekben és szervezetekben történő vizsgálata annak érdekében, hogy a szervezet egyensúlyát befolyásoló táplálkozási hatásokat megismerjük, valamint az étrenddel összefüggő betegségekben szereplő, genomszinten ható géneket azonosítsuk.

A nutrigenomika hihetetlen nagy elvárásokat generált közegészségügyi, valamint egyéni egészségügyi vonatkozásait tekintve. Megjósolható, hogy az elterjedésével lehetőség nyílik:

- a hatékonyabb, nutrigenomikai alapokon is nyugvó betegségmegelőzésre és gyógyításra;
- az egyéni genetikai mintázaton alapuló, személyre szabott táplálkozási ajánlásokra;
- a közegészségügyben az adott népesség számára optimális táplálék-, táplálékkiegészítő-bevitel, valamint a szükséges genetikai tesztek meghatározására;
- annak bizonyítására, hogy egy gyakori betegségre való genetikai hajlam következményei módosíthatók a megfelelő táplálkozással;
- azon egyének azonosítására, akik valamilyen táplálék elfogyasztásakor nemkívánatos mellékhatásokat mutatnak.

Tudomásul kell venni, hogy a táplálék nemcsak az étel genetikailag aktív vagy inaktív összetevőinek az összessége, hanem élvezeti forrás, amelynek személyes és kulturális összetevői vannak. Az étkezés minden közösségben szociális esemény, az ételt velünk megosztókkal való társadalmi viszonyunk megnyilvánulása, az emberi boldogság, teljességérzés kiteljesedésének segítője; az ételt elfogyasztók számára csak igen kevésbé egészségügyi tényező.

A táplálkozással előidézett betegséghajlam napjaink egyik legnagyobb egészségügyi veszélye. Az időskori cukorbetegség és a szív- és érrendszeri betegségek táplálkozással való összefüggése régóta ismert. Tudományos tények bizonyítják, hogy a táplálékkal bevitt növényi eredetű anyagok a DNS és a kromatin kémiai módosításával megváltoztatják a DNS sejten belüli genetikai kifejeződési képességét. Az is tény, hogy a rákos megbetegedésekben ezeknek az ún. epigenetikai hatásoknak a megváltozása kóroki szerepű. A genomika és a táplálkozási környezet összekapcsolása a betegségfolyamatok megértésében az alábbi öt elven alapul:

- a táplálékalkotók közvetlen vagy közvetett módon hatnak a genomra a génkifejeződés, illetve a kémiai szerkezet megváltoztatásával;
- a rossz táplálkozási szokások számos betegség esetén súlyos rizikófaktoroként szerepelnek;
- néhány, a táplálkozással szabályozott gén (és azok normális, gyakori variánsai) hajlamosító génként szerepet játszik a krónikus betegségek elindításában, fenntartásában, súlyosságának kialakításában;
- az a mérték, amellyel a táplálkozás befolyásolja az egészséges és beteg állapot közötti egyensúlyt, az egyén genetikai mintázatától függ;
- a táplálékigényen, a nutricionális állapoton és az egyén genetikai mintázatán alapuló diétás közbelépés felhasználható komplex betegségek megelőzésére, enyhítésére vagy a gyógyszeres kezelés hatékonyságának elősegítésére.

A nutrigenomika alkalmazásának potenciális veszélyei vannak. Ilyen a táplálkozás betegségmegelőző szerepének a félreértelmezése, amikor a krónikus poligénes betegségben szenvedők a táplálékot gyógyszernek tekintik, amikor a szükséges gyógyszeres kezelés helyett étrendet választanak, és nem tartják be az orvosi tanácsokat. A nutrigenomikai ajánlások teljesítése csak akkor várható, ha mindenki számára biztosított a táplálék. Ez komoly szociális és társadalmi felelősség. Ha biztosított a megfelelő táplálék, és az egyén képes is hozzájutni, ugyanolyan fontos a nutrigenomikai szolgáltatások széles körű társadalmi hozzáféréseinek biztosítása.

A fenti két tényező megléte esetén is kérdéses, hogy az egyén igénybe veszi-e a nutrigenomikai teszteket, amennyiben nincs biztosítva az ezeken alapuló társadalmi megkülönböztetés, stigmatizáció lehetőségének kizárása.

NUTRIGENETIKA, FENILKETONURIA

A nutrigenomikától szűkebb terület a táplálkozási genetika, vagyis nutrigenetika, amely a genetikai variációkkal meghatározott, egyéni táplálkozási válaszokat határozza meg.

A fenilketonuria volt az első olyan betegség, amelyben a táplálék és egy gén kölcsönhatását megfejtették. Egyetlen nutrien, a nélkülözhetetlen fenilalanin aminosav diétás csökkentésével a betegség ellenőrzés alatt tartható.

A második világháború előtt majdnem minden magyar faluban fenilketonuriás volt a falu bolondja. A harmincas években írták le az emelkedett fenilalaninszintet mint alapvető okot bizonyos gyengeelméjűségek esetén, az ötvenes évektől alkalmaznak a kezelésére fenilalanin-mentes speciális diétát, és a hatvanas évektől áll rendelkezésünkre az a tömeges újszülöttkori szűrővizsgálat, ami a fejlett világban a betegség tüneteinek kialakulását megelőző diétás kezelés megkezdését, illetve az ilyen fenotípusú betegek számának drasztikus csökkenését eredményezte.

A fenilketonuria autoszomális, recesszív öröklődésű betegség, oka a fenilalanin-hidroxiláz génben bekövetkezett mutáció, aminek következtében a beteg képtelen a táplálék fenilalaninját tirozinná alakítani. A megemelkedett fenilalaninszint magas koncentrációban van jelen a vérben, és az agyban toxikus hatású. A vizelet magas koncentrációban tartalmaz fenilecetsavat, ami a betegnek jellegzetes egér-vizeletszagot kölcsönöz. A kezeltlen fenilketonuriások a progresszív intellektuális leépülés mellett ekcémások, autisták, aberráns viselkedésűek lesznek, fejlődési és pszichiátriai problémákat mutatnak, amelyek a beteg gyermek fejlődésével válnak nyilvánvalóvá. Intelligenciahányadosuk nem éri el az 50-et.

A fenilketonuria előfordulási gyakorisága földrajzi régióként eltérő, Európában minden tízezredik élve születésre jut egy eset. A betegség az északi országokban, Izlandon, Norvégiában, Írországból különösen gyakori, minden háromezredik újszülött érintett. Valószínű, hogy ez egy má-

sodlagos alapító hatása olyan viking családoknak, akik más okból különösen termékenyek lehettek. Egy másik izolált populáció, ahol a betegség gyakori, a jemeni zsidók köre, akiknél az előbb említett északi mutációktól független, a fenilalanin-hidroxiláz gén egy másik szakaszán kialakult mutáció jelenti a probléma okát. (Bár a vikingeket mindenki rendkívül harcos, agresszív népként ismeri, azért ők sem jutottak messzebb délkelet felé, mint Palesztina és Perzsia, ráadásul a jemeni zsidók minden genetikai bélyegük alapján az arabokkal mutatnak rokonságot, tehát mutációjuk nem viking eredetű).

Különösen fontos a fenilalanin-mentes diéta betartása a fenilketonuriás nők terhessége alatt, ellenkező esetben az újszülött fejlődési rendellenességekkel, mentális és fejlődési visszamaradottsággal születik. A kezeletlen betegek intelligenciahányadosa átlagosan nem éri el az ötvenet, szigorú diéta mellett viszont közel van az átlaghoz. Fontos szempont, hogy a fenilketonuriás anyák komplikáció nélkül szoptathatják a tünetileg nem fenilketonuriás, de heterozigóta, az egyik génkópiában jelen lévő mutációt hordozó újszülöttjüket, mivel az egyetlen nem mutáns, fenilalanin-hidroxiláz génkópia elegendő enzimet termel az anyatejben lévő fenilalanin tirozinná alakításához.

TÁPLÁLKOZÁS, EGÉSZSÉG, BETEGSÉG

A táplálékot energiává alakító egyéni metabolizmust genetikai, környezeti és nutricionális tényezők befolyásolják. A genetikai háttérű metabolikus zavarok betegségek okozó szerepe régóta ismert. Kutatók nemzetközi közössége mostanra megalkotta az ember metabolikus hálózatának virtuális „Google-térképét” (<http://humanmetabolism.org>), amely alkalmas a speciális metabolikus útvonalak betegségek okozó szerepének meghatározására.

A táplálkozás egészségre és betegségre kifejtett hatásait elsősorban a genomikai felfedezések tükrében érthetjük meg, de nem hagyhatjuk figyelmen kívül az egyéb „omikák”,

a proteomika, metabolomika, mikrobiomika területét sem. Például a bélflóra százezermilliárdos, több mint 400 fajhoz tartozó baktériumtömege intenzív metabolikus aktivitása miatt komoly hatást gyakorol az emberi gazdaszervezetre.

A komplex betegségekre hajlamosító genomvariációk kóroki szerepének értelmezéséhez hasonlóan számos zavaró tényező teszi bonyolulttá a táplálkozás génkifejeződésre kifejtett hatásának megértését. Körülbelül 40 nélkülözhetetlen tápanyagot ismerünk, több ezer ismert és ismeretlen biológiai hatású táplálék-alkotórész van, az emberi test 10^{13} sejtje és a gyomor- és bélrendszer mintegy 10^{14} baktériumának kölcsönhatásai csak részben ismertek; a különböző földrajzi régiókból származó embercsoportok olyan eltérő genomikai variációkat hordoznak, amelyek eltérő módon befolyásolják a metabolizmusukat, valamint a csoportokon belüli egyedi különbségek is jelentősek. Ezek részben a gazdasági, a kulturális és a genetikai koevolúció következtében alakultak ki, de az ízérzékelés egyedenként eltérő genetikája is hatást gyakorol a táplálékpreferenciára, illetve az ezzel összefüggő génkifejeződésre. A táplálék mennyisége is jelentősen befolyásolja a génkifejeződést, hiánya genetikai instabilitást, a fölösleg abnormális génexpressziót és ezzel összefüggő betegséghajlamot indukál.

Nem hagyható figyelmen kívül a táplálkozás epigenetikai hatása sem. Erre a legszemléletesebb példát az állatvilágban, az *aguti egérmodell*ben találhatjuk. Ennek az egérnek a szőrszínét az aguti gén metiláltsági állapota határozza meg. A normális, vad típusú gén ugyanis metiláltsági állapotától függően vagy fekete eumelanint, vagy sárga feomelanint termel. A barna aguti szín akkor jön létre, ha a feomelanin-termelés a fekete szőrfollikulusokban átmeneti módon történik. Ha a sárga színű terhes egeret folátban gazdag táplálékkal etették, az utódai fekete színűek lettek, mert a sárga szín az aguti gén alulmetilált állapotában jelenik csak meg. Emberben a túltáplálás DNS-metilációt megváltoztató hatását kis testsúllyal született újszülötteknél írták le először, amikor az inzulinrezisztencia megjelenését és a

génkifejeződés csökkenését mutatták ki már a túltáplálást követő ötödik napon.

Az emberi táplálkozás már a születés előtt megkezdődik, az anya terhesség alatti zsír-, folát-, fehérje- és teljes energiabevitale az utódok különböző szöveteiben jelentős génkifejeződésbeli változásokat indukál, aminek a későbbi életkorban betegség-hajlamosító szerepe lehet. A magzati szövetek specifikus CpG lokuszainak metilációja elhízási hajlamot okoz, a 2. típusú cukorbetegség kialakulásához vezet. A terhesség és a laktáció alatti anyai diéta hajlamosíthat a gyermeknél később kifejlődő allergiás kórképekre.

A későbbi betegség-hajlam szempontjából az is fontos, hogy az újszülöttet anyatejjel vagy mesterségesen táplálják. Az anyatej – speciális összetételénél fogva – egész életre kiható, jótékony hatást gyakorol az újszülöttre. Az anyatejben található több mint 200 oligoszacharid nem elsősorban táplálkozás-élettani hatása miatt fontos, hanem a rövid láncú oligoszacharidok elősegítik a bélflóra hasznos tagjainak a megtelepedését, többek között a *Bifidobacterium infantis*-ét, amely védő hatású a gyermekkori hasmenések egy részével szemben. Az anyatej befolyásolja az újszülött-bélhámsejtek génkifejeződési mintázatát is. A megváltozott transzkripciót mutató gének közül számos az ún. mestergén, amely más gének kifejeződését szabályozza.

Ismert, hogy az emberi agy fejlődése nem áll meg a születéssel, az anyatejben lévő két hosszú láncú zsírsav-molekula, a dokoza-hexaénsav és az arachidonsav jelentős szereppel bír a születés utáni idegsejt-differenciációban, és a 11. kromoszómán található zsírsav-deszaturáz 2 (FADS2) gén szabályozza e két fontos vegyület metabolizmusát. Egy WHO által kezdeményezett kutatás szerint – amelyben több mint 13 ezer gyermeket vizsgáltak hat éven keresztül – azok a gyermekek, akik anyatejes táplálásúak voltak, a későbbi életkorukban megnövekedett IQ-val rendelkeztek. Később megállapították, hogy ennek az az oka, hogy ők, az anyatejes táplálás mellett, a FADS2 gén egy speciális változatát hordozzák.

Az étrend, a genetika és betegség kapcsolati értelmezésére a kutatók számos megaprojektet indítottak. Ezek közül jelentős az InterAct program, amely több mint 12 ezer diabéteszes beteg életmódi és betegség-összefüggéseit vizsgálja; az EPIC program, amely több mint félmillió ember életstílusát, vértesztjeit és betegségekre hajlamosító DNS-mintázatát kapcsolja össze; az Interheart program pedig több mint tizenötezer szívinfarktuson átesett és kontrollegyenben a táplálkozási szokások és a szívroham közötti kapcsolatot analizálja.

KÖZVETLEN ÖSSZEFÜGGÉSEK

A táplálkozáskutatás a genomikával összekapcsolva meghatározta a táplálkozási igény egyéni vonatkozásait. Megállapították, hogy a felnőttek és gyermekek táplálékigénye eltérő, és ugyancsak különbségek vannak a férfi és a nő táplálékigényében. A táplálékpreferenciában a kulturális hagyományok mellett jelentős a környezeti hatás is. Mindezek a megfigyelések a személyre szabott táplálkozási stratégiák kidolgozásához vezettek. A személyre szabott táplálkozás ötlete nem új, gondoljunk csak a terhéseknek, az újszülötteknek, a kisgyermekeknek és a cukorbetegeknek ajánlott speciális étrendre. A nutrigenomika ebben a vonatkozásban új dimenziót nyitott. Az alábbiakban a különböző betegségekben megjelenő táplálkozási hatásokat összegezzük.

Cöliákia

A cöliákia olyan gyulladásos állapot, amelyben az egyén képtelen a glutént tolerálni. Ikervizsgálatok jelentős genetikai komponenst valószínűsítettek, de úgy tűnik, hogy bizonyos genetikai variációk meglete sokkal inkább a táplálkozásfaktorokkal szembeni érzékenységben, mint a betegség kialakulásában játszik szerepet. A HLA-DQ gének variánsai szükségesek, de nem elégségesek a tünetek meg-

jelenéséhez. A betegség kezelése a szigorú gluténmentes diéta betartásán alapul. Jelenleg nincs olyan genetikai teszt, amely a betegség kifejlődésének a valószínűségét meghatározna.

Elhízás és cukorbetegség

A kövérség a modern társadalmak új pestise, sajnos már a gyermekeket is érinti. Genomalapú diétát állítottak össze 19, a metabolizmusban szereplő génvariáns alapján. A diétát elfogyasztó kövér egyének nagy gyorsasággal vesztek a súlyukból, és a súlycsökkenést sokáig szinten is tartották. A zsírtömeghez és az elhízáshoz kapcsolt FTO gén egy SNP-variánsa az elhízásra és a 2. típusú cukorbetegségre való hajlammal jár, és a variánst hordozó gyermekek a kontrollcsoportnál több kalóriát fogyasztottak, ami nem a táplálék mennyiségéből, hanem annak kalóriadús minőségéből adódott. Az is bizonyított, hogy az elhízás inzulinérzékenységgel is együtt jár, ami azt jelenti, hogy a kövér egyének zsírsajtjai olyan hormonszerű anyagokat termelnek, amelyek az inzulin vércukorcsökkentő hatását megakadályozzák.

Szív- és érrendszeri betegségek

A betegségcsoport a modern világ egyik legveszélyesebb gyilkosa. Az a megfigyelés, hogy előfordulási gyakorisága a mediterrán országokban alacsonyabb, részben az ottani táplálkozási szokásoknak köszönhető. A mediterrán diéta növényi rostokban, magokban, antioxidáns gyümölcsökben, olívaolajban, telítetlen zsírsavakban gazdag, ugyanakkor kevés húst és telített zsírsavat tartalmaz. A diéta jótékony hatását tudományosan is bizonyították, az ilyen diétát fogyasztó infarktuszos betegeknek a szívhalál előfordulása 72%-kal csökkent a kontrollhoz képest.

A nutrigenomikai hajlamosító variációk közül említésre méltó, hogy az alkoholfogyasztás és a koleszteril-észter

transzfer protein (CETP), valamint az alkohol-dehidrogenáz-3 gén egyik SNP-jének jelenléte infarktusra hajlamosít, ugyanakkor az alkohol-dehidrogenáz-3 gamma-2 allélja homozigóta állapotban a mérsékelten ivóknál magas HDL-szintet és csökkent infarktusrizikót okoz.

Bizonyos genetikai háttérrel a kávéfogyasztás sem veszélytelen, ugyanis azok, akik a citokróm P450 CYP2A2-F1 allélt hordozzák, lassabban metabolizálják a koffeint, ezzel náluk megemelkedik a nem halálos infarktushajlam rizikója. Az apolipoprotein E2 és E4 génvariánsok előfordulása esetén pedig a telítettsírsav-bevitel mellett nő az infarktushajlam. Azért, hogy a kávéról jót is mondjunk: egy új vizsgálat szerint napi egy csésze erős kávé elfogyasztása fokozza a hosszú távú memóriát.

Idegrendszeri betegségek

A modern társadalmak lakói élettartamának jelentős meghosszabbodása révén megnőtt az időskori neurológiai betegségek gyakorisága. Az Alzheimer- és Parkinson-kór, valamint az időskori elbutulásos állapotok kezelésében, a tünetek enyhítésében a megfelelő táplálkozás is döntő lehet. A lipidmetabolizmusban szereplő apolipoprotein E4 alléljának az Alzheimer-kórra hajlamosító szerepe régóta ismert. Az antioxidánsok, így az E-vitamin, valamint a vörösbortban található resveratrol, gyümölcsben, zöldségben, magokban gazdag, hús- és zsírszegény diétával kiegészítve hatékony az Alzheimer-kór megelőzésében és a betegség kórfolyamatának lassításában. A B6-, az E-vitamin- és a β -karotin-bevitel csökkenti a Parkinson-kór kialakulási valószínűségét.

A különböző időskori idegi degenerációs folyamatokban a fűszeralkotórészek, így a curryben jelen lévő kurkuma, a fenolvegységek, a zöld teában lévő katechinek fokozzák a hem-oxigenáz-1 (HO-1) gén expresszióját, ezáltal csökkentik az oxidatív károsodásokat, valamint az agyban lévő asztrocita sejtek programozott sejthalálát (apoptózist).

Szklerózis multiplexben a vitaminokkal, mikroelemekkel, halolajjal és polifenolokkal kiegészített alacsony kalóriájú, zsírszegény diéta lassítja a betegségfolyamatot.

Rákhajlam

Már 1981-ben bebizonyították, hogy a nem megfelelő táplálkozás felelős az Egyesült Államokban előforduló rákos megbetegedések egyharmadáért. Később ez a statisztikai megoszlás világszerte bizonyítást nyert. Az olyan bioaktív táplálékalkotó vegyületek, mint a folát, a polifenolok, a retinoidok és a szelénium, epigenetikai hatásuk révén mind szerepet játszanak a rákmegelőzésben. A bioaktív táplálékanyagok a kis-RNS-expresszió megváltoztatásával szintén védő hatásúak. A magas zöldség- és gyümölcsstartalmú diéta csökkenti egy bizonyos típusú nyelőcsőrák előfordulását. A prosztatadaganatban szenvedőknél hasonló diéta és testgyakorlás csökkentette a karcinogenezisben részt vevő gének expresszióját.

A kalóriamegvonás az egyik legerőteljesebb rákmegelőzési mód. A jótékony hatás pontos genetikai alapja nem ismert, de az nyilvánvaló, hogy több genetikai útvonalat érint. Ezek közül kiemelendő az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) csökkent szérumszintje, amely pro-apoptotikus, proliferáció-gátló, valamint az mTOR és Akt protein-kinázok repressziója, amely növekedésgátló, apoptotikus és autofágiát elősegítő hatású. A leptin, az adiponektin és a szteroid hormonok megváltozott mennyisége az energia-egyensúly megbomlása révén tumorelles hatással bír. A kalóriamegvonás alacsonyabb citokinszintet indukáló hatása pedig csökkenti a rákos folyamatokat kísérő krónikus gyulladást.

EHETŐ ÉS IHATÓ TANÁCSOK

A „mindennap egy alma az orvost távol tartja” közmondás tudományosan is bizonyítást nyert, ugyanis az alma és az almatermékek fogyasztása csökkenti az Alzheimer-kór,

a rákos, a szív- és érrendszeri megbetegedések, a cukorbetegség rizikóját. Lassítja az időskori szellemi leépülést, gyomor- és bélrendszeri védelmet nyújt, valamint jótékony hatása a tüdőfunkciókra is.

A brokkoliban, a karfiolban, a káposztafélékben található szulforafán a folyamatban részt vevő enzimek gátlása révén lassítja az ízületi gyulladásokhoz kapcsolható fájdalmas porcleépülést. A szulforafén antikarcinogén hatása, valamint gyulladáscsökkentő tulajdonsága is van.

A húsban gazdag táplálkozásnak számos előnye mellett káros hatásai is vannak. A hús fehérjében, vasban, cinkben, A- és B-vitaminban, folátban gazdag, ugyanakkor a magas koleszterin- és telítettsírsav-tartalma miatt hozzájárul a szívkoszorúér-betegségek kialakulásához. Bár a vasbevitel megelőzi a vérszegénységet, túlzott bevitel az emésztőrendszerben rákkeltő nitrozovegyületek kialakulásához vezet. A vegetáriánusok általános populációhoz képest csökkent halálozási rátája nagyban tulajdonítható az egészséges életstílusnak, a nemdohányzásnak, a fizikai aktivitásnak. Egy vizsgálat szerint a füstölt húst fogyasztók megnövekedett halálozási aránya független a dohányzástól és az elhízástól. Egy közel ötszázezer nőt és férfit érintő vizsgálat szerint a vörös és füstölt húst fogyasztó nők és férfiak kevesebb gyümölcsöt és zöldséget esznek, mint a nem fogyasztó csoport, és közülük többen dohányoznak, és kevesebbnek van egyetemi végzettsége. A húsfogyasztó férfiak több alkoholt isznak. Ugyanakkor a baromfit fogyasztók közül többen esznek gyümölcsöt, zöldséget. A füstölt húst fogyasztók között gyakrabban alakult ki szív- és érrendszeri betegség és rák. A kolbászban, a füstölt szalonnában, a szalámiban több a koleszterin és a telített zsírsav, mint a friss húsban, ami fokozza a szívbetegségek súlyosságát; a sózás, a pácolás, a füstölés és a rákkeltő anyagok megnövekedett fogyasztása okozza a fokozott rákhajlamot. A tanulmány szerint a füstölthús-fogyasztás napi 20 gramm alá szorításával a halálozás 3,3%-kal csökkenthető. Az Amerikai Rák Társaság kimutatása szerint

azok a vastagbél-karcinómában szenvedő férfiak és nők, akik nem fogadták meg azt a klinikai tanácsot, hogy hente négy alkalomnál kevesebbszer fogyasszanak vörös és füstölt hústermékeket, 79%-nál magasabb rizikóval haltak meg a karcinóma következtében, mint a tanácsot betartók.

Egy másik vizsgálat szerint a gyermekkorunkban anynyira megutált spenót – epigenetikai hatásánál fogva – a rákössejtekben visszafordította a füstölt hús által a kis RNS-ek mintázatában okozott komplex biológiai hatást. A spenót és a saláta gazdag politelítetlen zsírsavakban (PUFA), amelyek közül kettő, az Omega-3 és az Omega-6 a génexpressziót, a zsírsav- és trigliceridszintet jelentősen befolyásoló erőteljes táplálék-alkotórészek. Hatásukat részben a peroxisomális proliferátor-aktivált receptorhoz (PPAR) történő kötődésükkel és a következményes zsírsavlebomlással, vagy a zsírsavszintézist gátló transzkripciós faktor, a „szterolreguláló elem”-kötő faktor gátlásával fejtik ki.

A „reggelizz, mint egy király, ebédelj, mint egy polgár, és vacsorázz, mint egy koldus” mondás betartása idősebb férfiak esetében életfontosságú lehet, ugyanis azoknál, akik nem reggeliznek, a szívroham rizikója 27%-kal magasabb, mint a reggelizőknél. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a nem reggelizők a nap folyamán éhesebbek, és többet esznek, ezáltal a szervezetüknek rövidebb idő alatt nagyobb kalóriamennyiséget kell átalakítania, ami pedig megemelkedett vércukorszintet és trombózishajlamot okoz. A vizsgálatot 27 ezer, 45 évnél idősebb képzett, egészségügyben dolgozó férfin végezték, az eredményeket és a következtetéseket 16 év után közzölték.

A legtöbb országban az alkoholfogyasztás a normális étrend része. Az elfogyasztott alkohol mennyisége, minősége és fajtája földrajzi régióként eltérő. Az alkoholizmus súlyos mentális és egyéb egészségügyi problémák megjelenéséhez köthető. Néhány vizsgálat szerint azonban a mérsékelt alkoholfogyasztás jótékony hatású is lehet, a vörösbor fogyasztása például csökkenti a koszorúér-betegség

rizikóját. Egy új vizsgálatban 5500, heti 2–7 pohár vörösbort fogyasztó, 55–80 év közötti spanyol férfinál 32%-kal csökkent a depresszió előfordulási gyakorisága.

A sörkésztés tudománya és művészete valószínűleg az emberiség egyik legrégebbi tevékenysége. A sörkésztés egyik nélkülözhetetlen alapanyaga a komló, amely természetes tartósítószer, és amelynek a vegyületei közül a humulonok adják a sör jellegzetes, keserű ízét. Az a megállapítás, hogy a mérsékelt sörfogyasztás enyhíti a cukorbetegség tüneteit, és rákellenes, gyulladáscsökkentő hatású, az évek során megerősítést nyert. A hatás a sörfőzés során a komlóból származó keserű ízű vegyületeknek tulajdonítható.

Ki ne töltene szívesen egy nyári hétvégét egy grillezéssel egybekötött kerti partin? A mértékletesség azonban itt is fontos. Ismert ugyanis, hogy a parázson sült húsokban mutagén hatású, rákkeltő aromás szénhidrogén-vegyületek (pl. benzpirén) keletkeznek. Újabb vizsgálatok szerint a grillezett húsban ezek mellett négyszázszor erősebb mutagén hatású molekulák, a nitrogénnel egyesült aromás szénhidrogének is keletkeznek. Ám a grillezés a kisebb veszély. A gépkocsi kipufogógáza is tartalmaz ilyen vegyületeket, és a légszennyezett nagyvárosi levegőt nap mint nap belélegzők fokozottabban veszélyeztetettek, mint a húsfogyasztók, akik nagy ritkán grillezett húst esznek

A táplálkozásgenetika sok lehetőséget hordozó, de rendkívül ellentmondásos területe a genetikailag módosított kultúrnövények felhasználása. Lehetőség van arra, hogy a növények génkifejeződési mintázatát megváltoztatva, anélkül, hogy kívülről vinnének be idegen géneket, olyan növényeket állítsanak elő, amelyek az emberi szervezet számára az átlagnál nagyobb mennyiségben termelnek nélkülözhetetlen vitaminokat, metabolitokat, például antioxidánsokat. Ezeknek a növényeknek különösen a táplálékszegény harmadik világban lenne jelentőségük. A kérdés iránt érdeklődő olvasó több adatot talál az ugyanebben a sorozatban megjelent, Dudits Dénes és Györgyey János által jegyzett *Zöld GMO-k* című kötetben.

MIK AZ ÖSSEJTEK, ÉS MILYEN FELHASZNÁLÁSI LEHETŐSÉGEIK VANNAK A BETEGSÉGEK GYÓGYÍTÁSÁBAN?

Az őssejtek olyan sejtek, amelyek elméletileg korlátlan ideig osztódóképesek, valamint azzal a képességgel rendelkeznek, hogy a szervezet valamennyi szövetére jellemző, specializálódott feladatú sejt képes kialakulni belőlük. Az őssejtek tehát a test javító mechanizmusában vesznek részt. A megtermékenyített petesejt totipotensnek tekinthető, ami azt jelenti, hogy a lehetőségei totálisak, belőle a test valamennyi típusú sejtje kialakulhat. Az őssejtekből kisszámú különböző típusú sejt keletkezhet, amelyeket multipotens sejteknek nevezünk, tehát a specializálódási képességük az előzőekhez viszonyítva korlátozottabb. A pluripotens őssejtek képesek a test valamennyi sejtípusává fejlődni, de nem rendelkeznek a főtusz (magzat) kifejlődéséhez szükséges potenciállal. A pluripotens őssejtek kinyerhetők a néhány napos emberi embrióból, pluripotens „őssejtvonalakká” alakíthatók, és laboratóriumi körülmények között korlátlan ideig szaporítható sejt kultúrát kapunk. Pluripotens őssejtek a 8 hetesnél idősebb főtális szervekből is nyerhetők, valamint egyik forrásuk az újszülött köldökzsinórvére lehet. Újabb adatok szerint a felnőtt szervezet egyes szerveiben is vannak kis számban őssejtek. Az őssejt az angol *stem cell* fordítása, maga a *stem* szó a botanikából ered, és a növények regenerációjáért felelős gyökér-, illetve hajtás csúcsi merisztémasejteket jelöli.

A történet népszerű része Dolly bárány megszületésével kezdődött, de a klónozott állat megszületését aprólékos, több évtizedes kutatómunka előzte meg. A kérdésben kevésbé tájékozott olvasó számára a részletes kísérleti eredmények ismertetése előtt szükséges néhány alapfogalom tisztázása. Egy új élőlény élete a megtermékenyítéssel kezdődik. A megtermékenyítés folyamatában a két szülőtől származó ivarsejt, a hímivarsejt és a petesejt egyesül. Az ivarsejtek által hordozott genetikai információ (dezoxiribonukleinsav, DNS) fele a kifejlett egyedének, és a hímivarsejt, illetve a pe-

tesejt magjában helyezkedik el. Az egyesülés után a sejtmagok fúziója is végbemegy, majd az első sejtosztódások során keletkező ún. zigóta embrionális összejtjeinek mindegyike képes még az embrió valamennyi szervének kialakítására. Az embrionális sejteknek ez az összejtállapota az egyedfejlődés során megváltozik, és csak bizonyos szervekben marad meg (pl. a vérképző rendszer összejtjeiben). Kérdés az, hogy ez a totipotens összejtállapot meddig tart.

Ahhoz, hogy ezt a kérdést a kutatók megválaszolhassák, a sejtmagot egy olyan petesejtbe kell beültetni, amelynek a sejtmagját előzetesen eltávolították; ezután meg kell figyelni, hogy az így mesterségesen előállított, új sejtmaggal bíró petesejt tovább osztódik-e, és végül kifejlődik-e belőle egy teljes élőlény. Az így kapott élőlény a sejtmagot szolgáltató egyed klónja lesz. Itt kell tisztáznunk a klónozás fogalmát. Ezt először William Webber határozta meg 1903-ban. Szerinte: „a klón olyan sejtek vagy szervezetek populációja, amelyek egyetlen sejtől vagy egy közös őstől származnak, aszexuális sejtosztódás, mitózis eredményeként.” Természetesen a kísérletek elvégzéséhez olyan technikai felszerelés kellett, amely képes a petesejt magját úgy eltávolítani, hogy a petesejt többi része ne sérüljön, valamint képes a vizsgálandó sejtmagot is sérülés nélkül a petébe juttatni.

Briggs és King az 1950-es években közölte, hogy egy olyan békapetéből, amelynek a sejtmagját eltávolították, és helyébe egy korai békaembrió sejtmagját ültették, egészséges béka fejlődött. Azt is megállapították, hogy annál kisebb százalékban kapnak kifejlett békát, minél előrehaladottabb egyedfejlődési stádiumból származik a petesejtbe ültetett sejtmag. Amikor kifejlett testi sejtek magját ültették a petébe, egyáltalán nem fejlődött béka az így módosított petéből. John Gurdon 1968-ban írta le, hogy az előbbiektől csak részben eltérő kísérleti rendszerben mégis vannak olyan, már a sejt differenciálódás programjában előrehaladott sejtek, amelyek, ha alacsony százalékban is, de képesek békafejlődéshez vezetni. Az ebihal bélhámsejtjének magját ültetve békapetébe ritkán ugyan, de egészséges béka fejlődött ki.

AZ ÖSSEJTEK JELLEMZŐI, CSOPORTJAI

Az őssejtek három jellegzetességet mutatnak: a fokozott osztódási készség, a klónképző kapacitás – ami azt jelenti, hogy egyetlen sejtből az osztódásokkal különböző típusú sejtekből álló kolónia képződik –, és végül az a képesség, hogy megőrzik az őssejt jellegzetességeit.

A specializálódott sejtekké történő differenciálódási képességük szerint lehetnek totipotensek – ez a megtermékenyített petesejthez hasonló képességű sejtet jelent, amelyből egy teljes szervezet, tehát az embrionális és az extraembrionális (pl. a méhlepény) szövetek is kialakulhatnak –; lehetnek pluripotensek, amelyek a hólyagcsíra embrióállapot belső sejtsomója sejtjeinek jellegzetességét mutatják, és amelyekből különböző típusú embrionális szöveti sejtek differenciálódhatnak; végül lehetnek multipotensek, amelyekből csak korlátozott számú szerv sejtjei differenciálódhatnak.

Eredetük szerint megkülönböztetünk embrionális, magzati, felnőtt és indukált őssejteket. Az embrionális őssejtek a megtermékenyített petesejtből fejlődő hólyagcsíra belső sejtsomójából származnak. Osztódásaik során megőrzik pluripotenciájukat, de kémiai, genetikai stimulus hatására specializálódott képességű sejtvonalakká differenciálódnak. A szervezet bármelyik szövete kialakulhat belőlük. Immunológiailag megőrzik származási jellegzetességeiket, azaz más emberbe ültetve immunreakciót váltanak ki. Az első humán embrionális őssejtek előállítása nagy etikai vitát indított, hiszen ezeket a sejteket megtermékenyített emberi petesejtből nyerték, amivel egyúttal megszűnt az a lehetőség, hogy a zigótából újszülött szülessen. A fenntartások jogosak voltak, annak ellenére, hogy kinyerésükre a mesterséges megtermékenyítés után megmaradt, a párok által kutatási célra felajánlott, illetve bizonyos tárolási idő után megsemmisítendő embriókat használtak.

A magzati őssejtek vagy abortumból, vagy újszülött-köldökzsínórvérből, méhlepényből, amnionfolyadékból

nyerhetők. Az abortumokból származó sejtek kutatási és orvosi alkalmazását szintén komoly etikai ellenérvek kísérték, hiszen az előállításukhoz már egy fejlődő magzatot pusztítottak el, és voltak országok, ahol a gyanú szerint terhes asszonyok pénzért adták el a magzatukat az őssejtlaboroknak. Más a helyzet a köldökszínórvérből vagy a méhlepényből származó őssejtek esetén. Ezeknek a sejteknek a megőrzésére különféle cégek ajánlanak egyénileg fizetendő tárolási szolgáltatásokat, vannak országok azonban, ahol a nemzeti őssejtbankok ezt közpénzből végzik.

A felnőtt őssejtekkel szemben nincsenek etikai fenntartások. Ezek a multipotens sejtek megtalálhatók a csontvelőben, a keringésben, a zsírszövetben, a fogpulpában és majdnem minden egyéb szövetben is. A szövetekben kis számban fordulnak elő, ezért a lehetséges felhasználás előtt mesterséges körülmények között fel kell szaporítani őket, mialatt gyakran alakul ki bennük genominstabilitás, ami a megváltozott kromoszómaszámban nyilvánul meg. További hátrányuk, hogy az osztódási képességük is korlátozott.

A lehetséges kutatási és terápiás felhasználás szempontjából a legígéretesebbek az indukált pluripotens őssejtek.

2002-ben az orvosi Nobel-díjat John Gurdon és Shinya Yamanaka kapta „az érett sejtek pluripotens sejtekké történő újraprogramozásának felfedezéséért”. John Gurdon kísérletét már említettük. Negyvennégy évvel Gurdon felfedezése után a kiotói egyetemen Yamanaka egerekben azonosította azokat a fehérjéket, amelyek az átprogramozáshoz szükségesek. Ha egér-kötőszöveti sejtekbe bevitte négy transzkripció faktor génjét, a sejtek pluripotens őssejtekké váltak. Ugyanezek a gének az emberi bőrből származó fibroblaszt sejtekben is hasonló hatásúak voltak. A pluripotenciát indukáló négy „transzkripció faktor”-mestergén a *Myc*, *Oct*, *Sox* és a *Klf* volt. Yamanaka kísérleteivel egy időben egy másik kutatócsoportnak az *Oct* és *Sox* gének mellett két másik gén, a *Lin* és a *Nanog* bevitelével sikerült ugyanezt elérni. Az újraprogramozáshoz használt géneket

vírushordozókba építve vitték a sejtekbe, és ez jelenti ennek a technológiának az egyik legnagyobb hátrányát, ugyanis a bevitt vírusok véletlenszerűen beépülnek a genomba, és ezzel rákos folyamatok indulhatnak meg. Ráadásul a Yamana által használt *Myc* gén onkogénként ismert, azaz a rák megindításában szereplő egyik aktivált gén. Az indukált pluripotens sejtek mesterséges szaporítása során gyakran alakul ki genominstabilitás, ami szintén a rákos folyamatokra jellemző. Azt is megfigyelték, hogy az újraprogramozott sejtekben megváltozott a fehérjéket nem kódoló kis RNS mintázata az embrionális őssejtekkel összehasonlítva, más vizsgálatokból pedig ismert, hogy ezek gyakran rákos folyamatokkal járnak együtt. Az említett hátrányok kiküszöbölésére kidolgozás alatt vannak a vírusmentes gén-bevitellel, a génnek mRNS-ével vagy a fehérjékkel történő újraprogramozási módszerek. 2014 egyik legérdekesebb felfedezése, hogy pluripotens őssejtek indukálhatók „külső stressz – alacsony pH”-kezeléssel is. (Ennek a kísérletnek a független laboratóriumi ismételhetősége még kérdéses.)

Van az őssejteknek egy olyan formája, amely minden rákgyógyítással foglalkozó orvos és rákbeteg rémálmát megtestesíti. A rákos daganatok alakjukat, sejtösszetételüket, osztódási képességüket, genetikai mintázatukat, áttét-képző képességüket illetően gyakran heterogének. Ennek a sokszínűségnek a magyarázatára két modell létezik. Az egyik szerint a tumor valamennyi sejtje rendelkezik ezekkel a képességekkel, a másik modell szerint a tumorok heterogenitását a daganatban jelen lévő kisszámú sejt, a rákos őssejt adja. Létezésüket kísérleti tapasztalatok is bizonyítják. A rákőssejtek felelősek a rákos folyamat kiújulásáért, agresszív, más szövetekbe történő inváziós képességéért, az áttétek kialakulásáért, valamint a kemoterápia során kialakuló rezisztencia képességéért. Mindezek a tulajdonságok a rákterápia kiemelt célpontjává teszik ezeket a gyilkosokat. Sajnos, a megtalálásuk nem megy könnyen. Miután kevesen vannak, nehéz megtalálni és kísérletesen jellemezni őket. Az egyik fontos kutatási feladat az olyan rájuk jellem-

ző genetikai bélyegek azonosítása, amelyek megléte alapján elkülöníthetők a többi sejttől. Ezután következhet csak az elpusztításukra legalkalmasabb stratégia kidolgozása.

Abban a pillanatban, amikor olyan jelentős felfedezés születik, mint az indukált pluripotens őssejtek, nemcsak a tudományos közéletben, de a népszerű médiában is beindul a szereplők képzelete a gyakorlati hasznosításokat illetően. Itt nem kívánom elemezni az ún. „őssejtklinikák” életeket fenyegető, kókler tevékenységét, inkább azokkal a tudományosan reális lehetőségekkel foglalkoznék, amelyek az őssejtek felhasználásával kapcsolatban eddig tudományos folyóiratokban közlésre kerültek.

BETEGSÉG KÉMCSŐBEN

Az előző fejezetből is kiderült, hogy a komplex betegségekben szereplő genetikai variációk funkcionális hozzájárulása a betegségfolyamathoz távolról sem megfejtett. Adódik a lehetőség: indítsunk pluripotens őssejttenyészeteket a nem betegek és betegek bőrkimetszéseiből, készítsük olyan irányú differenciálódásra a sejteket, amely szövet a betegségben a leginkább érintett, és hasonlítsuk össze a két különböző eredetű sejtmasszát az „omikai” technológiákkal. Ez a látszólag pofonegyszerű stratégia, mint minden az orvosi genetikában, számos megoldandó nehézséggel terhelt.

Minden őssejtvonal két fontos tulajdonsággal rendelkezik. 1) Mesterséges körülmények között sejt kultúra formájában fenntartható, a probléma csak az, hogy a folyamatos tenyésztés során a sejtekben genetikai változások alakulnak ki. Új generációs szekvenálási módszerekkel bizonyítást nyert, hogy a visszaprogramozás önmagában nem indukál mutációkat, ugyanakkor a DNS strukturális eltérései közül a gén kópiaszám-növekedését figyelték meg, vélhetően a sejttenyésztés mesterséges körülményeihez való alkalmazkodás eredményeként. Az indukált pluripotens sejtekben – valószínűleg az emberi szervezet mozaikossága miatt – 5–10-szer több mutáció mutatható ki a donorsejtekhez

képest, azonban ezek a mutációk a donorsejtekben is jelen voltak, csak nagyon alacsony gyakorisággal (a mozaikosság miatt csupán a sejtek töredékében). Felszaporodásuk lehet a sejttenyésztési eljárások következménye is.

2) A pluripotens őssejtek másik fontos tulajdonsága a bármilyen sejtípusba történő differenciálódási képesség. Sajnálatos módon az a differenciáltatási protokoll, ami száz százalékban csak egy bizonyos sejtípus irányába differenciáltatná a sejteket, jelenleg csak szerény mértékben sikeres, és fejlesztésre vár. Az őssejtek sejtenkénti differenciálódási képessége eltérő az újraprogramozáshoz alkalmazott módszer és a sejtek egymástól eltérő epigenetikai mintázata miatt is. Nincsenek azonosítva azok a genetikai bélyegek, amelyek a sejtek differenciálódási képességére vonatkoznak, és alapot adnának a jó differenciálódási képességű sejtek kiválasztására.

A fenti nehézségek kivédhetők, ha nem az egészséges és a beteg csoport őssejtjeit hasonlítjuk össze a differenciáltatás után, hanem egyetlen egészséges sejtől indulunk ki. Szaporítsuk föl a sejtet többsejtes kolóniává, és válasszuk két csoportra! A sejtek egyik csoportjában szüntessük meg annak a génnek a működését, amelynek bizonyított a szerepe az adott betegség kórfolyamatában, indukáljunk a két sejtpopulációból pluripotens őssejteket, differenciáltassuk őket a betegségben bizonyítottan károsodott szöveti sejtekké, és most végezzünk „omikai” összehasonlításokat! Fejlett módszerek állnak a kutatók rendelkezésére az ún. genomszerkesztésre (genomeditálás), a gének kikapcsolására, módosítására. Így tanulmányozható egyetlen mutáció, vagy a mutációk kombinációjának a betegség súlyosságára kifejtett hatása.

A genomszerkesztés egyik „terméke” mellesleg klinikai kipróbálás alatt áll. A későbbiekben ismertetésre kerülő CCR5 gén kikapcsolása T-limfocitákká differenciálódó őssejtekben, majd a módosított sejtek AIDS-es betegekbe történő visszaültetése megakadályozza a HIV vírus szaporodását.

KÖZVETLEN TERÁPIÁS ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

Az őssejtek orvosi alkalmazásai a helyreállító orvoslásban és a közvetlen terápiában valósulhatnak meg.

Infarktus után a szívizomsejtek funkcionális és struktúrális károsodást szenvednek. Az emberi szív regenerálódó képessége igen szegényes, mivel az izomsejtek végdifferenciálódott sejtek, és a szívizomban nagyon kevés őssejt van. Kísérletesen bizonyított, hogy az indukált pluripotens őssejtek az infarktus utáni regenerációhoz szükséges mindhárom sejttypussá, szívizom-, érendotél- és érfalsejtté is tudnak differenciálódni. Adott a forgatókönyv: indukáljunk őssejtet az infarktusos beteg bőrkimetszéséből, differenciáltassuk azt három sejttypussá, injektáljuk a regenerálandó területre, és kész! Mielőtt bármelyik infarktuson átesett olvasóm a kardiológiára rohanna a beavatkozást elvégeztetni, olvassa el a következő pár mondatot is! Azok a módszerek, amelyek elősegítik az adott sejttypus irányába történő differenciáltatást, jórészt tapasztalatiak, nincsenek a sejttypusra 100%-ban megbízható szelekciós bélyegek, valamint olyan módszer, amely az injektálás előtt biztosan eltávolítaná a nem differenciálódott őssejteket – ugyanis azok daganatképződést indíthatnak a betegben –, és végül az őssejteket nem vírushordozóval bevitt génekkel kell indukálni, hiszen a hordozóvírusok olyan DNS-szakaszokba épülhetnek be, ahol rákos folyamatokat kezdeményezhetnek.

A közvetlen terápiás lehetőségekre bemutatok egy példát az emberiséget legjobban tizedelő betegség, a rák vonatkozásában. A rák poligénés betegség, amelynek hátterében és progressziójában genetikai és epigenetikai változások állnak. Számos próbálkozás történik a kialakulásakor és terjedésekor lejátszódó biológiai folyamatok azonosítására. Ezek új gyógyszerek kifejlesztésében, a korai diagnózisban, valamint a betegcsoportok alosztályokba sorolásában, az egyénre szabott gyógyításban segíthetnek. Teoretikusan a legjobb betegségmodell az egyedi ráktípusok kórlefolyásában az lenne, ha a beteg normális és tumoros sejteiből vett

mintákból indukált pluripotens őssejteket indukálnának, és elvégeznék ezek genetikai analízisét. Ezeknek a sejteknek egy adott rákgyógyítási protokollra adott válasza meghatározható lenne „kémcsőben” anélkül, hogy a betegeket kitennénk az esetleges gyógyszer mellékhatásainak és a terápiás sikertelenség pszichológiai megpróbáltatásainak. Sajnos ennek az ésszerűnek tűnő elképzelésnek is megvannak a nehézségei. Kiderült, hogy a rákos sejtek visszaprogramozása indukált pluripotens őssejteké nehezebb, mint a normális sejteké, és ennek oka nem a módszerben rejlik, hanem a rákra jellemző genetikai mutációkban és epigenetikai mintázatváltozásokban.

Az őssejtek lehetséges felhasználása a sejterápiában rákos megbetegedések esetén szintén szolgáltatott egy fényes sikert ígérő módszert. Megfigyelték, hogy bizonyos őssejtípusok, így a *neurális* és a *mezenchimális* őssejtek előszeretettel „keresik föl” a rákos sejteket. Már viszonylag régóta alkalmaznak a herpeszes fertőzések kezelésére egy *ganciklovir* nevű anyagot. Ez a szer az emberi sejtek számára nem mérgező, mert nincs a sejtekben az az enzim, amely a sejtek számára mérgező termékké alakítaná. Viszont a herpeszvírus egyik enzime képes erre, ezért a módosított szer a vírust elpusztítja. Ez adta annak a kísérletnek az ötletét, amelyben egy herpeszvírusból származó enzim génjét építették őssejtekbe, az őssejtek pedig felkeresték a rákos sejteket. Miután a kísérleti állatoknak ganciklovirt adtak, az őssejtek azt az enzim segítségével toxikus anyaggá alakították, és a toxikus termék a sejtekből kiszabadulva elpusztította a környező, elsősorban rákos sejteket. Egy másik kísérlet szerint az indukált pluripotens őssejtekből differenciáltatott immunsejtek fölhasználhatók lehetnek a rák elleni immunterápiában. A rossz hír az, hogy az őssejtek önmagukban is kezdeményezhetnek rákos daganatnövekedést. A mezenchimális őssejtek – amelyek az egyik lehetséges sejterápiás eszközt jelenthetnék – a kémcsőben történő szaporítás során a daganatsejtekre jellemző molekuláris és kromoszomális változásokon mennek át.

Annak ellenére, hogy a bulvársajtótermékek azt sugallják az olvasónak, hogy az összejek jelentik bizonyos betegségek gyógykezelésében a Szent Grált, már az eddigiekből is világos lehet, hogy a tapasztalati orvoslás még nagyon messze áll attól, hogy az összejteket gyógyítási célra biztonságosan használhassa.

A BENNÜNK ÉLŐ MIKROVILÁG ELŐNYEI ÉS HÁTRÁNYAI

AZ EMBERI MIKROBIOM

Minden emberben jelen van egy láthatatlan mikrovilág, és ilyen értelemben mindenki önálló ökoszisztémának tekinthető. Ez a láthatatlan mikrovilág baktériumokból, vírusokból, gombákból áll, amelyek a száj- és orrüreg, a garat, a bőr, a hüvely és a bélcsatorna lakói. Minden ember kb. 10^{14} ilyen láthatatlan élőlényt hordoz, és összességüket emberi mikrobiomként, mikrobiótaként ismerjük. Ez a szám mintegy tízszerese az emberi test sejtszámának. Az emberi mikrobiom teljes géntartalma százszorosa az emberi genom géntartalmának. Miután a mikrobák nagy részét mesterségesen nem lehet szaporítani, a modern technológiák segítségével meghatározható egy adott környezetből származó komplex mikrovilág teljesgenom-összetétele. Ez a metagenomika.

A mikrobiom legjobban jellemzett része a baktériumok sokasága. Azonosításuk azért vált lehetővé, mert minden baktérium hordoz egy rövid DNS-szakaszt, amely a fehérjeszintézisükben döntő szerepet játszó sejtrészecskék, a riboszómák kis alegységének része. Ennek a DNS-nek az összetételssorrendje jellemző az adott baktériumtörzsre. Így a mikrobiom bakteriális lakóit anélkül lehet jellemezni, hogy azokat külön-külön kitenyészténék (ezen baktériumok egy része laboratóriumi körülmények között nem vagy igen nehezen tenyésztethető). Megállapították, hogy a mikrobiom baktériumtörzseinek egymás közötti aránya és gyakorisága emberi testtájanként eltérő, és az egyénekben különbözik az életkor, a táplálkozás és a földrajzi régió függvényében.

AZ ÚJSZÜLÖTTEK TÖRZSUTASAI

A legnagyobb számú baktériumfajta a vastagbélben található. Újszülötteknél a változékonyság alacsony, legnagyobb számban a *Bacteroidetes* törzs képviselői találhatók meg.

Az újszülöttek mikrobiomja attól függően mutat összeteltbeli eltérést, hogy a szülés milyen körülmények között zajlott. A természetes úton született újszülöttek bélflórája az anyai hüvely bélflórájához és nem a vastagbélflórához hasonlít, míg a császármetszéssel születetteknek inkább az anyai bőr baktérium-összetétele tükröződik a bélflórában, emellett esetükben az egyéni különbségek kisebbek, mint a természetes úton születetteknek, ami azt mutatja, hogy az összetételt nem anyai eredetű baktériumok is befolyásolják.

Az újszülöttek táplálása is befolyásolja a bélflóra összetételét, a *Bifidobacterium* törzs gyakrabban fordul elő az anyatejjel etetett csecsemőknél, míg a mesterségesen tápláltakban ennek a törzsnek az aránya csökken, ugyanakkor a többi baktérium sokszínűsége növekszik. A szilárd táplálékra történő áttérésnél a gyermekekben a felnőttekhez hasonló bélmikrobiom alakul ki. A bifidobaktériumok nagy száma az anyatejjel tápláltakban összefüggésbe hozható az anyatejben található oligoszacharidok jelenlétével. Az anyatej oligoszacharidjainak egy része a tejmirigyben kémiai módosuláson megy át, és ezeket az oligoszacharidokat a lebontásukhoz szükséges enzimeket nem termelő baktériumok nem tudják hasznosítani. Ezek az oligoszacharidok ráadásul olyan kémiai szerkezeteket hordoznak, amelyek megegyeznek az újszülött-bélhámsejtek receptoraival, amelyek kórokozó baktériumokat képesek megkötni. A kórokozók a hámsejteken áthatolva fejtik ki patogén hatásukat. Könnyen belátható, hogy az anyatejfogyasztással a patogén baktériumok nemcsak a bélhámsejtekhez, hanem a módosult oligoszacharidokhoz is kötődnek, ezáltal azok csapdaként működve csökkentik a baktériumok kórokozó képességét. Az anyatej mintegy 200 oligoszacharidot tartalmaz, amiből mintegy 80-at jellemeztek. Az újszülöttek bélflórájában található bifidobaktériumok olyan enzimeket termelnek, amelyek lebontják a kémiaiilag módosított oligoszacharidokat, ezáltal az anyatej elősegíti ezeknek a jótékony hatású baktériumoknak az elszaporodását. Ezek a baktériumok szorosan kapcsolódnak a bélhámsejtekhez,

megelőzve egyéb kórokozó baktériumok megtapadását. Az anyatejjel szemben a tehéntej rendkívül kis mennyiségben tartalmaz oligoszacharidokat, ez is oka lehet a mesterséges és anyatejes táplálás közötti mikrobiom-eltéréseknek.

Az anyatej oligoszacharidjai elősegítik az immunfunkciók jobb működését, amit az a vizsgálat is bizonyít, amelyben 199, hasmenéssel sújtott földrajzi területre utazónak galaktooligoszacharidot vagy placebót adtak. Az oligoszacharidot fogyasztóknál a hasmenés előfordulási gyakorisága jelentősen csökkent. A galaktooligoszacharidok javítják az irritábilis vastagbél szindróma tüneteit is.

Nemcsak az újszülött mutat korfüggő eltéréseket a mikrobiom összetételében, hanem a terhes anyák is. Az egyének közötti eltérések az első három hónaphoz képest a terhesség harmadik harmadában jelentősen nőnek. Különösen a proteo- és aktinobaktériumok szaporodnak fel. Érdekes módon azonban ezek a baktériumok a szülés során nem adódnak át az újszülöttnak, akinek a mikrobióta-összetétele sokkal inkább a terhesek első három hónapig tartó összetételéhez hasonlít.

A különböző testüregekben megtalálható baktériumok eltérő mértékben és különböző kóros állapotokban játszanak előidéző vagy védő szerepet. A bélflórát adó baktériumok összessége például több millió gént hordoz, és ez a baktériumgyár az emberi szervezet funkcióinak jelentős részét lényegesen befolyásolja. A baktériumok nélkül a szervezet képtelen lenne ezek ellátására. A bélflóra befolyásolja a táplálékhasznosítást, az energia-háztartást és számos metabolikus útvonalat. A bélflóra nem megfelelő összetétele elhízást, időskori cukorbetegséget, immun-rendellenességeket okoz.

Az első három évben a gyermekek bélflórája nem stabil. Ilyenkor általában a levegőben növvő baktériumok szaporodnak el, míg a későbbi életkorokban a levegő nélkül is szaporodni képes baktériumok száma növekszik meg. A kor előrehaladtával a baktériumpopuláció stabillá válik. A baktériumflóra funkcionális géndinamikája is változik a

korral: míg az anyatejjel tápláltaknál a laktóz, galaktóz és szukróz lebontásában szereplő gének kifejeződése jelentős, a szilárd táplálékra történő áttérésnél a növényi eredetű poliszacharidákat lebontani képes, valamint a vitaminok bioszintéziséhez szükséges gének kifejeződése nő meg. Időskorban a vastagbélflórában nagyobb a változékonyság, mint fiatalkorban. A táplálkozás a fő befolyásoló tényező, amely a baktérium-sokféleséget meghatározza. Ez a sokféleség az „alacsony zsír – magas növényi rost” táplálékot fogyasztóknál volt a legnagyobb, és a „magas zsír – alacsony rost” táplálékot fogyasztóknál a legkisebb. Egy vizsgálat kimutatta, hogy a különböző testüregek baktérium-összetétele nemcsak egyénenként eltérő, hanem nemenként is jellegzetes eltéréseket mutat. Ugyanahhoz a nemhez tartozóknál azonban az eltérés minimális.

A BÉLMIKROBIOM SZEREPE A TÁPLÁLÉK LEBONTÁSÁBAN ÉS A DAGANATOK KIALAKULÁSÁBAN

Kölcsönhatás létezik a mikrobiom összetétele és a táplálékkal bevitt anyagok lebontása között. A növényi sejttal összetételében jelentős részt képeznek a növényi rostok. Ezek a növényi rostok növényi eredetű táplálékok elfogyasztásával kerülnek az emberi szervezetbe. Oldható és oldhatatlan formájuk létezik. Az oldhatatlan rostokat a bélmikrobióta nem képes megemészteni. Az oldható rostok, mint a pektinek, az amilázzal emészthetetlen keményítők, a lignánok a bélmikrobióta által rövid láncú zsírsavakká alakulnak. Az ilyen típusú rostok az articsókában, a hagymában, a banánban, a gombákban, a babban és a csicseriborsóban találhatók. A magas koncentrációjú oldódó rostot tartalmazó táplálék elősegíti a bifidobaktérium és a gyulladásellenes *Faecalibacterium prausnitzii* növekedését. A növényi rostokból az ezen baktériumok által termelt rövid láncú zsírsavak viszont a bélhámsejtek számára fontos energiaforrásként szolgálnak. Az előbb említett baktériumok egy másik fontos tevékenységükkel növényi rostokból növényi eredetű

ösztrogéneket termelnek, amelyek gyorsan felszívódnak a véráramba. A véráram növényi eredetű ösztrogéntartalma csökkenti az emlőrák előfordulási gyakoriságát. A csökkenés igen nagy mértékű, amit az is bizonyít, hogy azokban a klimaxot még el nem ért nőkben (6000 egyén), akik heti három alkalommal növényi rostokban gazdag táplálékot fogyasztottak, az emlőrák rizikója 50%-kal csökkent. Egy 35 000 résztvevővel végzett vizsgálat hasonló megállapításra jutott, azzal a finomítással, hogy a teljes kiőrlésű gabonából származó növényi rostok nagyobb hatással csökkentik az emlőrák rizikóját. A nőkben a petefészekben történik az ösztrogéntermelés, méghozzá a telített zsírsavakban található koleszterinből. Az ösztrogén vagy kötött állapotban, vagy szabadon kering a véráramban. Az ösztrogének hatás-talanítása a májban zajlik, ahonnan egy kémiai módosulás után az epesavakkal együtt a vékonybélbe választódik ki. Ezeknek a kémiailag módosított ösztrogéneknek a további sorsa a bélben, a bélmikrobióta összetételétől függ. Azoknál az egyéneknél, akiknél a bélflóra baktériumai képesek a kémiailag módosított ösztrogénekből ösztrogént felszabadítani, a szabad ösztrogén visszakerül a véráramba, míg azoknál, akiknek a bélflóra összetétele ezt a szétválasztást nem végzi el, az ösztrogén a széklettel kiürül. A véráram magas ösztrogéntartalma klimax utáni nőkben fokozza az emlőrák előfordulási gyakoriságát. Kövér emberekben eltolódik a bélflóra összetétele a *Bakteroidetes* baktérium-törzs kárára. Egyes spekulációk szerint az egészségtelen nyugati diéta megzavarja a bélflóra baktérium-egyensúlyát, és hozzájárulhat a nyugati világ járványszerű elhízási tüneteinek. A mikrobiom egyensúlyának megbomlása és a *Coli*, *Klebsiella* enterobaktérium-törzseknek a *Bakteroidetes* törzs kárára történő felszaporodása hatással van a szervezet immunrendszerére is.

A fehérjeemésztést nagy részben az emberi szervezet erre szakosodott rendszere végzi. A növényi fehérjék kevésbé emészthetőek, mint az állati eredetű fehérjék. A mikrobák által végzett fehérjelebontás nagyrészt a bél-

rendszer alsóbb részeiben történik, amely részben hasznos rövid láncú zsírsavakat eredményez, de potenciálisan toxikus metabolitok is keletkeznek, mint az ammónia, az amino-, nitrozo- és fenolvegyületek, valamint szulfidok. Az aminosavak emésztésének közös terméke a szén-dioxid és az ammónia, de a többi vegyület keletkezése nagyrészt az aminosavak oldalláncaitól függ. A fehérjék bontását főleg a *Clostridium* baktériumok végzik. A fehérjében gazdag táplálkozás néhány toxikus metabolit megjelenéséhez és kiválasztódásához vezet, így az aromás aminosavak fermentációja a *krezol* felszaporodását eredményezi, amely főleg a bélhámsejtekben DNS-károsító hatású, és elősegíti a vastagbélrák kialakulását. Miután ürülésük nagy része a húgyutakon keresztül történik, a nagymértékű fehérjefogyasztás a toxikus metabolitok révén veseműködési rendellenességekhez is vezet. Ezek a megfigyelések azt is mutatják, hogy a magas fehérjetartalmú súlycsökkentő diéták a káros metabolitok felszaporodásával néha többet ártanak, mint használnak. Egy kiegyensúlyozott, fehérjében gazdag, de korlátozott szénhidráttartalmú diéta sokkal egészségesebb ebből a szempontból. A kéntartalmú aminosavak fermentációja a hidrogén-szulfid felszabadulásához vezet, amely emberben igen toxikus hatású, DNS-károsodást okoz, fokozza a bélnyálkahártyasejtek programozott sejthalálát, és fekélyképződéshez vezet. Hidrogén-szulfid-túltermelés kapcsolható a fekélyes vastagbélhurut-, valamint a vastagbélrák-esetekhez. Egy másik hidrogén-szulfid-forrás a taurinemésztés. Taurin az epesavak hatására szabadul fel, de az energiaitalokban és a húsételekben is jelen van. Így nem véletlen, hogy a húsfogyasztás mértéke arányos a székllettel ürített hidrogén-szulfid mennyiségével. A fehérjemésztés megnövekedett nitrozovegyületek termelését eredményezi. Ezek karcinogének, és az emberi emésztőrendszerben keletkeznek, amikor az aminosavak aminocsoportjai – alacsony gyomorsav-pH mellett vagy baktériumok által termelt enzimek hatására – nitrátokkal lépnek reakcióba. A vörös hús fogyasztása szignifikánsan megemeli ezeknek

a nitrozovegyületeknek a koncentrációját. Ha a vöröshús-fogyasztás szója vagy egyéb szénhidrogének fogyasztásával együtt történik, akkor a bélhámsejtek nitrozovegyületeknek való kitettsége csökken. A proteobaktériumok és a *Peptococcus*ok azok, amelyek nagy mennyiségben termelik a nitrozovegyületeket. A baktériumok anyagcseréjének a káros mellékhatásai részben kiegyenlítődnek azzal, hogy bizonyos baktériumok a szervezet számára nélkülözhetetlen aminosavakat is szintetizálnak, és ez különösen akkor fontos, ha a táplálék fehérjében szegény. Ilyen szintetizáló baktériumtörzs a *Bakteroidetes*.

A PUDING PRÓBÁJA

A tudományos eredmények klinikai hasznosítása az orvosi gyakorlat számára elsődleges cél. Mindazok a megfigyelések, amelyek az előzőekben ismertetésre kerültek, egy furcsa alkalmazással klinikailag hasznosultak. Minden évben körülbelül félmillió amerikait fertőz meg egy *Clostridium difficile* nevű baktériumtörzs. A fertőzöttekben, akik közül mintegy 15 ezren meghalnak, ez a kórokozó a normális életet súlyosan hátráltató ismétlődő hányást, hasmenést okoz, aminek következtében a beteg képtelen elhagyni otthonát. A fertőzés antibiotikumokkal ugyan gyógyítható, ám a kúra 14 napig tart, az antibiotikum rendkívül költséges, és a betegek 30%-a a kezelés után visszaesik. Ráadásul a visszaesők 65%-a ellenállóbbá válik az antibiotikumos kezelésre. A fertőzés a hosszabb időt kórházakban töltötteknél gyakoribb. A több mint négy hétig kórházban kezelt egyének 50%-a fertőződött meg ezzel a baktériummal, míg a kórházban egy hétnél rövidebb időt töltőknél a fertőzés csak egy százalékban jelentkezett. A bélflóra megbomlott egyensúlyát a fertőzött egyéneknél helyreállítja a közeli rokonok székletéből kinyert baktériumok bejuttatása a beteg bélrendszerébe. Ilyenkor a beteget antibiotikummal kezelik, majd a közeli hozzátartozó friss székletéből kinyert baktériumkeveréket akár beöntés formájában, akár tisztí-

tás után, a vastagbélben feloldódó burokokban juttatják be a beteg szervezetébe. Ez a különleges transzplantáció a betegeknél azt eredményezte, hogy a bélflórájukban megnőtt a *Bakteroidetes* baktériumtörzs részaránya, és a beteg mikrobiomja a felnőtt mikrobiomhoz lett hasonló. Ugyanakkor szignifikánsan, mintegy 90%-kal csökkent a visszaesések előfordulási gyakorisága az antibiotikum-kezelés és a széklet-transzplantáció után.

TOVÁBBI TÁRSBÉRLŐK

A baktériumok mellett az emberi mikrobiom másik alkotórészei a vírusok. Ezek közül vannak olyanok, amelyek mindenféle tünet nélkül az emberi sejtek lakói, a legtöbb vírus azonban az emberi mikrobiom baktérium-résztvevőit fertőzi, ezek a baktériofágok. Kiderült, hogy ezek a bakteriális mikrobiom legfőbb szabályozói. Az emberi szervezet víruslakói közül fontosak a herpeszvírusok – az emberi populáció legalább 8-féle herpeszvírussal fertőzött. Ezek az emberi szervezetben tüneteket nem okozó vírusok legyengült immunrendszerű egyéneknél, fizikailag legyengült szervezetekben aktiválódhatnak. Orvosi szempontból fontosak a humán papillomavírusok, miután ezek bizonyos esetekben méhnyakrákot, garat- és szájüregi daganatokat okozhatnak. Különösen a harmadik világ népeinek okoz súlyos problémát a májgyulladás nehezen gyógyítható formáját kiváltó hepatitis C vírusfertőzés.

A testlakók harmadik csoportját az egysejtű gombák képezik. Ezek közül a *Candida albicans* fordul elő a leggyakrabban az emberi bőrön és a nyálkahártya-felszíneken, és ez vesz részt leggyakrabban a baktériumokkal történő kölcsönhatásban. Betegségmentes állapotban a baktériumok és a gombák kölcsönhatásai az emberi szervezet számára közömbösek. Azonban baktériumellenes antibiotikum-gyógykezelés vagy immunhiányos állapotok az egyensúly megbomlásához vezetnek, és a normálisan jóindulatú, nem kórokozó szervezetek kórokozókká válhatnak,

mint azt a hüvelygomba megjelenésénél tapasztalhatjuk. A baktériumok és gombák közvetett vagy közvetlen módon befolyásolják egymás élettani környezetét. Fizikai kölcsönhatásaikban a baktériumok a gombasejtekhez tapadnak. Kémiai kölcsönhatásaikban kis molekulásúlyú vegyületeket cserélnek ki egymással, amelyek a baktériumok által kiválasztott vegyületek esetében hozzájárulnak a gombák alakjához, és ahhoz a tulajdonságához, hogy a nyálkahártya felszínén filmszerű bevonatot képezzenek. A gombák és baktériumok által termelt metabolitok hasznosak lehetnek a másik növekedése számára. A baktériumok megváltoztathatják a mikrokörnyezet pH-ját, ezáltal befolyásolva bizonyos gombafajok növekedését. Végül, mindkét mikroorganizmus képes a gazdaszervezet immunrendszerének megváltoztatására. A gombák és baktériumok közötti kölcsönhatások orvosiilag rendkívül fontosak, ezek a kölcsönhatások összetettek, és gyakran a gazdaszervezet és a környezet állapota határozza meg a milyenségüket.

MIT AD A GENETIKA A FERTŐZÉSHAJLAM MEGÍTÉLÉSÉHEZ?

Miután a fertőzések kialakulásának alapvető követelménye az egyén fertőző ágensekkel történő találkozása, a fertőző betegségeket szokás volt kizárólag környezeti ártalmakként beállítani. Az ugyanazzal a mikrobával fertőzött egyénekben vagy populációkban kialakuló klinikai sokféleség felveti a fertőzések patogenezisének ártértekelését. Mind epidemiológiai, mind kísérleti adatok bizonyítják, hogy a genetikának alapvető szerepe van a folyamatokban. Az egyéni fertőzэшajlamban vagy rezisztenciában részt vevő genetikai variációk öröklődésének spektruma igen széles – a mendeli öröklésmentet mutató monogénes mintázattól a poligénes öröklődésig terjed. Az egyénekben meglévő, fertőzésekre hajlamosító gének általában alacsony penetranciájúak, azaz egyenkénti betegségek okozó képességük

igen alacsony. A hajlamosító allélok megléte nem jelenti azt, hogy a hordozó egyén biztosan mutatni fogja a csökkent ellenállás klinikai tüneteit. Ehhez a hajlamosító génnek mellett káros környezeti hatások együttléte is szükséges. Ebben az esetben a környezet tágabb értelemben értendő, magában foglalja az intrauterin, a táplálkozási és a lakókörnyezet együttes hatását. A hajlamosító génnek és a környezet viszonyát a megtöltött fegyverhez és annak ravaszához hasonlíthatjuk. A töltött fegyver, bár potenciális veszélyt jelent, önmagától nem sül el, csak a ravasz meghúzása után. A szervezetben olyan védőmechanizmusok is működnek, amelyek minimalizálják a környezetből a szervezetet folyamatosan támadó fertőző ágensek patogenitását. A környezeti genomika célja azon allélok megismerése, amelyek a detoxifikáló enzimek, a jelátviteli és a metabolizmus-rendszerek részeként ebben a mechanizmusban részt vesznek.

A kórokozó baktériumok elleni harcban újabb és újabb antibiotikumokat használnak, ám sajnos a baktériumok gyakran rezisztenssé válnak – amikor is újabb antibiotikum, újabb rezisztencia következik. Mostanában azonban adódott egy újabb lehetőség. A baktériumfertőzést az emberi szervezet saját fehérjéi segítik, amelyek közül megállapították a foszfatáz enzimek segítő szerepét. Az is világossá vált, hogy ha ezt az enzimet kis molekulásúlyú vegyületekkel gátolják, akkor a kórokozó *Salmonella* baktérium (a tífusz okozója) nem szaporodik tovább, és nem is alakul ki benne antibiotikum-rezisztencia (a baktérium nincs szelekciós nyomás alatt), mivel ezek a vegyületek nem a baktériumot befolyásolják, hanem a fertőzött szervezetet változtatják meg.

MI A HÁLÓZATI MEDICINA, ÉS MI A JELENTŐSÉGE A GYÓGYSZERFEJLESZTÉSBEN?

Az „OMIKÁK”

Az omikai technológiák olyan nagy áteresztőképességű vizsgálatokat jelentenek, amelyek képesek az organizmusok DNS-szekvencia-szintű összehasonlítására (genomika), a génekről átíródó valamennyi RNS mintázatának vizsgálatára (transzkriptomika), a gének funkcionális vizsgálatára (funkcionális genomika), a fehérjemintázatok meghatározására (proteomika), az anyagcseretermékek és lebontási folyamatok résztvevőinek jellemzésére (metabolomika), az egyedi gyógyszerválasz genetikai alapú vizsgálatára (farmakogenomika) és a környezet és a gének interakciójából kialakuló betegségek patomechanizmusának tanulmányozására (környezeti genomika). Az automatizált mérőmódszerekből áradó információhalmazt a bioinformatika nagy kapacitású hardverrel rendelkező komputerhálózattal képes kezelni. A bioinformatika a komputereszközök kutatásának, fejlesztésének és felhasználásának kiterjesztése biológiai, orvosi, viselkedési és egészségügyi adatok kezelése céljából, beleértve ezen adatok beszerzését, tárolását, rendszerezését, archiválását, analízisét és láthatóvá tételét. A célkitűzések a következők: az adatok olyan rendszerezése, amely lehetőséget ad a felhasználóknak a meglévő információk gyors elérésére, az új információk bevitelére, a meglévő információk analízisére, végül az adatok biológiailag releváns módon való értelmezésére. A bioinformatika adatforrása a DNS- és fehérje-szekvenciaadatok, a makromolekula-szerkezet, a funkcionális genomikai és biológiai kölcsönhatások adatai (mint például a metabolikus utak, a fehérje-fehérje kölcsönható hálózatok). A bioinformatika leggyakoribb felhasználási területei a homológia-keresés, az új típusú gyógyszerfejlesztés és a széles skálájú adathalászat.

A celluláris és betegségfolyamatok nagy mennyiségű, heterogén adatot produkálnak. Az omikai adathalmazok

egymástól látszólag független hálózatokat, különböző molekuláris rendszeratlaszokat adnak, amelyek logikai összekapcsolása, az adatok analízise új megközelítésben, a rendszeralapú biológiában történik. Ez szükségessé teszi az analitikai variációk, a biostatisztika, a bioinformatika, az adatintegráció, a komputerbiológia és a modellalkotó protokollok alkalmazását. A komplex betegségek esetében világos, hogy a klinikai, genetikai, viselkedésbiológiai és környezeti molekuláris fenotípusadatok összekapcsolásához ilyen típusú megközelítésre van szükség. Ezzel lehetőség nyílik a betegségek diagnózisában használható olyan biomarkerek azonosítására, amelyek új terápiás eljárások bevezetését eredményezik.

A farmakogenomika a betegek gyógyítására felhasználható gyógyszerek dózisának megállapításánál, az alkalmazható gyógyszerkombinációk kiválasztásánál az egyén genetikai jellegzetességeit nagymértékben figyelembe vevő tudományterület. Az egyénre szabott modern orvostudomány egyik alappillére. Az emberek gyógyszerekre adott egyéni érzékenységbeli különbsége nagyszámú gén által szabályozott, komplex tulajdonságnak tekinthető. A különböző gyógyszerekre adott egyéni érzékenységbeli különbségeknek genetikai háttere van. A betegségfolyamatokban részt vevő molekuláris útvonalak megismerése, ezek kapcsolatrendszere és az egyéni különbségek új gyógyszer-célpontokat azonosítottak, amelyeknek különösen az új típusú, egyénre szabott rákgyógyításban van egyre nagyobb jelentőségük.

RENDSZERBIOLÓGIA

A biológiai tudományok fejlődése az elmúlt évtizedekben hatalmas mennyiségű genom-, transzkriptom- és metabolomadat felhalmozásához vezetett. Az azonosított gének és fehérjék, amelyek bizonyos biológiai útvonalakat képviselnek, nem elégségesek ahhoz, hogy megértsük az útvonalak pontos funkcióját és kölcsönhatásait. Szükségünk van

annak megértésére, hogy az egyedi alkotórészek egymással kölcsönhatva miként alakítanak szerkezeteket, biológiai rendszereket, és ezek együttes kölcsönhatása miképp vezet komplex rendszeri viselkedésekhez, illetve megváltozásuk miképpen hat vissza a megjelenési formákra. A rendszerbiológia fejlődő új tudományként célul tűzte ki a genomszintű adathalmaz rendszerszintű értelmezését. A definíció szerint a rendszerbiológia a biológiai rendszerek dinamikáját, szerkezetét vizsgálja, és három fő összetevőből áll: először a kutatóknak össze kell gyűjteniük azt a szerszámkészletet, amely a biológiai részleteket jelenti. Másodszor meg kell állapítaniuk és meg kell érteniük, hogy a biológiai részletek hogyan lépnek egymással kölcsönhatásba, míg végül rá kell jönniük, hogy ezek a kölcsönhatások miképpen adódnak össze az organizmus egészében. A rendszerbiológia orvosi alkalmazásai az utóbbi években teljesedtek ki, miután nyilvánvalóvá vált, hogy a legtöbb betegség – így például a rákos betegségek is – sokkal összetettebb, mint azt eredetileg gondolták, mivel a megfigyelt betegség megjelenési formája egy együttműködési biológiai hálózat eredményeképpen összetett molekuláris rendellenességek kombinációjával alakul ki. A rendszerbiológia új utat jelent a gyógyszerfejlesztésben, miután nagyon sok gyógyszerjelölt azért bukott meg a klinikai kipróbálásokon, mert az általuk befolyásolt, sejten belüli útvonalakat azok komplexitásában nem értették. A rendszerbiológia arra fókuszál, hogy olyan módszereket fejlesszen, amelyek segítségével megérthető a biológiai rendszerek fenotípusos viselkedése az összefüggések megállapítása érdekében, majd hipotéziseket állítson fel a későbbi kísérletek számára. Ennek megfelelően két egymást kiegészítő komputerizált megközelítést alkalmaz: az adatalapú és a hipotézis-alapú módszereket. Az adatalapú megközelítések magukban foglalják az „omikák” által szolgáltatott nagyszámú adat összegyűjtését és a statisztikai modellek által történt analízisét. Az adatalapú megközelítések leggyakrabban használt modellje a hálózati modell, amely több száz vagy ezer egymással kölcsönható moleku-

láriis alkotórész interakcióját állapítja meg. Ezzel szemben a hipotézis-alapú megközelítések általában kis rendszerek, és kevesebb molekuláris alkotórész vizsgálatára használatosak. Ebben a megközelítésben a dinamikus modellezést alkalmazzák, amelyben jellemzik a molekuláris összetevők mennyiségi viszonyait, és megállapítják a kölcsönhatásaikból származó viselkedési variációkat.

Különböző biológiai hálózatok szerkeszthetők, mint a fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok, a sejten belüli és jelátviteli hálózatok, a genetikai szabályozási hálózatok, a betegséggenetikai kölcsönhatási hálózatok és gyógyszer-kölcsönhatási hálózatok. A komplex emberi betegségek megértésében a hálózati medicina ahelyett, hogy egyedi géneket tanulmányozna, abból a feltételezésből indul ki, hogy a komplex betegségek oka több egymással kölcsönhatásban lévő celluláris útvonal szabályozási rendellenessége. A hálózati analízis alkalmazása az emberi betegségek genotípus- és fenotípus-összefüggéseinek megértésére négy fő előremutató területet foglal magába:

1. a betegségek és az azokkal összefüggésbe hozható gének globális kölcsönhatásainak vizsgálata,
2. a gyógyítási válasz előrejelzése,
3. a betegség alapmechanizmusainak vizsgálata,
4. az új betegségekhez köthető gének előrejelzése.

A legtöbb korai vizsgálat a monogénes betegségekkel kapcsolatos, amelyekben egyetlen gén öröklődően kialakult mutációja felelős a betegség tüneteért. Goh és munkatársai voltak az elsők, akik felépítették az első emberi betegség-hálózatot, a génbetegség összefüggéseinek feltárásával. Nekik sikerült olyan kölcsönhatásokat felfedni, amelyekben egy vagy több humán betegségben részt vevő gének összekapcsolása történt, ami azt mutatta, hogy hasonló betegség-fenotípusok nagyobb valószínűséggel osztoznak génekben, mint azok a patofenotípusok, amelyek eltérő betegségosztályhoz tartoznak. Mások az eltérő betegségek viszonyait tárták fel, és az eltérő fenotípusú betegségpárok

között rejtett kapcsolatokat fedeztek fel. Az ilyen szisztémás megközelítéseket olyan komplex betegségek hálózati alapú vizsgálatára alkalmazták, mint a rákos megbetegedések, az idegrendszeri degenerációt okozó betegségek, a gyulladásos és a kórokozók által okozott emberi betegségek.

Míg az előző rendszerbiológiai megközelítésekben egyetlen betegség hálózati megközelítése történt, Barabási és munkatársai egy teljesen új koncepció szerint azt vizsgálták, hogy vajon a humángenetikai rendellenességek és az előidézésükben részt vevő betegséggének milyen viszonyban vannak egymással sejtszinten és a teljes szervezet szintjén. Ezt a megközelítést olyan példák támasztják alá, amelyekben egy genetikai rendellenesség annak ellenére azonos fenotípussal jelentkezik, hogy más-más gének mutációja áll mögötte (lókuszheterogenitás), illetve számos példa van arra, hogy ugyanannak a génnek a különböző mutációi (allélheterogenitás) különböző betegség-fenotípusokhoz vezetnek – erre az egyik legjobb példa a P53 tumorszuppresszor gén, amelynek mutációi legalább 15, klinikailag teljesen eltérő rákos megbetegedés kialakulásában vesznek részt. A Barabási-féle megközelítés olyan hálózatot szerkesztett, amely szisztematikusan összeköti a genetikai rendellenességeket (az emberi betegségfenomot) a betegségek okozó gének teljes listájával (a betegséggenommal), és ezáltal globális képet alkot az emberi hálózatról, amely a rendellenesség–betegséggén kölcsönhatások komplex listája. Az emberi betegségnetworkben a csomópontok a rendellenességeket jelentik. Két rendellenesség itt akkor kapcsolódik össze, ha a kialakításukban legalább egy gén mutációja vesz részt. A betegséggén-hálózatban viszont a csomópontok a betegségekben részt vevő géneket jelentik, és két gén akkor kapcsolódik össze, ha ugyanabban a betegségben bizonyított a részvételük. Ennek a hálózatnak a segítségével megállapították, hogy a betegségek okozó gének működésük alapján a sejten belüli hálózatok periferiáján találhatók, a sejtműködés szempontjából fontos hálózat közömbös helyein, míg a működéshez elengedhetetlen

gének a hálózatok középpontjában helyezkednek el, ahol a legtöbb működésfenntartó gén található. A módszer alkalmazásával olyan csomópontokat azonosítottak, amelyekre eddig nem is gondolhattak. Például a porc- és csontdaganatoknak, valamint az emlőrák kialakulásában szereplő útvonalaknak közös a csomópontja. Ennek nemcsak elméleti jelentősége van, hanem új terápiás lehetőségeket is jelent. Gondoljuk meg, hogy ezek alapján más betegségeknél is lehetne olyan gyógyszereket alkalmazni, amelyeket egy bizonyos betegségben már sikerrel használtak. Az egyetlen követelmény, hogy a két betegség-hálózatnak legyen közös csomópontja.

Rendszerbiológiai megközelítéseket alkalmaznak az új betegség-biomarkerek felfedezésére is. A biomarkerek alkalmasak arra, hogy segítségükkel megállapítsák a betegség súlyosságát, és megjósolják a betegség lefolyását. Ez a hálózati alapú megközelítés új emlőrákmetasztázis-markereket azonosított, és segített a betegségterjedés, valamint a betegek túlélési rizikójának a megállapításában. A cél minden esetben a gének vagy fehérjék funkcionálisan összekapcsolható csoportjait jellemző olyan biomarkerek azonosítása, amelyeknek összeadódó tulajdonságai a különböző betegek eltérő fenotípusaiért felelősek.

A rendszerbiológia hasznos a komplex betegségek patológiai és élettani regulációs mechanizmusainak feltárásában. Zhang és munkatársai olyan génszabályozási hálózatot fedeztek fel, amely kapcsolatba hozható az Alzheimer-betegséggel. Ez a hálózat nemcsak a betegséggel összefüggésbe hozható immunútvonalakat tárta fel, de olyan új és kulcsfontosságú hálózati szabályzókat is azonosított, amelyek a gyógyszeres kezelés új célpontjai lehetnek.

Az orvosbiológiai kutatások egyik fontos célja a betegségek okozó gének megállapítása. Feltételezhető, hogy amennyiben a biológiai hálózatok felelősek a genotípus–fenotípus viszonyokért, akkor a hálózatok jellegzetességei előre jelezhetik az eddig ismeretlen betegségekhez kapcsolható géneket. A rendszerszemléletű hálózati megközelítés szig-

nifikánsan hozzájárul a gyógyszerfejlesztés sikeréhez. Ily módon gyógyszercélhálózatok szerkeszthetők, megjósolhatók a gyógyszerek és a gyógyszercélpontok kölcsönhatásai, vizsgálhatók a gyógyszer mellékhatások, és új gyógyszerkombinációk tervezhetők.

MILYEN GENETIKAI ALAPON FEJLESZTETT VAKCINÁKKAL KÜZDHETÜNK AZ ÚJ TÍPUSÚ FERTŐZÉSEK ELLEN?

A szervezet kórokozókkal szembeni védekezőképességét immunizálással növelhetjük, illetőleg teremthetjük meg. Az orvostudomány az immunizálás két módszerét alkalmazza. Az aktív vagy hagyományos immunizálás során előlt vagy megváltoztatott fertőzőképességű élő kórokozók, vagy molekuláris genetikai módszerekkel termelt, kórokozói eredetű, immunválaszt kiváltó fehérjék bevitelével készítjük az emberi immunrendszert a kórokozóval szembeni ellenanyag-termelésre. A passzív immunizálással előre gyártott, a kórokozót inaktíválni képes ellenanyagot juttatunk a szervezetbe. A sikeres védekezés az immunmemórián múlik. A kórokozó hatására kialakuló immunválasz megöli vagy közömbösíti a behatolót. Két fő immunválasz keletkezik, amelyek lényegesen eltérőek. Az egyik esetben a szervezetben keletkező ellenanyagok szintje megemelkedik, és ez az emelkedett állapot nyújt védelmet akár évekig is. A másik esetben a kórokozókra „szakosodott” immunsejtek nyugalmi állapotba kerülnek, majd az ugyanazzal a kórokozóval történő következő fertőzéskor aktiválódnak, és ellenanyagot termelnek. A klasszikus humorális immunválasz esetén a timuszban (csecsemőmirigy) keletkező T-limfociták vagy közvetlenül, vagy a dendritikus sejtekkel együttműködve a kórokozó felszínén található antigén hatására közvetve indukálnak immunglobulin-termelést a szervezetben. A T-sejtes immunválaszra jellemző, hogy az ellenanyagot termelő sejtek gyorsan fejlődnek. Ezeknek a sejteknek egy része molekuláris emlékezetet alakít ki az adott kórokozóval szembeni immunválaszra. Mindamellet egy másik immunológiai memória is kialakulhat a csontvelőben képződött B-sejtek függvényében. Ezek a sejtek az ugyanazzal a kórokozóval történt újrafertőzésre aktiválódnak, és az általuk termelt ellenanyag különbözik az első találkozásakor termelődöttől, eltérő immunglobulin-

típusú lesz, és nagyobb erővel kötődik az ellenanyaghoz, mint az elsődleges válasznál. A specializálódott B-sejtek érése meghatározott szövetű szerkezetekben, a germinális centrumokban történik. Mint a molekuláris biológiában mindenben, itt is vannak eltérések ettől a klasszikus helyzettől. Ismeretes például a T-sejtektől független B-sejtes immunválasz, ahol az immunemlékezettel rendelkező B-sejt-altípusok között megoszlanak az immunválasz feladatai. Ezek a variációk gyakran antigénfüggőek. A B-sejtek immunmemóriában betöltött változatainak megértése jobb és funkcionálisan célzott vakcinák termeléséhez vezethet.

A hagyományos vakcinákkal sikeresen legyőztük a gyermekparalízist, a tetanuszt, a diftériát, a himlőt és a gyermekbénulást, hogy csak néhány olyan járványos betegséget említsünk, amelyek a háborúk mellett a legtöbb áldozatot szedték az emberiség történetében.

A DiPeRTe-PROBLÉMA

Az 1940-es évek óta az orvostudomány sikeresen alkalmazta a diftéria, tetanusz, pertussis (torokgyík, merevgörcs, számarköhögés) elleni DTP-vakcinázást a gyermekeket veszélyeztető betegségek megelőzésére. Egyetlen oltással hosszú távú védelmet értek el, de az immunizálás során gyakran alakult ki magas láz, és ritkán egyéb mellékhatások is előfordultak. Ezeknek a mellékhatásoknak az eredete az immunizálásban használt vakcinában keresendő, érte a számarköhögést okozó baktérium sejtfalában található toxin a felelős. Miután a mellékhatásokat szerették volna megszüntetni, az Egyesült Államokban új vakcinát fejlesztettek ki, amelyben eltávolították a toxint: ez lett a DTaP-vakcina. 2010-ben csak Kalifornia államban több mint 9000 számarköhögéses eset fordult elő a gyerekek között, majd ismételt járványok keletkeztek Minnesotában, Washingtonban és több más államban is. A számarköhögés elleni vakcinázásnál valami nagyon rosszul sikerült. Kiderült, hogy a toxintól mentesített vakcina – amely részben

a védőoltás elleni civil mozgalom hatására került bevezetésre – védelmet biztosít ugyan a szamárköhögés ellen, de csak a vakcinázást követő első 5 évben, majd ez a védelem fokozatosan megszűnik. Megoldást kellett tehát találni a kérdésre. Erre két javaslat is volt: a gyermekek újraoltása, vagy a terhes nőknek adott védőoltás. Egyik megoldás sem tűnik azonban kielégítőnek, egy aktívabb vakcinát kellett fejleszteni. Biotechnológiai úton módosították a vakcinázás hosszú távú sikerét biztosító, de mellékhatásokat okozó toxin szerkezetét. Figyelembe kell azonban venni, hogy mivel ez az egyetlen oltás védelmet biztosít a tetanusz és a diftéria ellen is, amennyiben megváltoztatják a szamárköhögés kivédésére szolgáló antigéneket, az megváltoztathatja az immunválaszt a másik két betegséggel szemben is. Ennek a fontos kérdésnek a megoldása még évekbe telhet. Ezért azokban az országokban, ahol a mellékhatások nélküli DTaP-vakcinát használják, továbbra is újra és újra megjelenő szamárköhögéses esetekkel kell számolni.

VAKCINA A GYERMEKKORI HASMENÉS ELLEN

A rotavírus a gyermekek kórházi ápolását igénylő súlyos, hányással és hasmenéssel járó kórképét okozza. Szerencsére létezik védőoltás ez ellen a kellemetlen tüneteket előidéző kórokozó ellen. Az Egyesült Államokban 2006 óta biztosított a védőoltás a rotavírus ellen. Egy tanulmány kimutatta, hogy a vakcinálás előtti évekhez képest megritkult mind a 25 év alattiak, mind a 15 év alattiak hasmenéses, hányásos tünetek miatti kórházi kezelése, ráadásul azokban a gyermekközösségekben, ahol a gyermekeknek csak egy részét vakcinálták rotavírus ellen, a hasmenéses-hányásos járványok jelentősen lecsökkentek, bizonyítván, hogy a vakcinálás ezekben a közösségekben a nem vakcináltaknak is előnyökkel járt.

HARC A MÉHNYAKRÁK ELLEN

A humán papillomavírus-fertőzés rendkívül gyakori mind a férfiak, mind a nők körében. A férfiak és nők 70–80%-a fertőződik ezzel a vírussal. Legtöbb esetben a fertőzés nem okoz tüneteket, de a hatására néhány esetben méhnyakrák és gégerák alakulhat ki. A 2000-es évek közepétől mód van mind a lányok, mind a fiúk vakcinálására. A védőoltás megjelenése után vakcinázást javasoltak minden 12 év alatti lánynak – miután a vírus szexuális úton terjed, ezért szükséges azt a szexuális aktivitás előtt alkalmazni. Egy vizsgálat szerint, amelyet a 2006 óta immunizált nőkben végeztek, a humán papillomavírussal fertőzöttek száma 56%-kal csökkent. A csökkenés azt jelenti, hogy az Egyesült Államokban az előfordulási gyakoriság minden tizedik fertőzöttről minden huszadikra csökkent. Az elvégzett vizsgálat szerint a vakcina a fiúknál és a lányoknál is biztonságos és hatásos volt. Arra még nincs adat, hogy az oltások mennyivel csökkentették a méhnyakrák előfordulási gyakoriságát.

A modern genetika és biotechnológia segítségével ma már előállíthatók olyan mesterséges vírusok, amelyek többféle, immunválaszt kiváltó antigént fejeznek ki, és olyan vakcinák előállítására alkalmazhatók, amelyek lehetővé teszik a nagy antigén-változékonysággal bíró kórokozók elleni immunizálást. Ennek egyik példája a papillomavírus elleni, ún. polivalens védőoltás kifejlesztése.

AIDS-VAKCINA?

Az orvostudomány a vakcinálással sikeres harcot vívott, és gyakorlatilag megszüntette a kanyaró- és gyermekbénulási járványokat. Vannak azonban olyan halálos betegségeket okozó vírusok, amelyek genetikai anyaga rendkívül gyorsan megváltozik a szervezetben, és új mutációk alakulnak ki. Ennek következtében a vírusok kijátsszák a szervezet immunválaszt, és a mutációk következtében megőrzik fertőzőképességüket. Ezek a gyilkosok az AIDS-et okozó

HIV1 vírus, a néha halálos kimenetelű influenzát okozó vírusok, a hepatitis C vírus, a dengue- és a nyugat-nílusi lázat okozó vírusok. Ezek a patogének sem sebezhetetlenek, a kulcskérdés az, hogy a kutatók megtalálják-e a vírusok Achilles-sarkát, ami ellen ellenanyag termelődik, mégpedig olyan széles spektrumú közömbösítő ellenanyag, amely semlegesíti a vírusokat attól függetlenül, hogy azok milyen gyorsan mutálódnak. A stratégia tehát adott, a megvalósítás azonban rendkívül bonyolult, és évekbe telik, ahogy azt a hatásos AIDS-vakcina kifejlesztése terén tett erőfeszítések is bizonyítják. 2006-ban kezdeményezték, hogy az AIDS-fertőzés kivédésére vakcinát állítsanak elő. A próbálkozás azonban máig sikertelen maradt, annak ellenére, hogy ez alatt a 20 év alatt a kutatók jelentős ismeretekre tettek szert a HIV vírus immunválaszt kiváltó és azt közömbösíteni képes lehetséges vakcináról. A kísérletek azzal kezdődtek, hogy 1800 vérmintát vettek különböző afrikai, európai országokból, Ausztráliából és az Egyesült Államokból származó AIDS-es betegektől, és megvizsgálták a vérszérum vírusközömbösítő hatását. A vírus felszínén azonosítottak egy olyan immunválaszt kiváltó fehérjét, a gp120-at, amely célpontja lehet a nagy hatású vírusközömbösítő vakcinának. A HIV-fertőzés első lépéseként ugyanis ez a gp120-as fehérje kapcsolódik az emberi fehérvérsejtek felszínén található kötőhelyhez, néhány ellenanyag viszont a gp120-hoz kötődve megakadályozza a kölcsönhatás kialakulását, és ezáltal a vírus nem jut be a sejtekbe. A HIV vírus mutációinak következtében a gp120 rendszeresen alakot vált, ezáltal kikerüli az immunválaszt. A vírusnak a vírusr-membránon található és a gp120-hoz kapcsolódó másik fehérjéje szintén ígéretes, immunválaszt kiváltani képes antigénnek bizonyult. Egyes kutatók nem az ellenanyagokon alapulók, humorális immunválaszban bíztak, hanem abban, hogy a HIV vírussal fertőzött sejteket specializálódott ölü T-limfocitákkal tönkretegyék. Mások az ellenanyagok és az ölü T-limfociták kombinációját javasolták. A széles spektrumú vírusközömbösítő ellenanyag megtalálásával az a problé-

ma, hogy azt a vírusfertőzéshez legjobban alkalmazkodó egyes B-sejtek termelik, de rendkívül kis mennyiségben. Egy módszertani újítás, amelynek segítségével a termelő, egyedi B-sejtekből történt ellenanyag-klónozással választanak közömbösítő ellenanyagokat, jelentősen megváltoztatta a kutatási irányokat. A kutatók megpróbálják megérteni, hogy termelődik az emberi szervezetben a B-sejtek által kiválasztott széles spektrumú közömbösítő ellenanyag. Mint az egyéb fertőzések esetén, a vírus bejutásával a B-sejtek osztódásával olyan sejtvonalak keletkeznek, amelyek a behatolóval szemben nagyobb affinitással rendelkeznek. Ezt a B-sejt-érési folyamatot a tudományos irodalom affinitási érésként ismeri, amelyben egy sorozatos mutációval és szelekcióval párosult folyamat eredményeképpen a leg-hatékonyabb immunválaszra képes B-sejtek alakulnak ki. A termelt ellenanyag évek alatt alakul széles spektrumú ellenanyaggá. A mutációk megváltoztatják a klasszikusan Y alakú ellenanyag-molekulák csúcsait, de érdekes módon a hatékony, ám rendkívül kis mennyiségben termelt, széles spektrumú közömbösítő anyagokban mutációk találhatók az ellenanyag-molekulák egyébként stabil, konzervatív részein is. Ezt a folyamatot egy Malawiból származó férfi HIV-fertőzésének nyomon követéséből állapították meg. Elmondhatjuk, hogy az AIDS elleni hatékony vakcina piacra kerüléséig még évek telhetnek el, annak ellenére, hogy az utóbbi időben jelentős tudományos ismeretek születtek.

HEPATITIS C

A 70-es évek eleje óta a hepatitis C-t a hepatitis A és B vírusok által okozott hepatitis eltérő formájaként azonosították, de magát a vírust sokáig nem tudták jellemezni. Erre 1989-ig kellett várni. Meghatározták a vírus életciklusának főbb lépéseit, megismerték a vírusgenomot, leírták a vírus és a gazdasejtek kölcsönhatásait, és az általuk kifejtett komplex immunválaszt. Ugyanakkor a sikeres hepatitis C elleni vakcina még mindig hiányzik. Miután a hepatitis C-vel

szemben elég hatásos egyéb kezelési eljárások jelentek meg, a vakcina kifejlesztése a gyógyszergyárak csökkent érdeklődése miatt háttérbe szorult. A jelenleg optimális kezelési protokoll azonban – amely interferon, a vírusellenes ribavirin és egy másik közvetlenül ható antivirális szer – súlyos gyógyszer mellékhatásokat okoz a betegekben, és csak a hepatitis C-vel fertőzött betegek kis hányadán alkalmazható. A kezelés magas költsége még a leggazdagabb országok számára is súlyos terhet jelent. Maga a betegség rendkívül alattomos, a legtöbb fertőzött ember mindaddig nem is tudja, hogy hordozza a vírust, amíg az súlyos, gyakran halálos tüneteket nem okoz. Jelenleg két hepatitis C elleni vakcina van klinikai kipróbálás alatt. Az egyik biotechnológiai úton készült, a hepatitis C vírus két sejtfelszíni glikoproteinjét tartalmazza egy erőteljes immunválaszt kiváltó adjuváns-hoz kötve, a másik meg az emberi adenovírusba épített, a hepatitis C-ből izolált DNS-szekvenciát tartalmaz. Az oltással bejuttatott adenovírusban található hepatitis-DNS-szakaszról olyan fehérje termelődik, ami ellen a szervezet ellenanyagot termel. A klinikai kipróbálás alapján az adenovírus-alapú vakcina tűnik a sikeresebbnek. Ahhoz azonban, hogy ebből immunterápiára alkalmas, széleskörűen használható vakcina szülessen, a gyógyszergyárak és az egészségügyi hatóságok kutatókkal való együttműködése szükséges.

ÉLETRE SZÓLÓ INFLUENZAOLTÁS?

Éves rendszerességgel ajánlják az időseknek, a gyermekeknek és az egészségügyben dolgozóknak az influenza elleni védőoltásokat. Annak ellenére, hogy az oltás ingyenes, kevesen veszik igénybe. A kutatók alternatív megoldáson, egy életre szóló védettséget adó influenza-védőoltáson dolgoznak. Az influenzavírus felszínén található a hemagglutinin nevű fehérje, amely segít a vírusnak az emberi sejtekbe hatolni. A jelenleg alkalmazott védőoltások ez ellen a fehérje ellen termeltetnek ellenanyagot. Csakhogy az influenzavírus

olyan gyorsan változtatja a hemagglutininje szerkezetét, mint a kaméleon a színét. Az egyik évben adott hatásos védőoltás által kiváltott ellenanyag már a következő évben nem véd a disznókról vagy baromfiról emberre terjedő kaméleonvírussal szemben, ezért a megváltozott hemagglutininre specifikus új oltóanyagot kell használni, és a fegyverkezési verseny tovább folyik: mutáció, új oltás, mutáció, új oltás... A kutatók azt találták, hogy létezik olyan széles spektrumú ellenanyag, amely közömbösítette mind a H5N1 madárinfluenza-vírust, mind az 1918-as világjárványt okozó H1N1 törzset (az akkori influenzajárványban egyébként többen haltak meg, mint az I. világháború frontjain együttvéve). A törzsek nevében a H a hemagglutinin szerkezetére vonatkozik. Kiderült, hogy az ellenanyag az influenzavírus hemagglutinin-tüskéjének nem a gyorsan változó, hanem a tüske alapját képező, nem változó részéhez kötődik. Ennek a ténynek az alapján különböző stratégiák születtek, hogy mesterségesen állítsanak elő olyan vakcinákat, amelyek antigénként a nem változó részt tartalmazzák. A probléma ott van, hogy a vírus felszínén ez a nem változó rész természetes állapotban el van rejtve, így az ellenanyag nem tud hozzá kötődni. Nanotechnológiai eszközökkel azonban megváltoztatható a hemagglutinin szerkezete, és széles spektrumú vírusközömbösítő ellenanyagok termelhetők. Rövid időn belül tehát áttörés várható az influenza világjárványok megelőzésében és a védőoltási stratégiában.

GYÓGYÍTÓ ELLENANYAGOK A RÁKTERÁPIÁBAN

Az új genomikai eljárások segítettek az emberi immunválasz molekuláris részleteinek megismerésében és az egyénre szabott vakcinálás megindításában. Ennek különösen a különböző tumortípusok ellen fejlesztett peptidvakcinák felhasználásában van jelentősége.

A rákterápia alapja ma is a sebészi beavatkozás, az azt követő súlyos mellékhatású kemoterápia és a sugárkezelés. Az utóbbi 16 évben azonban egy új, kevés mellékhatással

járó, az egyes tumortípusokra egyénre szabottan alkalmazható gyógymód van használatban, a daganatok fehérjét felismerő és a daganatsejteket elpusztító ellenanyag-terápia. Az eddigi leghatékonyabb, személyre szabott gyógykezelést a rekombináns fehérjék elleni monoklonális ellenanyagok biztosítják, amelyek a ráksejtek specifikus sejtfelszíni szerkezeteit változtatják meg oly módon, hogy a végeredmény a ráksejtek pusztulása. Jelenleg 13 olyan ellenanyag van a gyógyításban, amelyek hagyományos immunglobulin G ellenanyagok vagy ezek tervezett, módosított variánsai. A forgalomban lévő monoklonális ellenanyagok egyik alcsoportja a ráksejtek felszínén lévő, a sejtek növekedéséhez elengedhetetlen növekedési faktorok (epidermális növekedési faktor, EGF és HER2) kötőhelyeihez kapcsolódik, és így megakadályozza a faktorok kötődését. A másik alcsoport a tumorsejtek táplálásához elengedhetetlen hajszálérhálózat kialakulását gátolja meg a ráksejtek által kiválasztott vaszkuláris endoteliális növekedési faktor közömbösítésével. Újabb variáció egy témára, amikor a monoklonális ellenanyagokat szállítóeszközként használják a tumorsejteket elpusztító sejtmérgek célba juttatására. Maga az ötlet már régóta keringett, a kivitelezését a csakis a tumorsejtekhez kötődő ellenanyagok hiánya, a hatásos és nem immunogén hatású sejtmérgek, valamint az összekapcsoláshoz hiányzó kémiai technológia gátolta.

Az utóbbi lehetőség megvalósítása elnyerte a *Science* tudományos magazin „a 2013-as év legjelentősebb tudományos áttörése” címét. Az előzőekben ismertetett ellenanyagok mesterségesen termelt immunglobulinok voltak, az új siker a beteg saját immunsejtjeit módosítja úgy, hogy megszünteti a rákos területen kialakult immunszuppresszív, immungátló hatást, és a saját immunsejteket a rákos daganat elpusztítására készíti. Annak ellenére, hogy a legtöbb rákos betegben aktiválódnak olyan T-limfociták, amelyek a tumorsejtek felszínén lévő módosult fehérjéket testidegennek ismerik fel, a keletkező immunválasz klinikailag nem jelentős a szervezet tumorelles harcában. A kutatók felis-

merték, hogy a saját tumor elleni immunválasz fölerősítése és a tumorkörnyezet immunitáscsökkentő hatásának megszüntetése kulcsfaktor lehet a terápiában. Az antigének által aktivált T-limfociták felszínén van egy fehérje, a CTLA4, amely más fehérjével együttműködve gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását. Ezt a kölcsönhatást azonban mesterségesen előállított monoklonális ellenanyagokkal gátolni lehet.

A jelenleg klinikai kipróbálás alatt lévő technológiák közül a legígéretesebb egy gyógyszer-tabletta nagyságú, sebészileg a betegbe ültethető immunológiai eszköz. Ennek az a lényege, hogy egy mesterséges, biológiailag lebomló polimér hálóba – amely úgy viselkedik, mint egy konyhai mosogatószivacs – beépítik a makrofágok szaporodását fokozó növekedési faktort, a beteg saját daganatából kinyert sejtkivonatot, valamint egy szintetikus, CpG nukleotidokban gazdag DNS-szakaszt, ami hasonló a baktérium DNS-éhez és fokozza az immunsejtek aktiválását. A technológia állatkísérletekben kiválóan bizonyított, a kezelt állatok tumornövekedése megállt, illetve a tumorok eltűntek. A klinikai kipróbálás jelenleg áttétes melanómás betegeken folyik, de már készül az emlőrákra és egy súlyos agydaganatra, a gliómára hatásos változat is.

HOGYAN BEFOLYÁSOLJA A MÉHEN BELÜLI FEJLŐDÉS A KÉSŐBBI BETEGSÉGHAJLAMUNKAT?

A fiatal szülők kíváncsian hajolnak az újszülött fölé, a saját és közeli rokonaik jellegzetességeit kutatva. Amikor az újszülött fülének, szemének, szájának alakját, arcának jellegzetességeit, mosolyát vizsgálják, nem látják azt, ami igazán lényeges, azokat a jellemzőket, amelyek a gyermek további életében, egészségében oly fontos szerepet játszanak majd. Az tény, hogy minden gyermek a szülei örökítőanyagának a keveréke, de egy kicsit több is annál: „az anya kifejeződése” Barker szerint. Állítása szerint az emberek külső és belső jellegzetességeit a megszületésük előtti, az anyaméh által nyújtott környezet is formálja. A Barker-hipotézis szerint a terhesség specifikus időszakában ható ártalmak (teratogének), vagy a normális fejlődéshez szükséges feltételek hiánya a magzat éppen fejlődő szerveinek strukturális és funkcionális károsodását eredményezhetik. Olyan változásokat indukálhatnak a sejtek felépítésében vagy anyagcseréjében, amelyek később manifesztálódó betegségekre hajlamosítanak. A káros hatás érinti az anyát, a fejlődő magzatot, sőt a magzat reprodukív szervein keresztül a következő generációt is (háromgenerációs hatás).

Epidemiológiai és molekuláris bizonyítékok szerint az egyedfejlődés méhen belül eltöltött szakaszának körülményei befolyásolják az egyén későbbi egészségét és betegségrajlamát. A terhesek alultápláltsága, dohányzása, élettani stresszállapota, valamint az anyai cukorbetegség, a terhességi toxikózis állapot, a terhesek kóros elhízása azok a tényezők, amelyek a stresszorok típusától függetlenül előidézik a koraszülést, az utódok későbbi életkorban kialakuló kóros elhízását, szív- és érrendszeri betegségrajlamát és késői típusú cukorbetegségének a kifejlődését.

A méhen belüli életben a nem megfelelő környezet szignifikánsan megnöveli a későbbi életkorban előforduló betegségek gyakoriságát. Ezt a jelenséget *korai életprogramozásnak* hívjuk. Azok a tényezők, amelyek károsan befolyásolják a

korai vagy késői életkorban megjelenő egészségállapotokat, magukban foglalják az anyai betegségeket, azok kezelését, az anya terhesség alatti életmódját, táplálkozását, fizikai aktivitását, a külső szennyező anyagoknak való kitettségét.

A TERHESSÉGI DEPRESSZIÓ KÖVETKEZMÉNYEI

A terhes nők több mint 13%-a mutat depressziós tüneteket a terhesség alatt vagy a terhesség utáni első évben. A terhesség alatti anyai depresszió megnöveli annak valószínűségét, hogy az újszülött kis testsúllyal szülessen. Ez annak a következményeképpen alakul ki, hogy az anyai depresszió olyan magasabb hormontermeléshez vezet, ami az utódoknál testtömegindex-csökkenést okoz. A szülés utáni depresszió pedig csökkenti az újszülött számára olyan fontos anyatejjel történő táplálás időszakát. Ezenkívül, ha az anya a terhesség 32. hetében izgalmi-depressziós rendellenességben szenved, akkor annak a valószínűsége, hogy a gyermeke hétéves korában asztmás lesz, kétszerese a normális terhesekének. Hasonlóan, ezek a gyerekek rendellenességeket mutatnak későbbi életükben a beszédképzésben, a figyelemben, az okfejtésben is. Ha az anya depressziós, a gyermeknél háromszoros a rizikója arra, hogy figyelemhiányos, hiperaktív tüneteket mutasson, és viselkedési, emocionális problémái legyenek. Ennek az az oka, hogy a placenta által termelt CRH pozitív visszacsatoló útvonalat teremt, amely a születés után megszakad, így a magzat emelkedett szintű glukokortikoidoknak van kitéve, amelyek befolyásolják az idegrendszer fejlődését és programozását, aminek következtében a gyermek viselkedési zavarokra lesz hajlamos. Bizonyos depresszió elleni gyógyszerek, amelyeket a terhes anya szed, hosszú távú következményekkel járhatnak a születendő gyermek életében.

CUKOR, CUKOR, CUKOR

A terhesek mintegy 50%-a megváltozott glükóztoleranciát mutat, akik közül 5% cukorbeteg lesz. A terhesség alatti fizi-

kai aktivitás körülbelül 50%-kal csökkenti a cukorbetegség kialakulását annak következtében, hogy a vázizmok kontrakciója fokozza a cukorfelhasználást, és elősegíti az inzulin hatékonyságát. A terhes anya magas vércukortartalma vagy elhízása a magzatban az inzulinszint emelkedéséhez és zsírlerakódáshoz vezet, amely a születés után kifejlődő metabolikus szindrómát okozza. Ennek a szindrómának a fő jellegzetessége az elhízás, aminek következtében cukorbetegség és szív- és érrendszeri rendellenesség alakul ki a későbbi években. A megszületés előtti táplálkozás és a metabolikus betegségek viszonya U alakú görbét mutat, mind a nem megfelelő, mind a túltáplálás a metabolikus betegség kialakuláshoz vezet. A jelenségre a legjobb példa a pima indiánok esete, akik életük során sikeresen alkalmazkodtak a sivatagi életviszonyokhoz, a megfelelő öntözőrendszer kialakításával megalapozott, termesztett növényi táplálkozást vadászattal elejtett húsbevitellel egészítették ki. Ez az egyensúly a 19. századi európai invázió következtében megbomlott, és az életstílusuk megváltozásához vezetett. Ennek következtében ez a népcsoport jelenleg a világ legmagasabb II-es típusú diabétesz-előfordulási gyakoriságát mutatja, 35 éves korukra az indiánok 70%-a cukorbeteg lesz.

A cukorbeteg terhesége örökölt kört mutat. Azok a nők, akiknél ezt a betegséget állapítják meg a terhesség előtt vagy alatt, nagy valószínűséggel komplikációknak néznek elébe. Gyermekeik nagy rizikóval lesznek elhízottak, és már fiatalkorukban II-es típusú diabétesz alakul ki náluk. Az elhízás nagy gyakorisággal kapcsolódik autizmussal és fejlődési elmaradottsággal. Az utóbbi időkben vált nyilvánvalóvá, hogy a metabolikus betegségek kialakulásában epigenetikus tényezők, így a méhen belüli stresszorok – amelyek magukban foglalják a nem megfelelő anyai táplálkozást és a placenta-rendellenességeket (a nutrienst ellátás megváltozása és hypoxia, oxigénhiány) – hatással vannak a fejlődésre, és epigenetikai módosulásokat okoznak. A születés utáni időszakban az elhízás, a fizikai inaktivitás további tényező a cukorbetegség kialakulásának fokozásában.

A TERHESSÉGI ASZTMA ÉS KÖVETKEZMÉNYEI

A terhesek körülbelül 10%-a asztmás, és ez az a betegség, ami a terhesség lefolyását a leggyakrabban komplikálja. A terhesség alatti asztmás rohamok a megszületett fiú újszülötteknél alacsonyabb testsúlyt okozhatnak. A legnagyobb veszélyt sokkal inkább a terhes asszonyok nem megfelelően kontrollált asztmája jelenti, mint az asztma kezelésére használatos gyógyszerek mellékhatásai. A terhesek alvási rendellenessége a magzatban oxigénhiányt okozhat, ami a születés után szívritmuszavarokhoz és légzési acidózishoz vezetnek.

VASHIÁNY ÉS KÖVETKEZMÉNYEI

A fiatal nők, különösen a terhesek, gyakran vashiányosak. Ennek az az egyik legfontosabb oka, hogy a táplálékkal keveset vasat fogyasztanak, ami a terhesség alatti megnövekedett vasigénnyel súlyosbodik. Az anyai vastartalékok a terhesség első hat hónapjában kimerülnek, miután a gyermeki szervezetnek önállóan kell vasat produkálnia. Kimutatták, hogy a terhesség alatti anyai anémia kis fejkörfogatú, alacsony testsúlyú gyermekek születését okozza. A vashiány és az anémia következtében kialakult oxigénhiány, a hypoxia, mind az anyában, mind a magzatban stresszt, a magzatban növekedési visszamaradást okoz. A vashiány a vörösvértestek oxidatív károsodását idézi elő. A vashiány növeli a terhesek fertőzéshajlamát, ezenfelül az anémiás terhesek utódaiban hatéves korukra a kontrollhoz képest háromszor gyakrabban jelentkeznek asztmás tünetek.

ÉLETSTÍLUS ÉS UTÓDOK

A terhesség korai szakaszában igen fontos, hogy az anya milyen életstílust folytat. A terhesség alatti stressz koraszülést eredményezhet, megváltoztatja az újszülött immunrendszerét. Kimutatták, hogy a terhes anyát ért szociális,

pszichés behatások – úgymint a szegénység, a családi konfliktusok, az emocionális negligálás – olyan stresszhelyzetet okoz, amely befolyásolja a magzat fejlődését. Ezeknél a gyermekeknél fiatal korban a fehérvérsejtekből vizsgált kromoszómavégek, a telomérek megrövidülését találták, ami előrevetíti bizonyos betegségek korábbi előfordulását, és korai halandóságot jelenthet.

A cigarettafüst több mint 4000 olyan vegyületet tartalmaz, amelyek közül a policiklusos aromás szénhidrogének, például az arilamin és a nitrozamin rendkívül toxikus hatásúak. Ezeknek a vegyületeknek a lebontásában a citokróm enzimrendszer vesz részt. Közülük a CYP1A1 és a glutation-transzferáz a legfontosabb. Ezen fehérjék kódoló génjeinek polimorfizmusai a dohányosok újszülöttjeiben súlycsökkenést és fejlődési visszamaradottságot okoznak. A terhesség alatti anyai dohányzás az újszülöttnél abnormális tüdőfunkció kialakuláshoz vezet. A terhes nők passzív dohányzása pedig az asztma kialakulását segíti elő az újszülöttben. A dohányzó nők gyermekeinél gyakrabban fordul elő az elhízás abban az esetben, ha a terhesség alatt abbahagyják a dohányzást, mivel a nikotinmegvonás a terhesekben gyakori étkezéseket és következményes súlynövekedést idéz elő.

Azoknál a gyermekeknél, akik a terhesség idején dohányfüstnek voltak kitéve, csökkent idegrendszeri fejlődést figyeltek meg. Koncentrálókéességük csökken, hiperaktívak lesznek. Ennek kialakulásában a dopamin transzporter gén egyik alléljának homozigóta formában való előfordulása játszik döntő szerepet. Ha a dopamintranszporter DAT1 és D4 alcsoportja és a dopaminreceptor 4-es változata együtt öröklődik, akkor a hiperaktivitási rendellenesség rizikója kilencszeresére nő.

Az otthoni környezet befolyásolja az újszülött későbbi betegség hajlamát. A születés után a szintetikus textíliákkal való kapcsolat megemeli az allergia hajlamot, miután a szintetikus anyagok olyan szerkezetűek, hogy a házi atkaallergének koncentrációja ezekben tizenötszöröse a gyá-

pottartalmú textíliákénak. A tisztítószerekben lévő kémiai anyagok légzőrendszeri elváltozásokat okozhatnak, lehet, hogy hatásukat epigenetikai változásokon keresztül fejtik ki.

A lakókörnyezet policiklusos aromás szénhidrogénekkal való légszennyezettsége terhes asszonyoknál az újszülöttek hároméves korára alacsonyabb IQ-t okozott. A gépkocsiforgalomból származó aromás szénhidrogének DNS-károsító hatásúak, ami a későbbi életkorban asztmához, rákos megbetegedések kialakulásához vezethet. Kimutatták, hogy a levegő policiklusos aromás szénhidrogén-tartalmának koncentrációja 2,4 nanogramm/köbméter felett a DNS-metilációt tizennégyszeresére növeli, az asztma előfordulási gyakoriságát pedig négyszeresére. Ezek alapján nyilvánvaló, hogy a környezeti légszennyeződés csökkenése jó néhány betegség előfordulási gyakoriságát lényegesen csökkenti.

AZ ANYAI TÁPLÁLKOZÁS HATÁSAI

Az anya táplálkozása közvetett vagy közvetlen hatással van az újszülött életkilátásaira. Az előbb említett szennyező anyagok DNS-károsító hatását a táplálékban lévő antioxidánsok kivédik. Ezt mutatja az is, hogy azokban az egyéneknél, akiknél a vér alfa-tokoferol-szintje alacsony volt, a DNS-károsodások négyszerese található azokhoz képest, akiknél ez az antioxidáns magas koncentrációban volt jelen. A terhesség alatti halfogyasztás csökkenti a koraszülés és az alacsony testsúllyal születés valószínűségét, valamint az allergiás bőrtünetek és egyéb allergiás betegségek előfordulási gyakoriságát. Mivel a halhús a telítetlen zsírsavak gazdag tárháza, ez a tulajdonsága jótékony hatású az ideg-, az immun-, valamint a szív- és érrendszer fejlődésére. A halfogyasztással azonban óvatosnak kell lenni, ugyanis bizonyos halfajtákban a tengerek szennyezettsége miatti higanykoncentráció jelentősen megemelkedett. Biztonsággal fogyaszthatók a szardíniák, a lazac és a rákfajták, míg a tonhal fogyasztása kerülendő.

A növényi anyagokban, gyümölcsben gazdag terhességi étrend megelőzi az újszülött későbbi életkorában kialakuló asztmát és allergiás bőrgyulladást. Az E- és D-vitamin terhesség alatti szedése jótékony hatású a magzat növekedésére, és szintén megelőzi az asztma kialakulását. Hazánkban is ajánlják minden nő számára a terhesség kialakulása előtt a folsav szedését. Ez a fontos táplálékalkotó megelőzi a nyitott gerinc előfordulási gyakoriságát az újszülötteknél, mivel fontos metildonorként részt vesz a DNS-metilációban, amely – mint tudjuk – az egyedfejlődés korai szakaszától kezdve folyamatosan változik. Befolyásolja az idegrendszer embrionális fejlődését is.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a méhen belüli életben a magzatot ért közvetlen vagy közvetett hatások befolyásolják a gének kifejeződését, amely egy életen át meghatározza a különböző betegségekre való hajlamot. Az embrionális életben bekövetkezett epigenetikai változások felelősek a későbbi életben kialakuló növekedési és metabolikus folyamatok szabályozásáért. A gyermek későbbi életkorának egészsége, étvágya, metabolizmusa, intelligenciája és temperamentuma attól függ, milyen típusú és mennyiségű tápanyagokhoz jut a méhen belül, milyen gyógyszeres behatások, fertőzések érik ebben a fejlődési stádiumban, valamint a terhes anya milyen mentális, fizikai és stresszállapotban van a terhesség idején.

MILYEN GENETIKAI MÓDSZEREKKEL BIZTOSÍTHATJUK AZ EGÉSZSÉGESEBB UTÓDOK SZÜLETÉSÉT?

„Egyre gyakrabban vádolnak meg bennünket, hogy oktanul Istent játszunk, amikor a jelen és jövő emberiségének életminőségét akarjuk javítani. A genetika dobókockája továbbra is túl sok egyénre és családjukra ró ki kegyetlen sorsot, amire ők nem szolgáltak rá. A tisztesség úgy kívánja, hogy valakinek meg kell őket menteni a genetikai pokoltól. Ha mi nem játszunk Istent, ki fog?” (James Watson, Nobel-díjas genetikus)

Az értelmes, tájékozott párok már a fogamzás előtt megteszik azokat az óvintézkedéseket, amelyek elősegíthetik az egészséges utódok születését, így megfelelő összetételű vitaminkészítmények szedésével megelőzhetik a súlyos fejlődési rendellenességek kialakulásának egy részét, életmódjuk, táplálkozásuk megváltoztatásával pedig kivédhetik a kis súlyú vagy koraszülött csecsemők megszületését. Abban az esetben pedig, ha előző gyermekeik valamelyikénél vagy a családjukban genetikai betegség fordult elő, lehetőségük van a genetikai tanácsadó szolgálat igénybevételére.

A genetikai tanácsadás elnevezés Reed amerikai genetikustól származik, aki 1947-ben ezt javasolta a szolgáltatás megkülönböztetésére az akkor még nagy hatású és nagy elutasítottságú eugenikával szemben. Ő a tanácsadást genetikai szociális munkának tekintette, és ez a felfogás máig fedi a munka pszichológiai aspektusát. A szolgáltatást azoknak a családoknak ajánlotta, ahol egy rendellenesség halmozottan fordult elő. Amikor 1967-ben elvégezték az első amniocentézist, a tanácsadás fókusza a veleszületett genetikai betegségek magzati kori diagnózisára irányult. Abban a döntéshozatalban segített, hogy a betegséggel sújtott magzatot megtartsa-e a család vagy abortuszt kérjen. A tanácsadás nem direktív természetét a humánogenetika területén dolgozó pszichológusok, szociális munkások kezdeményezésére vezették be. A kezdeményezésnek támogatást adtak

az emberi jogok, az abortuszhoz való jog, a betegjogok, a hátrányos egészségügyi helyzetűek jogai és a feminista mozgalmak területén bekövetkezett kedvező változások.

A genetikai tanácsadás szolgáltatásai a klinikai genetikai sarokkövét jelentik. A genetikai tanácsadás olyan kommunikációs és oktatási folyamat, amelyben a genetikában képzett genetikus szakorvos egyének vagy családok részére egy genetikai alapú elváltozás természetéről, kialakulásának lehetőségéről, örökölhetőségéről, megelőzéséről és lehetséges gyógyításáról ad információt. Célja, hogy segítse a családot a megfelelő reprodukciós lehetőség kiválasztásában a következő egészséges gyermek születése érdekében. A tanácsadó személyes meggyőződésétől független, a tudomány állásának megfelelő, objektív tájékoztatást ad, amely független az adott családról alkotott személyes véleményétől is. A tanácsadás olyan szakmai információn alapuló egészségügyi szolgáltatás, amely az igénybe vevőt az információn alapuló döntésben segíti. A genetikai tanácsadó hangsúlyozottan csak felvilágosít, informál, a döntést maguk az érintettek hozzák. Pszichológiai és emocionális támogatást is ad egy barátságos, nem elrettentő környezetben, amely segít a következmények egyéni és családi feldolgozásában. A tanácsadó olyan kérdésekben is segít, amelyek szélesebb körű következményekkel járnak, és azokra a családtagokra is vonatkoznak, akik az adott pillanatban nincsenek jelen. A tanácsadást végző csak klinikai genetikusi szakképesítéssel rendelkező szakember lehet.

A tanácsadó az igénybe vevő család számára négy fontos kérdésben ad tájékoztatást:

- milyen betegségről van szó,
- az mennyire veszélyezteti a magzat vagy az újszülött életét,
- miért fordul elő, hogyan öröklődik, és végül
- hogyan lehet az ismétlődését kivédeni?

A tanácsadás azonban nem szűkíthető le kizárólag a tanácsot adó klinikai genetikusra, hiszen a folyamat

az egészségügyi alapellátást végző orvosnál kezdődik. Ezért legyen az gyermekgyógyász, szülész, családorvos, mindegyiküknek ismerni kell a genetika alapvető szabályszerűségeit, és tanulmányaik során alapfokú klinikai genetikai képzésben kell részesülniük és azt készségszinten elsajátítaniuk. A genetikai tanácsadás igénybevételét kell javasolni, ha az újszülött fejlődési rendellenességgel vagy ismert genetikai betegséggel születik; ha a családban öröklődő rendellenességek fordultak elő; ha a családban értelmi fogyatékoság vagy fejlődési visszamaradottság jelentkezett; ha az újszülött kis növésű, óriásnövésű vagy a későbbiekben csökkent növekedésű; ha a gyermek feltételezhetően kromoszomális rendellenességet hordoz; ha a családban ismétlődő vetélések vagy terméketlenség fordult elő; ha a családban fokozott rákhajlam jelentkezett; és ha a terhes 35 évnél idősebb. A tanácsadás a fenti esetekben különböző módon segíthet. Az első eset fiatal szülőknél, az első gyermek születése után fordul elő, és talán a legtragikusabb. A szülők azt kérdezik hogy: „mennyire vagyok én felelős a rendellenesség kialakulásáért, hogy lehetne megmenteni a gyermekemet?” Ebben az esetben a tanácsadó valamennyi okot, a kondíció ritka előfordulását és a lehetséges terápiás lehetőségeket is figyelembe véve könnyíthet a kezdeti félelmeken.

A GENETIKAI TANÁCSADÁS ALAPELVEI

Az érintett családok leghatékonyabb tájékoztatása érdekében valamennyi genetikai tanácsadó orvosnak néhány alapvető elvet kell követnie, amelyek a biztos klinikai diagnózist, az érintett család tagjainak képzését, a támogató tanácsadását és a családkövetést jelentik.

A klinikai tanácsadó legfontosabb feladata a biztos diagnózis. Ez nem lehet „lehetséges vagy talán” szavakkal kezdődő, mert a 100%-ban biztos diagnózis hiánya még további károkat okozhat az emocionálisan már amúgy is megviselt családokban. Ebben a szakaszban a tanácsadás

fő komponensei: a családfa megszerkesztése, legalább három generációra visszamenőleg, különös tekintettel az ismétlődő újszülött-halálozásra vagy az ismétlődő magzatvesztésre. Szükség lehet a gyaníthatóan hasonló genetikai betegségben elhunyt családtag kórbonctani adataira. Szükséges a terhesség lefolyásának történeti megismerése, a terhesség alatti betegségek és azok orvosi kezelésére adott gyógyszerek ismerete. A betegségben érintett családtagok fenotipizálása, méghozzá diszmorfológiában járatos szakember által (a diszmorfológia a szerkezeti abnormalitások mintázatának azonosítása és értelmezése). Mindezek birtokában a genetikus molekuláris genetikai tesztek elvégzését kéri, célzottan, az adott betegségre vonatkozóan. A teszt elvégzése előtt azonban a tanácsadó köteles a családot értesíteni a beavatkozás lehetséges következményeiről, előnyeiről, valamint a teszt orvosi gyakorlati határaitól. A betegtájékoztató mellett szükséges egy beleegyező nyilatkozat megtétele is, amelyben a családtagok nyilatkoznak a teszteredmények további, nem közvetlen felhasználási lehetőségeiről is. Ez a széles körű értékelés segít a pontos diagnózis felállításában, és a genetikai rendellenesség ismétlődésének megelőzésében.

A pontos genetikai diagnózist a család tájékoztatása, képzése követi. A tanácsadó ismerteti a rendellenesség populáción belüli előfordulási gyakoriságát, a rendellenesség közvetlen vagy közvetett következményeit, a rendellenességgel született várható életkilátásait, a lehetséges kezelési lehetőségeket, vagy a betegség szinten tartásának módozatait. Ismerteti a rendellenesség ismétlődésének valószínűségét, előbb százalékos arányban, majd ezt kibontva, számszerűsítve. A tanácsadó felméri a családtagok együttműködési készségét is. Az információközlés hétköznapi nyelven, a család számára érthetően kell hogy történjen. A mendeli módon öröklődő betegségek esetén az öröklődés módjának megértésében segít a rajzos ábrázolás. A tanácsadást végzők respektálják az érintettek vallási, kulturális tradícióit, életkörülményeit és érzéseit.

A támogató tanácsadás az egyik legfontosabb orvosi tevékenység a genetikai rendellenességgel született gyermek családjában. A diagnózis ismertetése után a szülőknél felelősségérzet, büntudat, majd düh jelentkezik, a „miért pont én, mit tettem rosszul, csak én vagyok ilyen szerencsétlen!”. A tanácsadónak biztosítania kell a családot arról, hogy az érzelmeik ilyen kifejezése teljesen normális, de meg is kell mutatnia a fényt az alagút végén, ideértve a következő, egészséges utód születésének lehetőségét, a beteg gyermek kezelésének állomásait és a már létező támogató betegcsoportokban való részvétel lehetőségét. Szükség lehet a tanácsadást közvetlenül igénybe nem vevő családtagok tájékoztatására is, de a tanácsadó ezt csak a tanácsot igénybe vevők írásbeli hozzájárulása után teheti meg.

A genetikai betegséggel sújtott családok orvosi követése fontos feladat, hiszen a klinikai genetika gyors fejlődése egyre pontosabb, új diagnosztikai eljárásokat alkalmaz, egyre újabb diagnosztikus tesztek jelennek meg a gyakorlatban, új terápiás eljárások, esetleg génterápia kerül az adott rendellenességben gyógyító alkalmazásra.

TAPASZTALATI ADATOK, GENETIKAI KOCKÁZAT

A genetikai tanácsot adók egyik legfontosabb kötelessége, hogy minden tanácsot kérőben tudatosítsák, hogy minden terhességben megvan az esélye, hogy az újszülött születési hibával szülessen. A születési hibák tapasztalati populációs valószínűsége 3–5%. Ez a szám magasnak tűnhet, de vegyük észre, hogy a születési hibák között szerepelnek olyan minor rendellenességek, mint például a többujjúság. A gyakran előforduló rendellenességek sporadikusak, véletlenszerűek. Az alábbi táblázat néhány rendellenesség különböző földrajzi eredetű populációkban való empirikus alapú előfordulási gyakoriságát és a családon belüli ismétlődésének kockázatát mutatja:

<i>Fejlődési rendellenesség</i>	<i>Gyakoriság</i>	<i>Ismétlődési kockázat (%)</i>
nyúlajak farkastorokkal vagy anélkül	1:1000	3–7
dongaláb	1–4:1000	3
szívfejlődési rendellenesség	1:200	1–3
csípőficam	1–5:1000	6
velőcsőzáródási rendellenesség	1:1000	3–5

A mendeli öröklődési menetű genetikai betegségek ismétlődési rizikója sokkal magasabb. Autoszomális recesszív öröklődés esetén 25%, autoszomális domináns kórképeknel 50%, X-kromoszomális recesszív öröklődésű kórképeknel a fiúk 50%-a beteg lesz. Az utóbbi két esetben a beteg és egészséges állapot olyan valószínűséggel következik be, mint a pénzérme feldobásánál a fej vagy írás, és a véletlennek nincs emlékezete! A nem mendeli öröklődésmentet mutató állapotokban – például a mitokondriumok betegségeinél – az ismétlődés valószínűségének meghatározása sokkal bonyolultabb.

A már genetikai betegséggel sújtott családoknak vagy a 35 évnél idősebb terheseknek különböző reprodukciós lehetőségeik vannak. Igénybe vehetik az amniocentézist, vagy a korionboholy-mintavételt a monogénes betegségek és a kromoszomális rendellenességek kiszűrésére. Azoknál a pároknál, akiknek mesterséges megtermékenyítés után beteg utódjuk született, megtörténhet a megtermékenyített petesejtből fejlődő embrió hat-nyolc sejtes állapotában az egyik sejt molekuláris genetikai vizsgálata az adott monogénes betegség kizárására. Ez a preimplantációs genetikai diagnózis azonban a fejlett világ legtöbb országában, így hazánkban is még csak klinikai kísérleti stádiumban van, genetikai tesztelésre nem alkalmazható.

Mint minden orvosi beavatkozásnak, az amniocentézisnek és a korionboholy-mintavételnek is nem kívánt következményei lehetnek. A tudomány fejlődése egy új alkalma-

zás lehetőségét ígéri, amely nem invazív, mégis információt nyújt. Az anyai vér a terhesség korai stádiumától tartalmaz magzati eredetű DNS-t, amely a szülés után rendkívül gyorsan eltűnik, ezért terhességspecifikus. A DNS nagyrészt a méhlepényséjtek pusztulása következtében kerül az anyai keringésbe. Először másfél évtizede merült fel annak lehetősége, hogy ez a DNS alkalmas lehet a kromoszómák számbeli rendellenességének születés előtti diagnózisára. Az újgenerációs szekvenálási módszerek lehetővé teszik, hogy a rendkívül kis mennyiségben jelen lévő magzati eredetű DNS-ből a leggyakoribb magzati kromoszómális rendellenességek, a 21-es, a 18-as és a 13-as kromoszómák számbeli fölöslege, triszómiája meghatározható legyen. A teszt kromoszómális szerkezeti átrendeződések megállapítására nem alkalmas.

A genetikai tanácsadás spektruma kiszélesedett, miután a humán molekuláris genetika fejlődésével az érintettek olyan új információkhoz juthatnak, amelyek az egyes betegségekre való hajlamot jelenthetik. Különösen fontos ez a rákgenetikában. Ma már külön rákgenetikai tanácsadás is bevezetésre került, de ugyanolyan fontos a genomtesztek értelmezése genetikai tanácsadó szakember segítségével.

ROKONHÁZASSÁGOK ÉS GENETIKAI KÖVETKEZMÉNYEIK

Az emberiség régen felfigyelt a vérrokonság és a betegségek kapcsolatára, ezért vallási, társadalmi törvények tiltják a szülő-gyermek vagy a testvérek szexuális kapcsolatát. Az olyan családokban, ahol rokonházasság fordult elő, a következő generációk tagjai nagyobb valószínűséggel lesznek homozigóták egy ritka, recesszív genetikai betegség alléljára, mint a nem rokonházasságok utódai. A jelenségnek az az oka, hogy az ilyen családok tagjainál nagyobb a valószínűsége a ritka, recesszív mutáció hordozásának. Általánosan elfogadott, hogy minden ember legalább egy káros, autoszómális recesszív mutációt hordoz. Ennek megfelelően az első

unokatestvérek házasságából született utódoknak az esélye 1:64, hogy homozigóták legyenek dédapjuk vagy dédanyjuk valamilyen mutáns alléljára. Ezért szüleik felelőtlensége miatt az ilyen házasságok minden 32. utóda valamilyen súlyos genetikai rendellenességgel születik. Természetesen a rizikó a genetikai rokonság növekedésével egyenes arányban nő. Autozigótasággal jelöljük azt az állapotot, amikor egy egyén homozigóta olyan genetikai bélyegekre, amelyeket egy nemrég élt őstől örökölt. Egy adott populációban minél ritkább a betegséghez köthető allél előfordulási gyakorisága, annál nagyobb a valószínűsége, hogy a homozigóta állapot az autozigótaság következménye.

Miután számos recesszív allél homozigóta formában nagyon súlyos orvosi következményekkel jár, a rokonházasságok utódaiban megnő a súlyos rendellenességek gyakorisága. A rokonházasságok közösségeiben csökken a genetikai fitness. Humán populációkban a rokonházasságok gyakoriságát a populáció mérete, mobilitása és az érvényben lévő szociológiai szokásjog befolyásolja.

Általános orvosi gyakorlat, hogy mivel a rokonok házasságkötése is igaz érzelmeken alapul, nincs jogunk az unokatestvérek házasságát megtiltani, ám az utódaikban előforduló növekedett genetikai betegségkockázatra fel kell hívni a figyelmet. Ha az ilyen házaspár utódvállalás előtti genetikai tanácsadáson vesz részt, fontos a családban előforduló autoszomális, recesszív módon öröklődő és poligénus betegség után érdeklődni.

HOGYAN ALKALMAZHATJUK SAJÁT GENETIKAI ADATAINK MEGISMERÉSÉT AZ ÉLETMINŐSÉGÜNK JAVÍTÁSÁBAN?

A DNS építőkössorrendjének meghatározására alkalmazható szekvenálási technikák a laboratóriumokból átléptek a klinikai alkalmazásba, a diagnózis és a betegségmegelőzés területére. Kétségtelenül meghatározhatók azok a genetikai mintázatok, amelyek eldöntik, hogy az egyén bizonyos, a sebészeti narkózisban használatos altatószerekre milyen választ ad, kifejlődhetnek-e súlyos mellékhatások, az is megállapítható, hogy egy bizonyos rákellenes szer az adott genetikai mintázat alapján sikeresen használható-e az egyén tumorának kezelésére. Genetikai teszttel meghatározható a felnőttkori tejérzékenység. Egy közvetlenül születés után elvégezhető teszttel kezelhetővé válik például az egyik aminosav-anyagcsere-zavar, a fenilketonuria. Ezek a jelenleg is alkalmazott tesztek azonban csak kis szeletét érintik az emberi betegségeknek.

GENETIKAI SZŰRÉS, TESZTELÉS, GENETIKAI DIAGNOSZTIKA

A modern genomtechnológiák elérték azt a szintet, ahol precízen, viszonylag alacsony áron képesek kimutatni a betegségek okozó genetikai variációkat. A genetikai tesztelés az egyetlen gén mutációja által okozott rendellenességek kimutatásán kívül a komplex betegségek diagnosztikájában is alkalmazásra kerül. A klinikai genetikai tesztek az orvosi tevékenység széles skáláját lefedik, beleértve az újszülöttszűrést, a betegséghordozó megállapítását az öröklődő betegségekben, a felnőttkorban kezdődő és komplex rendellenességek predikciójától a farmakogenetikai tesztelésig.

A genetikai tesztek egyre nagyobb számban javasolják a legkülönbözőbb életkorú embereknek. A jelenlegi orvosi gyakorlatban több száz génhiba kimutatására alkalmaznak tesztet. A legtöbb ilyen teszt egyszerű orvosi vagy kisebb

sebészi beavatkozást igényel, és célja különböző pontosságú információt adni a születendő csecsemő, a gyermek vagy a felnőtt egészségi állapotáról. Ezek a tesztek vagy szűrésre, vagy genetikai diagnózisra alkalmas tesztek. A szűrésre szolgáló teszt felhívja a figyelmet egy lehetséges genetikai hajlamosító állapot jelenlétére, a diagnosztikus teszt kimutatja, hogy egy adott genetikai állapot fennáll-e vagy sem. A szűrő teszt nem ad definitív információt, csak megjelöli azokat az egyéneket, akiknél a diagnosztikus tesztek a továbbiakban elvégzendők. Az alábbiakban bemutatunk néhányat a jelenleg használatban lévő tesztek közül.

Születés előtti genetikai tesztek

Ezek a tesztek a magzat egészségi állapotáról adnak felvilágosítást, és egyre gyakrabban kerülnek alkalmazásra. Azokban az esetekben, amikor a teszt rendellenességet tár fel, a terhes azzal a dilemmával találkozik, hogy a beteg gyermek megszületését válassza-e, akinél születés utáni komplikációk léphetnek föl (az esetek nagy részében ma még gyógyíthatatlanul), vagy megszakíttassa a terhességét. Általános az a vélemény, hogy a teszteknek a valódi prevenciót és nem az abortuszon keresztül elért prevenciót kell szolgálniuk, és a jövő orvostudományának mindent el kell követnie az abortuszok számának visszaszorítása érdekében.

Az amniocentézis, a korionbiopszia megfelelő indikáció után citogenetikai, biokémiai vagy molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzéséhez szükséges anyagnyerési módszer. Mindkét eljárásnak van bizonyos kockázata, magzati veszteség (vetelés) az amniocentézisnél 0,5–1%, míg a korionbiopszia után 1–2%-ban fordul elő. A magzati köldökvérnyerés, illetve a főtális biopszia célja részben a magzat vérének közvetlen vizsgálata a vérösszetevők meghatározására vagy a gyógyszerbevitelre, részben a fejlődő magzat DNS-vizsgálatához szükséges anyagnyerés. A terheseknél a leggyakrabban végzett tesztek egyike a maternális alfa-főtoprotein meghatá-

rozása. Ez az anyai vérből elvégezhető teszt a főtüsz gerincfejlődési rendellenességeit (mint a nyitott gerinc) tárhatja föl, és rutinszerűen kerül alkalmazásra, de a nagy felbontású ultrahangkészülékek bevezetésével a vizsgálat kezd háttérbe szorulni. A magzati ultrahangvizsgálat az egyik leghatásosabb nem invazív vizsgálati módszer, amely gyakorlott vizsgáló kezében nemcsak anatómiai fejlődési rendellenességek, hanem például a Down-kór kimutatására is alkalmazható.

Preimplantációs genetikai diagnózis (PGD)

A preimplantációs genetikai diagnózis során az *in vitro* fertilizáció után vagy a megtermékenyített petesejtet, vagy a megtermékenyített petesejtből fejlődő előembrió vizsgálgják meg molekuláris genetikai módszerekkel, amire a megtermékenyüléstől a hólyagcsíra-állapotig van lehetőség. A módszer lehetővé teszi az egészséges embriók preimplantáció előtti kiválasztását.

A prenatalis diagnosztika alkalmazásával lehetővé vált, hogy azoknál a szülőknél, akiknél a gyermekvállalás során magas a genetikai kockázat, megelőzhető legyen a beteg utód születése. Az eljárás olyan genetikai betegség esetén végezhető, amely jelentősen csökkenti a születendő gyermek életkilátásait vagy életminőségét. A PGD javallatát képező betegség lehet (autoszomális recesszív, autoszomális domináns vagy X-kromoszómához kötött) génmutáció vagy kromoszóma-rendellenesség következménye. A módszer alkalmazása a jelenleg általánosan elfogadott álláspont szerint azon házaspárok esetében merül fel, akik utódainál monogénesen öröklődő betegség, illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszóma-rendellenesség fokozott kockázata áll fenn, és akik képtelenek spontán utódnemzésre. Az eljárás során a megtermékenyített petesejtből fejlődő preembrióból egy vagy néhány sejtet eltávolítanak úgy, hogy eközben a preembrió életképessége ne károsodjon. Az eltávolított sejtekből molekuláris genetikai vagy citogenetikai vizsgálattal megállapítható, hogy mely előembriók érintettek

az adott genetikai betegségben. A vizsgálat eredménye alapján kiválasztott egészséges preembrió kerül beültetésre az anyai méhbe. Az alkalmazás speciális területe a poligénesen meghatározott genetikai hajlam vizsgálatára végzett prediktív genetikai tesztelés. Így például az Alzheimer-betegség kockázata miatt ApoE-genotipizálást végeznek, amely után az E4 allélt hordozó preembriók nem kerülnek beültetésre. Hasonlóképpen végeztek vizsgálatokat a hemokromatózis és az örökletes emlőrák (BRCA I, II) génjeinek prediktív diagnosztikája céljából. A módszer etikai szempontból vitatható, ezért széles körű alkalmazása nem javasolt. Preimplantációs genetikai szűrésről akkor beszélünk, ha az eljárást kérő házaspárnál nem igazolható az életkilátást vagy életminőséget jelentősen csökkentő örökletes betegség előfordulásának magas kockázata. A vizsgálni (szűrni) kívánt rendellenesség előfordulásának valószínűsége alacsony, általában nem haladja meg az 1–2%-ot. Javallata így a lombikbéli reprodukciós kezelések hatékonyságának növeléseként jelölhető meg. A módszer hatékonyságának, érzékenységének meghatározása jelenleg kísérleti stádiumban van, meggyőző bizonyítékok hiányában széles körű alkalmazása egyelőre nem ajánlott.

Az anyai vérben keringő magzati DNS vizsgálatával egy nem invazív, a magzatra veszélytelen prenatális tesztelési lehetőség nyílik.

Down-szindróma

A 21-es emberi kromoszóma a legkisebb méretű kromoszóma. A 21-es kromoszóma triszómiája – az, hogy a sejtekben a 21-es kromoszómából eggyel több, összesen 3 kópia található – Down-szindrómaként ismeretes, ez a leggyakoribb számbeli kromoszómaeltérés (kromoszóma-aneuploidia), amely élve születéssel jár. Van két másik aneuploidia, az Edwards- és a Patau-szindróma, de az ilyen aneuploidia hordozó újszülöttek születés után néhány nappal meghalnak, valószínűleg a nagymértékű genomikai egyensúlyzavar

miatt. A Down-szindróma képezi az Európában előforduló valamennyi veleszületett rendellenesség 8%-át. Ez az utóbbi évek átlagos születéskori előfordulási gyakoriságát figyelembe véve, és évi 100 000 szüléssel számolva, évente 140–190 Down-kóros magzat születését jelenti Európában.

A szindróma nagyon jól jellemzett, sokat kutatott, különböző fenotípusos expresszióval jelentkező rendellenesség, amelynek jellemzője a szellemi visszamaradottság, az alacsony testalkat, a gyakran előforduló szív- és emésztőrendszeri fejlődési rendellenességek, a fül-orr-gégészeti, légzőrendszeri, emésztőszervi problémák, a pajzsmirigyműködési elégtelenség és a leukémiahajlam. Jelentéktelen, külső bélyegek még a tenyéren átívelő, ún. majombarázda és a mongoloid típusú szemrész. A Down-kórosoknál korábban fejlődik ki az Alzheimer-betegség. Kisebb az agytérfogatuk, különösen a frontális és temporális területek, valamint a kisagy.

A 21-es kromoszómán kb. 160 „klasszikus” fehérjekódoló és mintegy 350 ismeretlen funkciójú gén található. Ezeknek a túlexpressziója a neurológiai fejlődés és funkció komplex megváltozását okozza. Az elváltozást hordozóknál hat hónapos és kétéves kor között nyilvánvaló a mentális funkciók lelassulása. IQ-értékeik 35 és 70 között váltakoznak. Beszéd-készségük gyakran károsodott, az elkésztett verbális rövid távú memóriazavaruk és csökkent kifejezőképességük miatt ezek a gyerekek a beszéd-készségük tökéletesítésére különös odafigyelést és energiát igényelnek. A szindrómások életének korai szakaszától intervenciós oktatási módszerek segítik az ilyen gyermekek iskoláskor előtti fejlődését. Ez elősegíti a felnőttkori, külső segítség nélküli beilleszkedést, a problémamegoldás kifejlődését és a szülőktől való elszakadást.

A Down-kór prenatális szűrése

Minden várandóست, aki a terhesség 18. hete előtt jelentkezik terhesgondozásra, életkortól függetlenül indokolt tájékoztatni a magzati kromoszóma-rendellenességekre

és anatómiai rendellenességekre vonatkozó nem invazív szűrővizsgálatokról (ultrahang, biokémiai szűrések és ezek kombinációja). A 21-triszómia prenatalis kromoszóma-vizsgálattal diagnosztizálható. A magzat 21-es triszómiájának esetleges igazolása esetén a szülők a terhesség 20. hetéig dönthetnek a terhesség befejezéséről, illetve a diagnosztikus vizsgálatok elhúzódása esetén a 24. hétig. Hazánkban az utóbbi években a 21-es triszómiás esetek megközelítőleg 60%-a prenatalisan kerül felismerésre (2010-ben ez az adat pl. 68% volt). A leggyakoribb számbeli kromoszóma-rendellenességek szűrésének hatékony módszere az első trimeszteri kombinált szűrés, amely a magzati tarkóredő és a biokémiai markerek mérésén alapul, azonban itt is lehetnek hamis pozitív eredmények, amit csak a kromoszómavizsgálat tud tisztázni. Az anyai vérben keringő szabad magzati DNS-fragmentumok molekuláris genetikai vizsgálatán alapuló új prenatalis teszt a magzat 21-es, 18-as és 13-as triszómiájának felismerésében megközelíti az invazív beavatkozások diagnosztikus pontosságát, és alkalmazásával lényegesen csökkenthető az invazív beavatkozások száma.

Újszülöttek genetikai tesztjei

Az újszülött-tesztelés recesszív genetikai rendellenességek kimutatására alkalmazható. A tesztet születéskor alkalmazzák, a különböző országokban eltérő módon. Ezeket a teszteket általában kötelező jelleggel újszülöttvérből végzik a metabolizmus veleszületett hibáinak (pl. a fenilketonuria) kimutatására. A korai diagnózis a megfelelő diétával megelőzheti a súlyos károsodások kialakulását.

Gyermekek és felnőttek tesztjei

Itt az esetek nagyobb részében valamilyen genetikai betegség hordozói státuszának megállapítása a cél azoknál a családoknál vagy etnikai csoportoknál, ahol a betegség gyakrabban fordul elő. Így a feketéknél a sarlósejtes ané-

mia, a zsidóknál és a francia kanadaiaknál a Tay–Sachs-betegség, a mediterránoknál és a délkelet-ázsiaiaknál a talasszémia-hordozás kizárása céljából végzik a tesztelést. Azoknál a családoknál, ahol X-kromoszóma-hoz kötött mutáció (hemofília, törékeny X-kromoszóma-szindróma) fordul elő, vagy ahol cisztás fibrózis, izomsorvadásos beteg gyermek született, szintén ajánlott a tesztelés. Kérdéses, hogy milyen életkorban kell ezt elvégezni. Súlyos etikai problémák is jelentkezhetnek a potenciális stigmatizáció, a genetikai diszkrimináció, az érintett egyének önbizalomvesztése következtében.

Házasság előtti tesztelés

Évek óta folynak a házasság előtti genetikai tesztek bizonyos vallási és etnikai csoportoknál, így Máltán, Szardínia szigetén, Cipruson talasszémiára, az USA-ban a zsidó közösségek Tay–Sachs-betegségre végeztenek házasság előtti szűrést. New York egyik zsidó szektája például a közösség minden tagjáról komputer-nyilvántartást vezet a Tay–Sachs-státuszra vonatkozóan, és házasság előtt az adatok lekérésével megakadályozhatja, hogy két hordozó összeházasodjon.

Preszimptomás és prediktív tesztelés

Külön problémát vet fel a preszimptomás, illetve a prediktív tesztelés. A preszimptomás tesztelést olyan családokban végzik, ahol az egyik tag felnőttkorban tüneteket mutató ritka genetikai betegségben szenved, és a fiatalabb családtagok betegség hajlamait állapítják meg vele. Ilyen betegségek a Huntington-kór vagy az Alzheimer-betegség. A későbbi életkorban manifesztálódó betegségek molekuláris diagnózisa megtörténik akkor is, amikor az egyénnek semmilyen betegség tünete sincs, míg a második esetben megállapítható, hogy egy bizonyos betegség kialakulása milyen valószínűséggel várható. A Huntington-kór

preszimptomás diagnózisánál például biztos válasz adható arra, hogy a tüneteket mutató beteg leszármazottaiban jelen van-e a betegséget előidéző mutáció. Sajnos, jelenleg ennél sokkal többet nem lehet tenni, mivel semmiféle gyógymód nem ismert a betegségtünetek kialakulásának megelőzésére. A prediktív tesztelés azoknál kerül sorra, akiknél a betegség felnőttkorban kezdődik, és nagyrészt genetikai hajlam okozza. Ilyen a legtöbb rákos megbetegedés, a szív- és érrendszeri betegségek és a cukorbetegség. A prediktív tesztek pozitív eredménye alapján sem állítható biztosan, hogy a kórkép kifejlődik, ahogy ezt az emlőrák esetében rendelkezésre álló tesztek tapasztalatai bizonyítják. Jelenleg egyre több betegség esetében napirenden van a prediktív teszt bevezetése, mint az öröklődő mell- és petefészekrák előidézésében szereppel bíró BRCA1 gén mutációjának, a hemokromatózishoz kapcsolható, a fő immunhisztokompatibilitási komplex régiójában elhelyezkedő gén mutációjának, valamint egy új kemokinreceptor-allél kimutatásának a lehetősége. Utóbbi a HIV-fertőzés kivédésében játszhat szerepet.

Angelina Jolie amerikai filmcsillag genetikai teszteredményei alapján úgy döntött, hogy mindkét melle sebészi eltávolítását kéri, amit majd petefészek-eltávolítás követ. Elhatározását az a genetikai teszteredmény indította, amely szerint a műtétek elvégzése nélkül 87 százalék esélye van a mellrák és 50 százalék esélye a petefészekrák kialakulására. A genetikai tesztet azért végeztette el, mert a családjában másoknál már előfordult hasonló ráktípus. A BRCA elnevezés az örökletes emlőrák kifejlődéséért felelős gének csoportját jelenti. A BRCA1 tumorszuppresszor génben egy mellrákra 85%-ban hajlamosító mutáció lehet jelen. Ennek a familiáris halmozódást mutató mutációnak a kimutatására forgalomban vannak DNS-tesztek. Az ilyen mutációt hordozó esetek az összes mellrákos eset 5–10%-át teszik ki. A mutáció előfordulási gyakorisága 1:500. A mutációt hordozókban a mellrák korábban jelenik meg, mint sporadikus esetekben, mindazonáltal a megelőző

emlő- vagy petefészek-eltávolítás hatékonysága kétséges. A probléma az, hogy a rákkeltő mutáció a szervezetben nemcsak az emlő és a petefészek sejtjeiben, hanem minden egyes sejtben jelen van, és miután a BRCA1 fehérje szerepe bizonyított a DNS-hibajavításban, ennek hiánya más szervben is tumorok megjelenéséhez vezethet.

A hemokromatózis vasfelhalmozódással járó genetikai betegség, amely ízületi gyulladás, májcirrózis, szívelégtelenség formájában jelentkezik, főleg férfiaknál. Minden tizedik ember hordozó, és a betegség előfordulási gyakorisága 1:200–400. Ezeknek a számoknak az alapján a leggyakoribb genetikai betegségnek tekinthetjük. A betegség kialakulását elősegíti a vasban gazdag diéta, az alkoholfogyasztás és egyéb genetikai állapotok (pl. a porfiria). A vérvétel ilyen kórképben életmentő lehet (ezért kisebb az előfordulási gyakoriság nőknél, ahol a vérvesztés természetes úton, a menstruációval rendszeresen előfordul). Vita folyik a teljes populáció teszteléséről, arról, hogy miképpen lehetne prevenciót alkalmazni a populáció szintjén, a felvilágosító stratégiáról és arról, hogy az érintett egyénektől nyert vér a későbbiekben alkalmazható-e transzfúzióra.

A CCR5 a sejtek felszínén található jelátviteli molekulát kötő receptorfehérje génje. A molekula és a kötő fehérje kölcsönhatása az immunsejtek aktivációját és a sejtek gyulladásos helyekhez történő vándorlását eredményezi. A HIV vírus az immunsejtekbe jutáshoz ezt a receptort is biztosítja. Mivel a CCR5 receptort kódoló génben (CCR5 gén) bekövetkezett delécia miatt a receptornak vannak mutáns formái is, a mutációt homozigóta formában hordozóknál HIV-rezisztencia fordul elő (jelenleg egyetlen homozigóta személyről tudnak, aki HIV-pozitív). A mutációra nézve a fehér populáció 1%-a homozigóta és 10–20%-a heterozigóta. Az ázsiaiaknál és afrikaiaknál a mutációt eddig nem tudták kimutatni, pedig könnyű, de eddig csak kutatási szinten történt meg, mivel nem teljesen ismert, hogy mi a prediktív értéke az AIDS-es populációban. Inkább mint potenciális terápiás módzatnak lehet jelentősége az AIDS kezelésében.

Ahogy a technológiai eszköztár szélesedik, úgy lesznek a preszimptómás és a prediktív genetikai tesztek egyre több betegség számára alkalmazhatók. Számos etikai kérdés merül fel azonban a felnőtteknél elvégezhető tesztek kapcsán. Az egyénnek teljesen tisztában kell lennie a teszt jelentésével, a betegség gyógyíthatóságával, és végül felmerül, hogy kell-e tesztelni csak azért, mert lehet, holott semmiféle terápiás beavatkozás sem lehetséges az adott genetikai állapotra. Genetikai tanácsadás javasolt mindazok számára, akik a hozzáférhető tesztek igénybe akarják venni.

Igen tanulságos, hányan veszik igénybe a hozzáférhető genetikai tesztek az elvárható számokhoz képest. A Huntington-kór esetében a predikció a teszt kidolgozása előtt több mint 60%-os részvételt jósolt azoknál a családoknál, ahol a betegség már előfordult. Ezzel szemben a tényleges igénybevétel csak 10–15%-os volt. A cisztás fibrózis esetében az előzetes felmérések populációsztinten 60–75%-ot jósoltak, ezzel szemben csak a lakosság 4%-a vette igénybe a tesztet, míg a betegséget hordozó családok tagjai közül 58%, ugyanezen családoknál a terhesek 70%-a teszteltette magát. Úgy tűnik, hogy az emberek csak akkor érdeklődnek a lehetséges tesztek iránt, ha közvetlenül érdekeltté válnak egy beteg hozzátartozó kiszűrése után.

Azok a komplex, gyakran ellentmondásos kérdések, amelyek az utóbbi időszakban fogalmazódtak meg, mint például a laboratóriumi tesztek standardizálása, a genetikai tesztek gyors kommercializálása, az egyének és népcsoportok megkülönböztetésének veszélyei, lehetőség szerint a népegészségügy legfelsőbb vezetésének szabályozó akcióját igénylik.

Diagnosztikus, farmakogenetikai tesztelés

A diagnosztikai tesztelést betegségtüneteket mutató egyének orvosi diagnózisának megerősítésére alkalmazzák, például vázizom-rendellenességek esetén. Kivitelezéséhez hajlamosító SNP-t, teljesgenom- vagy exonszekvenálást

alkalmaznak. A betegség hordozás tesztelése olyan egyének vizsgálatára alkalmazható, akik önmaguk nem mutatnak betegségi tüneteket, de a családban ritka egygén, recesszív módon öröklődő betegség fordul elő. A farmakogenetikai tesztelést bizonyos gyógyszerek súlyos mellékhatásainak megakadályozására végzik, olyan genetikai variánsokat keresve, amelyek befolyásolják a gyógyszerek dózisát és súlyos mellékhatásait.

A klinikai diagnosztikus teszteléssel meghatározott eltérések az alábbi hat kategóriába sorolhatók:

1. betegségkókozó variánsok;
2. nagy valószínűséggel betegségkókozó variánsok;
3. esetleg betegségkókozó variánsok;
4. valószínűleg nem betegségkókozó variánsok;
5. nem betegségkókozó variánsok;
6. klinikai jelentőséggel nem bíró variánsok.

Ezenfelül lehetnek olyan genetikai variánsok, amelyek védőhatást nyújtanak bizonyos betegségek kialakulásával szemben.

ÜZLET, TÉNYEK

A genetikai tesztelés alkalmazásának számos etikai vonatkozása is van. Miután számos kereskedelmi cég ajánl teljes genom- vagy exonszekvenálást, amelyek egy vagy több olyan variáns is kimutatnak, amelyek valóban betegség hordozók – kérdéses, hogy a beteg mit tud kezdeni ezzel az információval. Vannak ugyanis olyan variánsok, amelyek hozzájárulnak a betegséghez, de a hozzájárulásuk a betegség kialakulásában jelentéktelen. Ezeknek az adatoknak a közlése a klinikai genetikai feladata. Külön figyelmet érdemel a preszimptomás tesztelés felnőttkorban kezdődő betegségek esetén. Hazánkban a Huntington-betegség esetében csak 18 éves kor után van lehetőség tesztvizsgálatra. Minden európai ország tiltja a teszt eredmények alapján történő diszkriminációt. Sajnálatos módon

azonban, miután mind a klinikai, mind az egyéni genetikai tesztek száma növekszik, nem zárható ki, hogy a genetikai teszteredményeket felhasználják az egyének ellen. Fontos, hogy szabályozzák a genetikai tesztelést, hogy megvédjék az egyéneket a nem megfelelően használt genomtechnológiák káros hatásaitól. A legtöbb ember tudni szeretné a genetikai tesztek eredményét, ugyanakkor súlyos szakadék van a tesztelést végző laboratóriumok növekvő száma és a tesztek értelmezni képes klinikai genetikusok száma között. A tesztet igénybe vevő egyének ezért gyakran az internetet használják információszerezésre, ami sok esetben csak korlátozott hozzáférést jelent, mivel a legtöbb klinikai genetikai eredményt közlő folyóirat olvasása előfizetéshez kötött. Szükséges, hogy klinikai környezetben történjen a tesztek értelmezése, és az ott dolgozó szakemberek megóvják a beteget a genetikai determinizmustól. Miután a genetikai variánsok betegségokozó hatása környezeti tényezőkkel, módosító gének és egyéb variánsok összeadódó hatásával és epigenetikai tényezőkkel befolyásolható, még a legegyszerűbb genetikai teszt is tévesen értelmezhető, ha ezeket a faktorokat nem vesszük figyelembe.

Bár a teljes genomot átfedő vizsgálatok is megjelentek a biotechnológiai cégek ajánlataiban, és csábító lehet a „legmodernebb génteszt” igénybevétele, további evidenciák szükségesek, hogy eldönthessük, az ilyen vizsgálatok mennyi új információt adnak a már ismert rizikófaktorok (elhízás, dohányzás, alkoholizmus, mozgáshiány, családi anamnézis, életkor stb.) mellett. Azoknak a betegeknek, akik ilyen tesztek szerelnének elvégeztetni, jó tanács lehet, hogy a családi anamnézis felvétele sokkal olcsóbb és egyszerűbb, ugyanakkor bizonyított, hogy a legtöbb betegségnél a pozitív családi anamnézis háromszoros-négyeszeres rizikóemelkedést jelent. Tudomásul kell venni, hogy komplex betegségek esetében a pozitív molekuláris diagnózis nem feltétlenül jelzi a betegséget, csak a fokozott hajlamot. A hajlamosító allélok megléte nem jelenti azt, hogy a hordozó egyén biztosan mutatni fogja a komplex betegség

klinikai tüneteit. Ehhez a hajlamosító gének mellett káros környezeti hatások együttléte is szükséges. Ezért fontos itt is megjegyezni, hogy a komplex betegségekre azonosított genetikai hajlam értelmezése a beteg számára csak genetikai tanácsadás keretében történhet. A pozitív molekuláris genetikai lelet kiadása félreértésekhez vezethet.

2013 novemberében az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatala felszólította a 23andMe céget, hogy fejezze be a 99 dollárért árusított genetikai tesztjének forgalmazását, miután az orvosi eszköz, és mint ilyen, az eredmények értelmezése orvosi tevékenység. A cég az adott összeg befizetése után egy nyálmintából SNP-vizsgálatot végzett, amiből a megrendelő a saját házi komputerén, a cég által adott belépési kóddal egy figyelmeztetés után kinyithatott egy ablakot, ahol megtalálhatta, hogy egy adott betegség kialakulására milyen matematikai esélye van. Így megtudhatta, hogy például az Alzheimer-kórra legjobban hajlamosító apolipoprotein 4E variánsából nulla, egy vagy két példányt hordoz-e, és ennek alapján hány százalék valószínűséggel alakul ki nála a betegség. A cég a hivatal figyelmeztetését elfogadta, és ezt a szolgáltatását megszüntette, jelenleg csak genetikai rokonság- és eredetvizsgálatokat hirdet. Az eset számos kérdést vet föl. Joga van-e az egyénnek a saját DNS-e építőkörsorrendjének a megismerésére? Ha a válasz egyértelműen igen, akkor vetődik fel a következő kérdés: hozzáférhet-e az adott személy a saját genominformáció értelmezéséhez szükséges, megfelelő tudományos irodalomhoz? Az internet korában a válasz nem lehet kérdéses, de annak ellenére, hogy számos értékes információ található egyes betegségek genetikai hajlamosító tényezőinek értelmezésére, a nyilvános adatok mellett a legtöbb információ csak fizetős hozzáféréssel érhető el. Ebből adódik a következő kérdés: az adatok értelmezéséhez szükség van-e harmadik személyre, vagyis a genetikában jártas orvosra? A válasz egyértelműen IGEN. És ez a válasz vezet el bennünket a Humán Genom Program (HGP) utáni klinikai genetikai helyzetképhez.

A HGP indulásánál a legnagyobb hiba a tudományos közösség részéről a megfelelési kényszer volt. Ennek alapján születtek azok a nyilatkozatok, amelyeket a programot finanszírozók közössége a program befejezése utáni években joggal kért számon. Úgy az emberiséget sújtó gyakori betegségek genetikai okainak feltárását, mint az új gyógyszercélpontok azonosítását és az adatok alapján megvalósuló gyógyszerfejlesztést. Ezeknek az ígéreteknek csak a töredéke valósult meg.

A tisztánlátás érdekében először is érdemes összefoglalni a HGP eredményeit.

1. Megismertük az emberi genom „alkatrészeit”, illetve ennek kapcsán a legtöbb emberi fehérjét és más fontos alkotórészeket, mint például a nem kódoló, szabályozó RNS-eket. Elkezdődött az emberi „rendszer” megértése (1000 Genom program), az alkotórészek működése és kölcsönhatásaik megismerése (ENCODE program).
2. Új tudományterület bontakozott ki, a proteomika, amelynek alapjait a fehérje-tömegspektrometria és a fehérjehálózatokat előállítani képes bioinformatika fejlődése teremtette meg.
3. Az evolúcióra vonatkozó ismereteink átalakultak. Mára már mintegy 4000 teljes genomsorrendet ismerünk, amelyben 183 eukarióta szerepel, és ezek genomsorrendjének az összehasonlításával új genetikai rokonsági fák szerkeszthetők. Meghatározható, hogy a genomszekvenciák miképpen vezethetők vissza egyetlen ősi szekvenciához a baktériumoktól az emberig, megismerhetők az evolúció során nem változó, konzerválódott szakaszok, a mutációra leg hajlamosabb és legellenállóbb régiók. Az előemberek és a modern emberi genomok összehasonlítása pedig az emberi jellegzetességek evolúciójába enged betekintést.
4. A komputerbiológiai módszerek és az adatbankok elterjedése a minden szakember számára hozzáférhető,

biológiaiilag és orvosilag fontos adathalászat lehetősé-
gét nyitotta meg.

5. A HGP volt az atombombát előállító Manhattan-program utáni első nagy biológiai program, amit a siker alapján számos újabb követett: a HapMap, az ENCODE, a Humán Proteomika, az európai Emberi Agy projekt.
6. Végül, a HGP volt az első olyan nagy projekt, ahol az etikai szociális kérdések megválaszolása egyenrangúan szerepelt a tisztán biológiai, orvosi kérdésekkel.

A program mellesleg gazdaságilag is páratlanul sikeres volt, egy kimutatás szerint a 3,5 milliárd dolláros bekerülési költség körülbelül 800 milliárdos hasznot produkált.

A HGP hatása igen jelentős az orvostudományra. A felhalmozott adatok formájában eddig több ezer teljes exomra és teljes genomra vonatkozó szekvenciaadat áll a rendelkezésünkre (csak a már említett 23andMe adattárában félmillió egyén SNP-térképét tárolják; egy kínai cég három éven belül egymillió kínai teljes genomszekvenciáját határozza meg). A nemzetközi Rák Genom Konzorcium és a Rák Genom Atlasz különböző tumorok genomadatait teszi szabadon felhasználhatóvá, és több száz betegségre hajlamosító genetikai variánst azonosítottak. Megkezdődött a betegségek rendszerszemléletű értelmezése.

A fentiekből is következik, hogy a genetikai adathalmaz ismerete és értelmezése még a klinikai genetikus számára is nagy kihívást jelent. A kereskedelmi szolgáltatást igénybe vevő laikus pedig nem is képes az adatok genomikai értelmezésére. Ebben a komputer technológia segíthet. Jelenleg azonban még messze vagyunk ettől.

A következő felmerülő kérdés, hogy a fent leírtak szerint szükség van-e a kormányok által törvényileg szabályozott ellenőrzésre a kereskedelmi szolgáltatásként genomikai tesztek ajánló cégek vonatkozásában. A válasz egyértelműen igen. Hazánk ezen a területen világviszonylatban is előremutató genetikai törvényt alkotott, mely szerint:

„Olyan humángenetikai kutatás, amely az érintett viselkedésbeli jellemzőit kutatja, illetve egyes népcsoportok közötti különbségek elemzését célozza, kizárólag megfelelő garanciák – így különösen a széles körű tájékoztatás, a személyiség genetikán kívüli jellemzőit is tiszteletben tartó kutatási eljárás, a népcsoportot érintő kutatás esetében a kollektív konzultáció lehetőségének biztosítása – mellett végezhető.”

„Humángenetikai vizsgálat csak az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló rendelet szerint felszerelt, szakképzett személyi háttérrel és működési engedéllyel rendelkező egészségügyi szolgáltatónál végezhető.”

„A humángenetikai vizsgálatot végző egészségügyi szolgáltatónak meg kell felelnie a genetikai minták és adatok tárolása e törvény és az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló rendelet feltételeinek.

Humángenetikai vizsgálat megelőzési, diagnosztikai, terápiás, rehabilitációs vagy kutatási célból és kizárólag egészségügyi érdek alapján végezhető.

Humángenetikai vizsgálat elvégzéséhez az érintett 8. § (1) bekezdés szerinti beleegyezése szükséges.”

A modern genetikai technológiák lehetőséget adnak az egyén teljes genomjának szekvenálására, amelynek eredményeképpen az egyénre szabott orvoslás világa egyre többek számára válik valósággá. Bár kétségtelenül igaz, hogy minden beteg-orvos találkozás az adott betegre szabott, az egyénre szabott orvoslás mégis a genomalapú gyógyításra vonatkozik. Az egyén genomjának vizsgálata segít a klinikusoknak abban, hogy meghatározzák az egyén bizonyos betegségekre való fokozott betegséghajlamát, és ezáltal lehetőség nyíljon a megelőzésre, a gyógyszeres mellékhatások kivédésére.

Az emberi élet egyetlen megtermékenyített petesejtből, a zigótából fejlődik, amely többszörös osztódás után alakítja ki az emberi testet. A teljes genom minden egyes sejtosz-

tódásnál replikálódik, és végül kialakítja a felnőtt emberi testet. Nagyon hosszú ideig azt gondoltuk, hogy ugyanannak az egyének minden sejtje azonos genomot hordoz. Egyetlen kivételként a limfocitákat tartottuk számon, ahol a különböző antigének hipermutációkat generálnak; a másik kivétel az ivarsejtek, amelyek meiotikus rekombinációkon mennek keresztül. Kiderült azonban, hogy a normális sejtosztódáskor a teljes genom nem túl nagy precizitással replikálódik, így szomatikus mutációk keletkeznek benne. Ezzel minden egyes sejtosztódás a genetikai variációk kialakulásának valamilyen formáját okozza, és ezek a variációk vagy befolyásolják a sejt funkcióját, vagy nem okoznak funkcióváltozást. A zigóta állapotól a felnőtt emberi test sejtszámát elérve a szomatikus mutációk száma egyre nő. A teljesgenom-vizsgálatok ma már bizonyították, hogy az egyének nem egyetlen genomot, hanem különböző genomú sejtek összességét hordozzák. Ezt az állapotot mozaikosságnak nevezzük. Tehát az emberi test minden egyes sejtje egy-egy személyes genomot hordoz. Míg a legtöbb genetikai variáns neutrális, észrevehetetlen, addig néhány mutáció betegségokozó, amelyek közül elsősorban a rákos megbetegedések a fontosak. Miután a klinikai diagnózist általában a sejtek összességén végzik, a genetikai tesztek csak átlaginformációt nyújtanak. Olyan esetben, például, ahol betegségmentes szülők genetikai betegségben született gyermeke kerül felismerésre, a klinikai genetikusoknak gondolniuk kell arra, hogy valamelyik szülői ivarsejt mozaicizmust hordoz. Az indukált őssejtek bizonyítják, hogy a bőr kötőszöveti sejtjei is mozaik sejtpopulációból állnak. Az indukált őssejt kutatási szempontból azért is fontos, mert egyetlen sejtből kiindulva meghatározható a mozaikosságot adó sejtek teljes genomikai, proteomikai, metabolimikai jellegzetessége. Az egyetlen sejt vizsgálatára képes technológiák segítségével megválaszolható a sejtek közötti variabilitás, és azok biológiai konzekvenciáinak kérdése, definiálhatók a sejttypusok, analizálhatók ritkán előforduló, egyetlen sejtben bekövetkező események,

orvosi szempontból kimutatható a tumorgyógyításban fontos reziduális betegség, elvégezhető a mesterséges megtermékenyítés beültetés előtti genetikai diagnózisa, és végül meghatározható a szomatikus mutációk valódi jelentősége.

ŐSEINK ÉS BETEGSÉGHAJLAMUNK

A MODERN EMBER DEMOGRÁFIAI TÖRTÉNETE

Az emberi faj demográfiai történetének megírásához a genetikai módszerek új perspektívát jelentenek, és jól kiegészítik a régészeti leletekből levonható következtetéseket. A paleontológia nagy erőssége, hogy időben és térben tud elhelyezni eseményeket, és mint ilyen meghatározhatja azt a kapcsolatrendszer, amelyben az evolúciós események lejátszódtak. A paleontológia viszont nem tudja kimutatni a génáramlást, mivel ha azok mérsékeltek, nincs a külső megjelenésben, a fenotípusban is megjelenő, látható jele. A genetika a jelen populációk vizsgálatából rekonstruálja a múltbeli evolúciós történeteket. A genetikai adatok könnyen begyűjthetők, és miután a régi demográfiai események lenyomatai megtalálhatók napjaink populációiban, így igen informatívak is. Minden genetikai adat azt mutatja, hogy a modern ember származási fáján az első szétválás az afrikai és nem afrikai populációk között, mintegy 190 000 évvel ezelőtt történt. A modern emberek ősei Afrikán belül, a fosszilis adatok alapján Kelet-Afrikában élhettek, és onnan népesítették be az afrikai kontinenst. Csak egy kis populáció, lehet, hogy egyetlen törzs hagyta el Afrikát kb. 100 ezer évvel ezelőtt, és kezdte meg azt a migrációt, amely Földünk benépesítéséhez vezetett. A történetnek ezt a részét a mitokondriális DNS és az Y-kromoszóma meséli el. A populáción belüli legnagyobb mitokondriális DNS-variabilitást az afrikai populációk mutatják. Ez azt jelenti, hogy ezek a legősibb populációk (itt volt a legtöbb idő arra, hogy az új mutációkat hordozó mitokondriális vonalak felhalmozódjanak). A vándorlás két irányban indult el. Az elsőt, a déli tengerparti útvonalon az anatómialilag modern emberek 60–40 ezer évvel ezelőtt érték el Ausztráliát és Óceániát. Az ebből a vándorlásból származó ágak eljutottak Kínába, Japánba. A második vándorlási útvonal, az ún. centrális út a Közel-Keleten, Perzsián át vezetett Közép-Ázsiába,

ahonnan minden irányba migráció indult, amely aztán kb. 40 ezer évvel ezelőtt elérte Európát, Kelet- és Északkelet-Ázsiát és Amerikát. Még nem tisztázott, hogy a két út közötti szétválás már Afrikában bekövetkezett, vagy csak a Nyugat-Ázsiába történt belépés után.

Az amerikai kontinens benépesítésére eltérő menetrendek születtek. Egy régebbi teória szerint ez három vándorlási hullámban történt. Az első vándorok arról a területről indultak, ahol a szibériai hegyekből északra ömlő folyók elérik az Északi-tengert. Ezek az utazók voltak a paleoindianok ősei. A másik hullám a Léna és Amur által határolt területről indult, ők voltak a na-dene nyelvet beszélők ősei, míg a harmadik bevándorlási hullám a mai Mandzsúria és Szibéria határterületéről indult, arról az akkor még összefüggő földnyelvről, amely az Ohotszki-tengert az északi Csendes-óceántól elválasztja (ez ma már szigetek sora). Ezek a migránsok voltak az aleutok és az inuitok elődei. A mitokondriális DNS alapján az amerikai őslakók 5 csoportba tartoznak (A, B, C, D, X). Ezek mind megtalálhatók a különböző földrajzi környezetben élő és nyelvet beszélő őslakóknál. Valamennyi csoport hasonló genetikai diverzitást mutat, ami kimutatható a történelem előtti natív észak-amerikai genetikai mintákban is. Mindezek azt bizonyítják, hogy az amerikai kontinens benépesedése egyetlen hullámban történt. A korai vándorok igen mobilis kisebb csoportokban szeltek át a kontinenst, és DNS-ükben jelentős genetikai sodródás és génáramlás játszódhatott le. A migránsok eredete és a migráció ideje még nem teljesen tisztázott. A legvalószínűbb, hogy az amerikai népek ősei a vándorlás előtt a mai Mongólia, Bajkál-tó vidékén éltek. A bevándorlás feltételezett ideje széles skálán mozog, 11–43 ezer évvel ezelőtre teszik.

Sokáig vitatott volt Európa mai lakóinak eredete is. Egyesek szerint Európa benépesedése kizárólag a neolitikumban, a Termékeny Félhold területéről érkezett földművelőkkel történt, de ma már DNS-vizsgálatokkal is bizonyítható, hogy a jégkorszakot túlélte, vadászó-gyűjtőge-

tő népcsoportok (expanziójuk révén) és a neolitikumban ideérkező földművelők egyaránt részt vettek a kontinens benépesítésében. A jelenleg érvényben lévő teória bizonyítását egy új lehetőség adta. Egy bizonyíthatóan a paleolitikumban élt vadászó-gyűjtögető csontvázából sikerült mitokondriális DNS-vizsgálatot végezni. A vizsgálattal meghatározott mitokondriális variációt megtalálták a ma Nagy-Britanniában élő egyénekben is, ami azt bizonyítja, hogy a ma élők egy része a paleolitikumban élt ősök utóda. A mitokondriális vizsgálatok azt is bizonyítják, hogy a neolit földművelők elsődleges migrációs útvonala a Mediterrániumban az európai tengerparton húzódott. Összefoglalva, Európa genetikai diverzitása valószínűleg tükrözi az archeológiai adatokkal is alátámasztott első benépesedést a paleolitikumban, kb. 40 000 évvel ezelőtt, a jégkorszak utáni populációrobbanást és a neolitikumban bekövetkezett, Közel-Keletről történő populációáramlást, méghozzá a földművelés elterjedésével egy időben, Kr. e. 10 000-ben.

AZ ARCHAIKUS HOMINIDÁK ÉS A MODERN EMBEREK EGYÜTTÉLÉSÉNEK GENETIKAI KÖVETKEZMÉNYEI, ARCHEOGENETIKAI TÉNYEK

Van még egy érdekes kérdés, amit csak az archeogenetika, a régészeti genetika válaszolhat meg. Európában, Kelet-Ázsiában és gyakorlatilag mindenütt másutt az előemberek, az archaikus hominidák kb. 40 ezer évvel ezelőttig éltek, amikor is az anatómiailag modern emberek megjelentek. Mivel a modern ember Afrikát elhagyva biztosan találkozott a Föld eltérő területein élő archaikus hominidákkal, felmerül a kérdés, hogy a genomikai adatok alapján volt-e keveredés közöttük. A genetika csak az utóbbi néhány évben jutott el technológiailag arra a szintre, hogy elkezdhesse a kérdés tanulmányozását. Kiderült ugyanis, hogy genetikai vizsgálatokat nemcsak a ma élő egyénektől nyert DNS-en lehet végezni, hanem DNS izolálható az ősi régészeti leletek csontjaiból is. A Neander-völgyi hominidáktól származó csontok

mitokondriális DNS-ének és a modern emberi mitokondriális DNS-szekvenciáknak az összehasonlítása bizonyította, hogy a két faj genetikailag, legalábbis a mitokondriális DNS szintjén nem keveredhetett egymással. Ezt az állítást tovább erősíti az a tény, hogy míg az Európában talált legrégebbi, anatómiailag modern emberi maradványok, a crô-magnoni (mintegy 28 ezer évvel ezelőtt élt) emberek csontjaiból nyert mitokondriális DNS-szekvenciák megtalálhatók a mai európaiaknál, addig azok lényegesen eltérnek a Neander-völgyi szekvenciáktól. Nincs nyoma tehát a multiregionális hipotézis által feltételezett genetikai kontinuitásnak a Neander-völgyiek és a modern ember között. A *Homo sapiens sapiens* és az archaikus hominidák teljesgenom-szintű összehasonlítása viszont érdekes adatokkal szolgált.

A Neander-völgyi és a modern emberi genom 99,5%-ban azonos. Megállapítható, hogy az afrikai népcsoportok kivételével valamennyi embercsoport genomja a Neander-völgyi genom 2–4%-át hordozza. A keveredés jelenleg feltételezett földrajzi helye a Közel-Keleten lehetett. A két embertípus 27 sejtmagi mutációban tér el, ezek az evolúciós szétválásuk után alakulhattak ki. Egy modern technológiát használó kutatócsoport az egyetlen nukleinsavbázisban való eltéréseknél (SNP) az eltérések 30%-át közösnek találta a két hominida faj között, ezért ezt a modern ember és a Neander-völgyiek közötti szexuális keveredés indirekt bizonyítékának tartja.

Egy antropológiai szempontból kincsnek számító archaikus kisujjperc, amelyet az Altaj hegységben, a gyenyiszovai barlangban találtak, értékes további információval szolgált ősi rokonainkat illetően. Egyetlen DNS-bázis-eltérés (SNP) adatai alapján meghatározták a gyenyiszovaiak nyomát a modern emberi genomban, és több mint 300 ezer SNP alapján megállapították, hogy a *Homo sapiens sapiens* és a gyenyiszovaiak Délkelet-Ázsiában keveredtek, és ennek nyomai ma is megtalálhatók Ausztrália, Új-Guinea és a Fülöp-szigetek negrito lakóinak genomjában, ugyanakkor a kelet-ázsiaiakban nincsenek meg a keveredés nyomai.

Következtetni lehetett arra, hogy a modern ember genomja a Neander-völgyi és a gyenyiszovai hominidák genomjától 820 ezer évvel ezelőtt, míg a Neander-völgyi és a gyenyiszovai genomok 680 ezer évvel ezelőtt válhattak el egymástól. A Neander-völgyi és a gyenyiszovai genomok testvérgenomok, kicsit nagyobb eltéréssel, mint a busmanok és a többi modern ember genomja. Azt is megállapították, hogy az Afrikában élő modern ember, valamint a Neander-völgyi és a gyenyiszovai hominidák ősei 350 ezer évvel ezelőtt váltak el fizikailag egymástól. Ez az az időpont, amikor a korai hominidák elhagyták Afrikát, és önálló történetük során Neander-völgyiekké meg gyenyiszovaiakká fejlődtek, míg az Afrikában maradt hominidákból kialakult a modern ember, akiknek egy kis csoportja benépesítette a Földet.

Ez volt az elképzelés 2010-ben, de a helyzet már 2013-ban változott, ugyanis Prüfer egy Neander-völgyi lábcsárcsontból, melyet a már híres gyenyiszovai barlangban találtak – és amelynek a „tulajdonosa” jó néhány ezer évvel előbb élt, mint a híres kisujjperc gazdája –, minőségi genomszekvenálást végzett. Az adatok alapján megállapította, hogy a pleisztocén korban nem három hominid fajta élt együtt Euráziában, mint ahogy azt 2010-ben gondolták, hanem lehetett egy negyedik „lakótárs” is, egy „archaikus postás”, aki a szexuális keveredés folytán otthagytá genetikai nyomát a gyenyiszovaiak genetikai anyagában.

A modern emberi genomba a túlélés szempontjából funkcionálisan hasznos gének is beépültek a Neander-völgyi és gyenyiszovai genomból. Az immunrendszer meghatározó komponensének számító HLA I osztály génjeinek egy része az eurázsiaiakban a Neander-völgyiektől, az óceániaiakban pedig a gyenyiszovaiaktól származik.

Sok kritikai bírálattal terhes év után az archeogenetika, a régészeti genetika végre világszerte tudományos elismertséget kapott, és a nemzetközi tudományos közösség belátta (szemben a hazaival), hogy ez a viszonylag „egyszerű” technológián alapuló tudományterület olyan ismeretekkel szolgál az eredetünk történetéről, ami eddig semmilyen

más megközelítéssel nem volt elérhető. A könyv megjelenésének évében még további izgalmas eredmények várhatók a nemzetek által támogatott tudományos műhelyekből!

POPULÁCIÓK FÖLDRAJZI TÁVOLSÁG ALAPÚ ELKÜLÖNÜLÉSE

Az emberi populációk közötti földrajzi távolság alapú elkülönülés természetes. Azok, akik azonos földrajzi régióban élnek, azonos nyelvet beszélnek, azonos kulturális értékeket tekintenek fontosnak, általában egymással házasodnak, és elkülönülnek a távolabbi területeken élő populációktól. Az azonos földrajzi környezetben élő populációk génfrekvencia-értékei ezért hasonlóak, és ezért térnek el a más földrajzi környezetben élőkétől. A rokonházasságok csökkentik a génfrekvencia-eltéréseket, mivel a rokonok hasonló génfrekvencia-mintázatot hordoznak.

A genetikai mintázatot befolyásolják a mutációk, melyek a genetikai variabilitás elsődleges előidézői, tehát előfordulásuk növeli a gének sokszínűségét. Napjaink legfontosabb populációalakító tényezője a migráció. Eredményként az egyes populációk genetikailag is globalizálódnak, az addig közöttük lévő különbségek csökkennek. A migráció viszonylag gyorsan új allélokat juttathat egy addig izoláltan élő, zárt populációba, ezzel növelve ott a genetikai variabilitást, ugyanakkor kiegyenlíti az adott földrajzi régióban élő populáció génfrekvencia-értékei között eredetileg meglévő különbségeket. Ezért a ma élő populációkkal végzett genetikai vizsgálatokban nem annak van elsődleges szerepe, hogy az egyén jelenleg hol él, hanem annak, hogy elődei mely földrésről származnak. Miután egyes családok több generáció óta új földrajzi környezetben élnek, és a család földrajzi eredete csak emlékeken, bemondáson alapulva tisztázható, a jövő populációgenetikusi nem lesznek könnyű helyzetben.

A természetes szelekció, ami a klasszikus darwini evolúcióelmélet alapja, a populációban előforduló olyan gene-

tikai variánsok felszaporodását okozza, amelyek az egyén számára az adott körülmények között túlélési előnnyel járnak.

Populációalakító tényező még az alapító hatás. Ennek akkor van jelentősége, ha egy földrajzilag is izolált területet viszonylag kisszámú alapító népesség foglal el. Az alapító tagok egyes autoszomális betegségekre hajlamosító mutáns alléljai az adott populációban automatikusan felszaporodnak.

Orvosi jelentőségére álljon itt két példa. Mikronézia a Csendes-óceán nyugati részén található kis, vulkanikus szigetek szövetségi állama. A szigetek közül a Pingelap-atoll a genetikusok számára különösen érdekes, ugyanis az itt élőkben egy egyébként ritka, AR-öröklődésű betegség, az akromatopszia (totális színvakság) nagyon gyakori. A Legieki tájfun az oka, hogy a Pingelapon élők 30%-a hordozza a betegség kialakulásáért felelős mutációt, és 4–10%-uk beteg. A tájfun ugyanis 1775 körül az atoll akkori 500 lakosának nagy részét elpusztította, és csak mintegy húszan maradtak életben. Mindazok, akik betegek, genetikai eredetüket vissza tudják vezetni az egyetlen férfi túlélőre. A betegség az 1820-as évektől kezdődően a tájfun utáni harmadik, negyedik generációban manifesztálódott.

A másik példa egy sokkal gyakoribb betegsége, az asztmára vonatkozik. Tristan da Cunha egy kis vulkanikus sziget az Atlanti-óceán déli részén, Fokvárostól 2700 kilométernyire nyugatra. 1961-ben egy vulkánkitörés katasztrófáját megelőzendő a sziget mind a 300 lakosát Angliába evakuálták, ahol két évig éltek. Itt az orvosok nagy meglepetésére kiderült, hogy a szigetlakók több mint fele asztmában szenved. Ez a világon megismert legmagasabb asztma-előfordulási gyakoriság volt. Megállapították, hogy a szigetet eredetileg benépesítő angol tengerészek és prostituáltak valamelyike asztmás volt, és a betegség a populáció izolációja következtében dúsult fel.

Az új földrajzi környezetbe települő, kisszámú alapítótól származó populációkban van a genetikai sodródásnak ki-

emelt jelentősége. Ez nem jelent mást, mint az allélgyakoriságok az egyik vagy a másik allél javára történő véletlenszerű megváltozását. Kialakulásának molekuláris mechanizmusa máig megfejtetlen. A sodródás következtében az adott populáción belül megnő valamely allél gyakorisága, így a genetikai sokszínűség, a génfrekvencia gyakorisága pedig csökken. Miután az emberi populáció viszonylag fiatal, a sodródásnak elég nagy szerepe volt a különböző földrajzi környezetben kialakult genetikai sokféleség kialakításában.

ŐSI BETEGSÉGHAJLAMAINK

A különböző emberi populációk eltérő megjelenésűek, mivel őseiknek különböző biológiai (vándorlási) története volt. Ennek a történetnek az eltérő betegség hajlamban is vannak megnyilvánuló következményei. Vannak olyan genetikai variációk, amelyek bizonyos szelekciós előnyt jelentenek egy adott populációban, és ott ezek viszonylagosan felszaporodhatnak. A variációknak szerepük lehet a betegség–egészség állapotokban.

A betegségek genetikai okainak kutatása embercsoportok történetét is megvilágítja. A biomedicina kutatói előtt ma már világos, hogy ha meg akarják fejteni, miért egészséges az egyik és miért beteg a másik ember, akkor a két egyén közötti genetikai különbségeket is azonosítaniuk kell. Ezek a különbségek azonban az emberiség történetéből fakadnak, abból, hogy néhány ezer évvel ezelőtt egy bizonyos férfi és egy bizonyos nő utódokat hozott létre. A szelekció hatása érvényesül a monogén betegségek génfrekvenciáinak megváltoztatásában azáltal, hogy csökkentheti (negatív szelekció) vagy növelheti (pozitív szelekció) az adott fenotípust, ezáltal a megfelelő genotípust. A szelekció befolyásolja az egyes egyedek fenotípusát, segíti vagy gátolja a reprodukciót, ezáltal változtatja meg az adott egyed genotípusának frekvenciáját. Számos populáció mérete változhat időben, de ha nincs olyan befolyásoló környezeti hatás, mint például a szelekció, a relatív

génfrekvencia állandó marad. Negatív szelekció esetén egy adott jelleg (tulajdonság, betegség) és az azt meghatározó gén relatív frekvenciája csökken, míg pozitív szelekció esetén nő.

A HETEROZIGÓTASÁG ELŐNYEI

Vannak olyan genetikai betegségek, amelyekben bizonyos populációknál a vártnál magasabb a heterozigóták száma. Ennek az lehet az oka, hogy az adott génben a mutációs ráta magasabb az átlagnál, vagy a betegséghordozó heterozigóták szelekciós előnyt élveznek a nem hordozókkal szemben, akár csak a sarlósejtes anémiában. Ennek a betegségnek az előfordulása kapcsolatba hozható a malária elterjedésével. Ahol a malária előfordult, ott volt sarlósejtes anémia is. Ez a súlyos betegség a mutáns gént két példányban hordozó homozigótákban lép fel, míg az egy hibás génnel bíró tünetmentes heterozigóták ellenállóak a maláriafertőzéssel szemben. Ez a tulajdonság megmaradt a rabszolgaként az Egyesült Államokba hurcolt feketék utódaiban is, ahol ugyan nincs malária, de az anémia még jelentkezik. Az utódok így súlyos árat fizetnek az ősök kedvező maláriarezisztenciájáért. Miután a maláriát okozó szúnyogok az Egyesült Államokban nem fordulnak elő, tehát a szelekciót elősegítő tényező megszűnt, és a betegségre hajlamosító mutációt prenatálisan szűrik, hosszú távon az várható, hogy ez a mutáció eltűnik a populációból.

Hasonló kapcsolat létezik a cisztás fibrózis és a tífuszfertőzéssel szembeni feltételezett rezisztencia között is. A cisztás fibrózis, amely többnyire igen súlyos, halálos genetikai betegség, a sarlósejtes anémiához hasonlóan csak a homozigótákban okoz tüneteket. A cisztás fibrózist okozó mutáció az európai lakosságban gyakoribb, mint az ázsiai populációkban. Magyarországon – saját adataink szerint – kb. minden 23. ember hordozza a hibás gént, azaz heterozigóta. A betegség ugyanakkor a hazai roma populációban alig fordul elő. A mutáció európai elterjedését

elősegíthették a középkori európai nagyvárosok ismétlődő tífuszjárványai, mivel a tünetmentes heterozigóták ellenállók a tífusszal szemben. A tífuszt okozó *Salmonella* baktérium ugyanis a gén vad típusát használja a fertőzés kialakításához. Erre a feltételezésre azonban csak indirekt bizonyítékaink vannak.

Egy másik, a populációban nagy gyakorisággal előforduló betegséget, a hemokromatózist előidéző mutáció fennmaradása is tanulságos. A betegség mutáns génjét homozigóta formában hordozók súlyos vasfelhalmozódási tünetekben szenvednek, különösen a májuk érintett. A betegségért felelős génnek egy példányát az európai populációk minden hatodik tagja hordozza. Lehet, hogy a hordozók a középkor vashiányos diétájában túlélési előnyt élveztek, ezért maradt meg a mutáció a populációban.

Afrikából származó őseink hideghez való alkalmazkodását segíthette az a mutáció, amely a mitokondriumok energiaszolgáltató képességét befolyásolta. A mitokondriumban termelt energiát a sejtek kétféle módon hasznosítják: vagy a testhőmérséklet fenntartására, vagy az energiatároló ATP előállítására, amit a szervezet a munkavégzés során használ fel. A hidegebb éghajlatra vándorolt afrikai őseinkben bekövetkezett mutáció a testhőmérséklet biztosításának irányába fordította az energiatermelést, a „mutánsok” jobban el tudták viselni a zord északi klímát. A hideg égvövi magasságban a mitokondriális génkódoló szakaszokon olyan variációk találhatók, amelyek a hidegtűrésben szerepet játszó, bizonyos fehérjékben konzervált aminosavakat határoznak meg. A jelenlegi technológiai fejlődés (fűtött szobák) ma már feleslegessé teszi ezt a mutációt, ugyanakkor az energiadús táplálkozás a mutációt hordozóknál kóros elhízást, illetve az ezzel kapcsolatos betegségek gyakoribb előfordulását okozza a mutációmentes egyénekhez képest.

GENETIKAI VÉDELEM A HALÁLOS KÓROKKAL SZEMBEN; A CCR5-SZTORI

A CCR5 az egyes immunsejtek felszínén található kemokin jelátviteli molekulákat kötő receptor. A CCR5 receptor mutációja homozigóta formában HIV-rezisztenciát eredményez (jelenleg egyetlen homozigóta személyről tudnak, aki HIV-pozítív). Az európai populáció 1%-a homozigóta, 10–20%-a heterozigóta erre a mutációra. Ázsiaiaknál és afrikaiaknál a mutációt eddig nem tudták kimutatni, ami arra utal, hogy ez a genetikai változat egy későbbi populációsztválás után alakult ki. A CCR5 allél szelekcióját egyesek szerint az ismétlődő himlőjárványok, mások szerint a bubópestisjárványok segítették.

1665 szomorú dátum az európai járványügy történetében. Ebben az évben tört ki Európa utolsó feketehimlő-járványa a legnagyobb, legsűrűbben lakott városban, Londonban. A fekete himlőt okozó baktériumról, a *Yersinia pestis*-ről tudni kell, hogy rágcshalókról, elsősorban patkányokról jut az emberbe bolhák közvetítésével, és az immunrendszert elpusztítva okozza a bubópestist vagy tüdőpestist, vagy ahogy a középkorban nevezték, a fekete halált. A baktérium rendkívül fertőző, mert a bolhával megfertőzött emberről már emberről emberre terjedve pusztít tovább. A fekete halál 30–50 millió ember halálát okozta. Kutatók egy csoportja bebizonyította, hogy a baktérium sikerességét a járvány kitörésekor meglévő apokaliptikus európai körülmények, a hirtelen klímaváltozás, az éhínség, az elhúzódó háború, a nagyvárosi zsúfoltság okozta, és nem a baktérium genomjának változatossága. A *Yersinia pestis* baktérium genomja ugyanis az elmúlt 600 évben alig változott.

Annak ellenére, hogy a járvány kitörésekor London rendkívül sűrűn lakott volt, a lakosoknak csak az egyharmada halt meg a járványban. A többiek túléltek – a kérdés az, hogy miért, hiszen akkor nem volt semmi hatásos gyógyszer, és ma már ismert, hogy nemcsak a mocsokban

elő szegények, hanem a gazdagok is elkapták a betegséget. Ez a kérdés foglalkoztatta genetikusok egy csapatát.

A választ egy másik súlyos járvány, az AIDS megjelenése kapcsán találták meg. A hemofiliát vagy vérzékenységet okozó mutációban szenvedő gyermekek a betegség karbantartására kisgyermekkoruktól rendszeresen „VIII-as véralvadási faktor”-injekciókat kapnak. A VIII-as faktort több ember véréből nyerik, és egyetlen AIDS-es véradó elég volt, hogy a teljes gyógyszerkészítmény AIDS-fertőzést okozzon. Mégis voltak olyan egyének, akik betegtársaikkal szemben nem fertőződtek meg, annak ellenére, hogy ugyanazt a fertőzött vérkészítményt kapták. A kutatók megállapították, hogy az AIDS-fertőzésre ellenálló egyének egy mutációt hordoztak a T-sejtek felszínén lévő egyik receptort meghatározó génben, a CCR5-ben. A mutáció, a CCR5 $\Delta 32$ megakadályozza a HIV vírus immunsejtbe jutását, és ezáltal védettséget nyújt. Az volt a kérdés, hogy mi szelektálhatta ki a mutációt. Aki idáig eljutott az olvasásban, az előzmények ismeretében könnyen válaszolhat: nem más, mint a fekete himlő. De ezt be is kellett bizonyítani. Mivel London igen nagy város, a világvárosok minden jellegzetességével, köztük az állandó populációmozgással, a kutatóknak nehéz lett volna megtalálniuk a 17. századi pestisjárvány túlélőinek utódait. Ezért kisebb, zártabb közösséget, de az akkori járvány által érintett helyet kerestek.

Eyam az angliai Derbyshire kisvárosa. Arról nevezetes, hogy itt is volt pestisjárvány, amit egy Londonból érkezett szabó a londoni bolhákkal telített ruhaszöveveivel terjesztett el. George Vicars maga is áldozata lett mesterségének, de nemcsak ő, hanem az akkor nyolcszáz fős faluból több mint 250-en. A falu azért nevezetes, mert a helyi lelkész javaslatára a járvány kitörése után önkéntes karanténba vonultak, azaz a faluba senkit nem engedtek be, és senkit sem engedtek ki. A járványban elpusztultakról pedig gondos listát készítettek. Ezek után nem volt nehéz megtalálni a járványt túlélők utódait, akikben a CCR5 $\Delta 32$ mutáció előfordulási gyakorisága az átlag többszöröse volt, a ho-

mozigóták száma pedig az átlag kétszerese. Bizonyítást nyert tehát, hogy valóban ez a mutáció okozta a túlélést, és a pestis volt az a szelekció, amely az AIDS-rezisztensek szerencsáját eredményezte.

APOLIPOPROTEINEK, ÁLOMKÓR, ELBUTULÁS

A szubszaharai afrikai lakosság tízezrei szenvednek tripanoszómiázisban, közkeletű nevén álmokórban. Az apolipoprotein L1 vérplazmafehérje génjének két polimorfizmusa gyakori az afroamerikaiakban. Mindkét polimorfizmus kapcsolatba hozható az afrikai eredetűekben előforduló súlyos vesebetegséggel. Ugyanakkor a variáns fehérjét hordozó vérplazma elpusztítja az álmokórt okozó egyik tripanoszóma-alfajt, ezért a variánst hordozó afrikaiak ellenállóbbak az álmokórral szemben. A variáns az elmúlt 10 000 évben szaporodott föl a szubszaharai afrikai populációban, valószínűleg az álmokór szelekciós hatására.

Érdekes az Alzheimer-kórra és érelmeszesedésre hajlamosító apolipoprotein genetikai variánsok populációs megoszlása. Ennek a génnek fontos szerepe van a koleszterin-anyagcserében. Az egyik genetikai variáns, az ApoE4 mind Alzheimer-kórra, mind korai infarktusra hajlamosít. Ennek a variánsnak háromszor akkora az előfordulási gyakorisága a svédeknél és a finneknél, mint az olaszoknál. Nagyjából hasonló a koszorúér-betegségek megoszlása is. Ez a variáns európaiaknál átlagosan 30%-ban, a keleti népeknél 15%-ban, a feketéknél 40–50%-ban fordul elő. Ez valószínűleg az évezredek alatt kialakult étkezési szokásokkal függ össze. Azok a népcsoportok, amelyeknél magas arányban fordulnak elő hordozók, történetük során zsírszegény étrenden éltek, ezért ha ők európai vagy amerikai szokásoknak megfelelően elkészített táplálékot fogyasztanak, esetükben megnő a valószínűsége a korai szívinfarktus bekövetkezésének.

A TERMÉSZETES SZELEKCIÓ SORÁN KIALAKULT BETEGSÉGEINK

A különböző kórokozók fertőző hatása kitörölhetetlen nyomot hagyott az emberi genomban. Az *interleukin 4* gén túlkifejeződését okozó polimorfizmus a jelen populációban fokozott allergiahajlammal jár együtt, de ez a mutáció olyan szelekció eredményeként jött létre, amelyben a külső kórokozók játszották a szelektív tényezőt. Ma ez a mutáció HIV-rezisztenciával is jár, és leggyakrabban Kamerunban és Kínában fordul elő.

A Tay–Sachs-betegség az egyik leggyakoribb genetikai betegség, amely az askenázi zsidó (az elnevezés története, hogy az askenázi zsidók magukat Ashkenaztól, Noé ükunokájától származtatják) családokat sújtja. Oka a *hexóزامинидаз* A génnek e népcsoportban gyakori kétféle mutációja. Ennek a kétféle mutációnak a populációspecifikus fölszaporodása csak úgy magyarázható, ha az askenáziakban a heterozigóták valamilyen szelekciós előnyt élvezhettek. A szelekciós hatás valószínűleg a kelet-európai gettókban (ahol az askenázi zsidók éltek) gyakori tuberkulózis lehetett. Amerikai askenázi Tay–Sachs-betegek európai őseinek retrospektív epidemiológiai vizsgálata szerint az elődök igen ritkán haltak meg tuberkulózisban, ami annak idején a gettólakók igen gyakori halál oka volt.

A felnőttek laktóztoleranciája és a tejalapú táplálékok hasznosítása azt szemlélteti, hogy pusztán kulturális hatásra miként változik a populációkban egy bizonyos gén allélfrekvenciája. Míg a háziasított állatok teje mintegy 5–6 ezer éve fontos tápláléka az észak-európai népeknek és a pásztorkodó nomádoknak, addig a vadászó-gyűjtögető vagy mezőgazdasággal nem foglalkozó populációk étrendjéből a tej teljességgel hiányzik.

A tejcukor (laktóz) a tejben és az egyes tejtermékekben előforduló természetes kettős cukor, amely a tápcsatornából nem képes közvetlenül felszívódni. A vékonybél bolyhainak tövében található laktáz-florizin-hidroláz (LPH, laktáz)

enzim végzi a laktóz lebontását, aminek eredményeként felszívódásra képes egyszerű cukrok – glükóz és galaktóz – keletkeznek. Megfelelő mennyiségű laktázenzim hiányában a laktóz lebontás nélkül, változatlanul halad keresztül a tápcsatornán, és a vastagbélbe jutva nagy koncentrációja következtében – az ozmózishatás eredményeként – akadályozza a széklet víztartalmának felszívódását. A tejcukrot tartalmazó táplálék elfogyasztása után a széklet híg lesz, görcsök, hasmenés alakul ki.

Minden normális csecsemőnél magas laktáz-enzimszintet találunk, de a felnőtté válás során az enzimszint egyeseknél 5–10%-ra csökken, az enzimtermelés esetenként meg is szűnik. Ezen az alapon a felnőttek laktózabszorbeálókra és nem abszorbeálókra oszthatók. A nem abszorbeálóknál tej vagy bármilyen tejtermék fogyasztása után, a súlyos emésztési panaszok mellett, a szervezetbe jutó kalcium mennyisége is csökken.

A felnőttkori tejemésztés képessége autoszomális domináns tulajdonság. Előfordulási gyakorisága, valamint megnyilvánulási ideje a különböző populációkban nagyfokú eltérést mutat. Azok, akiknél a laktóztolerancia megmarad, általában olyan populációkból származnak, akiknél az évezredek során a tejtermékek adták táplálékuk nagyobb részét. A legtöbb ilyen csoport európai volt.

A szoptatás befejezése után minden szoptató emlősállatnál megszűnik az enzim termelődése, ami azt valószínűsíti, hogy az első hominidák felnőttkorukban szintén nem abszorbeálták a tejet. Ez azt eredményezte, hogy a laktózt hasznosítók szelektív előnyhöz jutottak a házasított állatok tejének fogyasztásával, és ez a természetes szelekció vezetett ezekben a populációkban a hasznosítók frekvenciájának emelkedéséhez. Filogenetikai összehasonlító módszerekkel az is bizonyított, hogy a tejtermelés kulturális evolúciója megelőzte a tejhasznosítás genetikai evolúcióját. Itt tehát egy olyan ténnyel szembesülünk, amikor egy alapvetően kulturális, életmódi hatás befolyásolta egy adott gyakorlatot követő populáció genetikai profilját.

HEGYLAKÓK

A modern ember az elmúlt 10–20 ezer évben sikeresen, még extrém környezeti feltételek mellett is benépesítette a Földet. Ilyen extrém helyek a Tibetben és az Andok hegyláncai között fekvő magaslati felföldek. Az itt élő embercsoportok olyan ősök leszármazottai, akik a régmúlt időkben képesek voltak ezeken az oxigénhiányos helyeken élni és szaporodni. Az itt élő népcsoportok genetikai vizsgálata segített azon gének azonosításában, amelyek a hypoxiás környezethez való alkalmazkodást lehetővé teszik. Amikor alacsony tengerszint feletti magasságokból magas hegyek közé utazunk, az alkalmazkodás első lépése a magas vörösvérsejtszám és hemoglobinkoncentráció, hogy a vér több oxigént legyen képes szállítani. Hasonló vérképet mutatnak az Andokban élő populációk, de nem a tibetiek! Ők a normális értékhez közeli hemoglobinkoncentrációt és vörösvérsejtszámot mutatnak. Mégis, hogyan képesek az extrém magaslati körülmények között élni? Náluk olyan, a vérparamétereket befolyásoló transzkripciósfaktor-variáns jelent meg és terjedt el az oxigénhiány szelekciós nyomására, amely normális értékű hemoglobinkoncentrációval is biztosítani képes a szövetek megfelelő oxigénellátását. Joggal kérdezhetik, hogy az Andokban ez a variáns miért nincs jelen. Erre az lehet a magyarázat, hogy azok az emberek történetileg sokkal rövidebb ideje élnek magaslati környezetben. Gondoljunk csak arra, hogy Ázsia benépesítése kb. 60 ezer, míg Amerikáé csak 15–20 ezer évvel ezelőtt történt.

UTÓSZÓ

Genetikai „kérdezz-felelek”-ünk végére értünk. Szándékom szerint olyan ismereteket szerettem volna átadni, amelyek a modern genetika világába kalauzolják az olvasót. A szándékom volt az is, hogy tisztább kép alakuljon ki arról, hogy a modern genetika miképp lehet mindennapi életünk, egészségünk megőrzésének szerves része. A kérdésekre adott válaszok azonban lehet, hogy csak tovább bonyolították a képet. Ez a tudomány jelenlegi állásának megfelelő állapot. Nagyon sok kérdésre nem lehet fehér vagy fekete választ adni. Tudom, hogy ez a kis könyv nem könnyű olvasmány, de ha a legfrissebb eredményeket akarjuk megismertetni, nincs idő a cizellálásra. A szövegben található, az olvasó számára idegen fogalmakat a fogalomtárban igyekeztem tömören meghatározni. A felhasznált irodalmak listája a kiadói terjedelmi korlátok miatt távolról sem fedi mindazon forrásokat, ahonnan az információkat összegyűjtöttem. A genetika egészségügyi alkalmazásának jelenlegi helyzetére talán Churchill angol miniszterelnök a második el-alameini csata megnyerése után elhangzott beszédének szavai a legtalálóbbak: „Nos, ez nem a vég. Még csak nem is a vég kezdete, hanem, talán, a kezdet vége.”

FOGALOMMAGYARÁZATOK

Allél Egy gén egyik, alternatív kópiája.

Aneuploidia A normálistól eltérő kromoszómaszám.

Apolipoprotein Lipidkötő fehérjék a vérben.

Apoptózis A sejtek genetikailag programozott halála.

Autoszóma Valamennyi, a nemi kromoszómáktól eltérő sejtmagi kromoszóma.

Bioinformatika A biológiai információ tárolásával, előhívásával és elemzésével foglalkozó határtudomány, a proteinek, gének, genomok vizsgálatát jelenti számítógépes algoritmusok és adatbázisok felhasználásával.

Biomarker Olyan biológiai molekula, amely egy anyag vagy folyamat megjelölésére szolgál.

Centimorgan (cM) A genetikai távolság mértékegysége, amely a rekombinációs frekvencia mérésére szolgál.

Centromér A kromoszómák rövid és hosszú karjának találkozási pontján elhelyezkedő heterokromatikus szerkezet.

Cöliákia Immunológiai eredetű felszívódási, emésztési zavar, amelyben a beteg képtelen a gluténtartalmú ételek megemésztésére.

Dichotómia Kétalakúság, arra vonatkozik a klinikai genetikában, hogy egy adott tulajdonság az egyénben jelen van-e vagy hiányzik.

Diploid Kétszeres kromoszómaszerelvényt tartalmazó sejt.

DNS-reparációs rendszer A DNS-ben a bizonyos típusú károsodások által okozott hibákat kivágó, kijavító rendszer.

Dominancia Olyan gén, amely normális allélpárja jelenlétében is létrehozza a tulajdonságot, betegséget.

ENCODE projekt Nemzetközi program, amelynek célja az emberi DNS valamennyi funkciójának megismerése.

Epigenetika A DNS-ben nem kódolt, kémiai DNS- és fehérjemódosulások összessége.

Episztázis (a populációs genetikában bevett értelmezés) Gének közötti kölcsönhatás, melynek során az egyik gén differenciális kifejeződése egy másik allél genotípusától függ.

Epitóp A fehérjék antigén tulajdonságú, immunválaszt kiváltó szerkezeti része.

Eukarióta Sejttaggal bíró sejt.

Eukromatin A kromatin lazább szerkezetű, genetikailag aktív szakasza.

Exom A teljes genom valamennyi exonja.

Exon A gén kódoló szakasza, a genomikus szekvencia érett mRNS-ben megjelenő része.

Expresszivitás Annak mértéke, hogy egy bizonyos genotípus mennyire fejeződik ki a fenotípus szintjén.

Farmakogenomika A humángenetikai polimorfizmusoktól függő gyógyszerhatások és mellékhatások vizsgálata.

Fenilketonuria Veleszületett anyagcsere-betegség, ami a fenilalanin aminosav anyagcsere-útvonalának hibájából alakul ki.

Fenotípus Valamennyi, a genotípus és a környezeti kölcsönhatásokkal megnyilvánuló külső megjelenési, mérhető tulajdonságok összessége.

Funkcionális genomika A teljes genom valamennyi génje szerepének meghatározása, nagy áteresztőképességű, sok mintát vizsgáló kísérletes megközelítéssel.

Gén vad típusa A természetes populációban leggyakoribb genotípus.

Genetikai markerek Allélok – esetleg variábilis szekvenciák – kísérleti próbaként való felhasználása egyedek, szövetek, sejtek, sejtmagvak, kromoszómák vagy gének nyomon követésére.

Genetikai sodródás Az egy populációban előforduló allélgyakoriságok véletlen megváltozása.

Génfrekvencia Egy adott allél populáción belüli előfordulási gyakorisága.

Genom Az adott faj kromoszómakészletének (nukleáris genom) és mitokondriumainak/kloroplasztjainak (extranukleáris genom) együttes genetikai anyaga.

Genotipizáló array DNS-chip vagy -lapka, ahol a szilárd hordozóra meghatározott sorrendben, több ezer gén mesterségesen szintetizált szakaszát vagy variánsát vizsik fel, és meghatározzák, hogy az adott szakaszok milyen erősséggel kötik meg a vizsgálandó személytől származó fluoreszkáló festékkel jelzett DNS- vagy RNS-szakaszokat.

Genotípus Minden élő szervezet öröklődő genetikai információ-tartalma.

Géntúlkifejeződés A génekről a normálistól eltérően nagymértékű RNS-átíródás.

GWA (genome-wide association = **genomszintű asszociációs vizsgálat**) Az egy adott betegségben szenvedők és egészségesek

teljes genomot érintő vizsgálata, a betegséggel kapcsoltságot mutató SNP-k azonosítása céljából.

Haploid Olyan sejt, amely a két szülőtől származó homológ kromoszómapár helyett csak egyet tartalmaz (az emberben 23-at).

Haplotípus Az együtt öröklődő, a fenotípust együttesen meghatározó genetikai variánsok blokkja.

HapMap projekt Nemzetközi együttműködésen alapuló program azzal a céllal, hogy különböző földrajzi eredetű humán populációban azonosítsák a konzervált ősi kromoszomális régiókat.

Heritabilitás Annak mértéke, hogy az adott környezetben a genetikai faktorok mennyiben járulnak hozzá a fenotípus változékonyságához.

Heterozigóta Az azonos kromoszómapár egyik tagján domináns, a másikon recesszív jelleget meghatározó gén van.

Hisztón A DNS kromatinná szerveződésében részt vevő bázikus fehérje.

Homozigóta A kromoszómapár mindkét tagján ugyanannak a génnek a domináns vagy recesszív formája található.

Imprinting Valamelyik szülői allél kizárólagos kifejeződése, oka a gén egyik szülőben végbement kémiai módosulása.

Interfázis Két sejtosztódás közötti sejtciklusállapot, amely magában foglalja a G1, G2 és a DNS-szintézis S-fázisát.

Kapcsoltság (linkage) A gének azonos kromoszómán való elhelyezkedése, együtt öröklődése.

Karcinogén Anyag, amely rákot okoz.

Kariotípus Az egyénre jellemző kromoszómakészlet.

Kemokin Kémiai anyagok (fehérjék), amelyek védekezőrendszerekben vesznek részt.

Kodominancia A heterozigóta egyén mindkét allél fenotípusát egyenlő mértékben mutatja.

Linkage disequilibrium (LD) A genetikai kapcsoltság egyensúlyhiánya. Ha két allél egymástól függetlenül öröklődik, akkor a populációs eloszlásuk egymáshoz képest véletlenszerű (azaz köztük egyensúly van). Ha azonban – mert egymás közelében vannak – nem egymástól függetlenül öröklődnek, a véletlenszerű eloszlás megszűnik, kapcsoltan öröklődnek, és valamilyen fokú LD van közöttük. Egy másik definíció: egy kromoszómán lévő két markerpozíció között linkage disequilibrium áll fenn, ha a két pozíción található allélokat tekintve bizonyos allél-

kombináció gyakorisága eltér az egyes allélok gyakoriságának szorzatától.

Lókuszt Egy gén kromoszomális helye, egyesek egy gén típusaként is használják.

Marker gén Az a génváltozat, amely jól látható fenotípussal rendelkezik, de az életképességet nem befolyásolja, így lehetővé teszi az őt hordozó kromoszóma, sejt vagy egyed azonosítását.

Meiózis Az ivarsejtek érése során lejátszódó kromoszómaszámszelező osztódás, amelynek eredményeként a keletkező ivarsejtek az egyed kromoszómaszámának csak a felét tartalmazzák.

Metabolom Egy szervezet teljes kismolekulájú metabolitjainak (metabolikus intermediérek, hormonok, jelátviteli molekulák, másodlagos metabolitok) összessége.

Metabolomika Egyedek, szervek, szövetek metabolitképeinek összehasonlítása.

Metagenomika Az ember közvetlen, természetes környezetében található valamennyi mikroorganizmus genomiális vizsgálata.

Mezenchimális őssejt (MSC) Olyan önmagát reprodukálni képes, a szervezet különböző szöveteiből izolálható őssejt, amely endodermális, mezodermális és ektodermális sejttypusokká képes differenciálódni.

Mikrobiom Az emberi testben élő mikroorganizmusok alkotta ökológiai rendszer.

Mikroszatellit 1–6 DNS-nukleotida hosszúságú ismétlődő szakaszok, polimorfizmust mutató formáikat a kapcsoltsági vizsgálatokban használják.

Monoklonális ellenanyag Egyetlen immunsejtklón által termelt ellenanyag, amely egyetlen epitópot ismer fel.

Mozaik Olyan szövet vagy egyed, amely két vagy több genetikailag különböző sejtet tartalmaz; mozaicizmusról rendszerint akkor beszélünk, ha a szövetek ugyanabból az egyedből erednek – a különböző egyedből eredő szöveteket tartalmazó egyed a kiméra.

mRNS (messenger RNS) Az exonokból álló nukleinsav-szekvencia (-sorrend), amely a transláció során fehérjévé „fordítódik” le.

Mutáció A DNS bázissorrendjének bármilyen, öröklődő megváltozása.

Mutációs ráta A genetikai lókusztban generációnként bekövetkező öröklődő elváltozás frekvenciája.

Nukleinsavbázis Adenin, citozin, guanin, timin – a DNS alkotórészei.

Nutriens Az élelmiszer tápláló összetevője.

Nutrigenetika Egyes gének és a táplálkozás kölcsönhatásai.

Nutrigenomika Az egyén teljes genomjának kölcsönhatásai a táplálék-alkotórészekkel.

Őssejt Különböző szöveti funkciókkal ellátott, sejtekké differenciálódni képes sejt.

Penetrancia Egy genotípusban jelen lévő allél kifejeződési frekvenciája.

Pleiotrópia Az a jelenség, amikor egy géntermék több különböző funkciót lát el, és emiatt a gén mutációja több különböző fenotípusos jellegre is hat.

Poligénes Olyan tulajdonság vagy betegség, amelynek kialakulásában több gén vesz részt (ilyen a legtöbb, gyakran előforduló betegség).

Pontmutáció A gének szerkezetében létrejövő öröklődő elváltozás, amely során egy nukleinsavbázis egy másikra változik.

Profázis A sejtosztódás egyik közvetlen előfázisa.

Proteom Egy sejt vagy szövet valamennyi fehérjéje.

Proteomika A szervezet valamennyi fehérjéjének mennyiségi és minőségi analízise, kölcsönhatásaik vizsgálata.

QTL (quantitative trait loci = kvantitatív jellegek lókusai) Olyan lókusok, amelyek egy-egy minőségi jelleg fenotípusos megjelenéséhez járulnak hozzá.

Recesszív Olyan allél, amely a normális, vad típusú allél mellett nem nyilvánul meg.

Rekombináció Bármely folyamat egy diploid vagy parciálisan diploid sejtben, megtörtént olyan gén- vagy kromoszómakombinációkat eredményez, amelyek nem voltak jelen a kiindulási sejtben vagy annak elődeiben, vagy a meióziskor bekövetkező folyamat, amelynek eredményeként a homológ kromoszómák szakaszainak kicserélődése miatt új haploid genotípusú ivarsejt jön létre.

SNP (single nucleotide polymorphism = egyedi nukleotid-többalakúság) Egyetlen DNS-nukleotidot érintő változatosság, sokalakúság.

Stresszor Élettani vagy érzelmi stresszt kiváltó tényező, amely általában negatív következményekkel jár.

Transzkripciós faktor Olyan fehérje, amelynek feladata valamely gén vagy géncsalád átíródásának elősegítése az átírást végző RNS-polimeráz enzim promóterhez történő irányításával.

Transzkriptom Egy sejtben, szövetben, szervezetben kifejeződő teljes mRNS-mennyiség.

Triszómia Egy autoszóma a normális két példány helyett háromban fordul elő.

KÖNYVEK, HASZNOS WEBOLDALAK

- Alberts, B.–Bray, D.–Lewis, J.–Raff, M.–Roberts, K.–Watson, J. D.: *Molecular biology of the cell*. New York–London, Garland, 1989.
- Bishop, T.–Sham, P.: *Analysis of multifactorial disease*. Oxford, BIOS, 2000.
- Darnell, J.–Lodish, H.–Baltimore, D.: *Molecular cell biology*. New York, Scientific American Books, 1986.
- Dudits D.–Györgyey J.: *Zöld GMO-k*. Budapest, Akadémiai Kiadó, 2013.
- ENCODE Project: <http://www.genome.gov/10005107>
- Epstein, R. J.: *Human molecular biology*. Cambridge–New York, Cambridge University Press, 2003.
- Falconer, D. S.–Mackay, T. F. C.: *Introduction to quantitative genetics*. Harlow, Longman, 1996.
- Firth, H. V.–Hurst, J. A. (eds.): *Oxford Desk Reference: Clinical genetics*. Oxford, Oxford University Press, 2005.
- Hall, J. G.–Allanson, J. E.–Gripp, K. W.–Slavotinek, A. M.: *Handbook of physical measurements*. Oxford, Oxford University Press, 2006.
- HapMap Project: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>
- Harper, P. S.: *Practical Genetic counselling*. 7th ed. London, Hodder Arnold, 2010.
- Hidvégi E. (szerk.): *A genom*. Budapest, Széphalom, 2002.
- Jones, K. L.: *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 6th ed. London, Saunders, 2006.
- King, R. A.–Rotter, J. I.–Motulsky, A. G.: *The genetic basis of common diseases*. Oxford–New York, Oxford University Press, 2002.
- Klug, W. S.–Cummings, M. R.: *Concepts of genetics*. Upper Saddle River, Prentice Hall, 2000.
- Kopper L.–Marcsek Z.–Kovalszky I.: *Molekuláris medicina*. Budapest, Medicina, 1997.
- Lewin, B.: *Genes VII*. Oxford–New York, Oxford University Press, 2000.
- Oláh É.: *A klinikai genetika alapjai*. Budapest, Medicina, 1999.
- Raskó I.: *Honfoglaló gének*. Budapest, Medicina, 2010.
- Raskó, I.–Downes, C.: *Genes in medicine*. London, Chapman & Hall, 1995.

- Read, A.–Donnai, D.: *New clinical genetics*. 2nd ed. Banbury, UK, Scion, 2011.
- Sándor, J. (ed.): *Society and genetic information. Codes and laws in the genetic era*. Budapest–New York, CEU Press, 2003.
- Strachan, T.–Read, A. P.: *Human molecular genetics*. London–New York, Garland, 2004.
- Venetianer P. *Az emberi genom*. Budapest, Akadémiai Kiadó, 2013.
- Young, I. D.: *Medical Genetics*. Oxford–New York, Oxford University Press, 2005.

FOLYÓIRATCIKKEK

2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól. (http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0800021.TV)
- Aagaard, K.M.–Segars, J. H.: What is the microbiome and how do we study it? *Seminars in reproductive medicine* 32/1 (2014) 3–4.
- Ahmed, F.: Health: Edible advice. *Nature* 468 (2010) S10–S12.
- Allen, A.: The pertussis paradox. *Science* 341 (2013) 454–455.
- Bao, B.–Ahmad, A. et al.: Overview of cancer stem cells (CSCs) and mechanisms of their regulation: implications for cancer therapy. *Current Protocols in Pharmacology* 61 (2013) 14.25.1–14.25.14.
- Barile, D.–Rastall, R. A.: Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Current Opinion in Biotechnology* 24/2 (2013) 214–219.
- Bateson, W.: An address on Mendelian Heredity and its application to Man. (Delivered before the Neurological Society of London, on Thursday, February 1st, 1906.) *British Medical Journal* 2 (1906) 61–67.
- Bentivegna, A.–Miloso, M. et al.: DNA methylation changes during in vitro propagation of human mesenchymal stem cells: Implications for their genomic stability? *Stem Cells International* 2013 (2013) 1–9.
- Biesecker, L. G.–Spinner, N. B.: A genomic view of mosaicism and human disease. *Nature Reviews Genetics* 14/5 (2013) 307–320.
- Borota, D.–Murray, E. et al.: Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nature Neuroscience* 17/2 (2014) 201–203.

- Burdge, G. C.–Hoile, S. P.–Lillicrop, K. A.: Epigenetics: are there implications for personalised nutrition? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 15/5 (2012) 442–447.
- Burdge, G. C.–Lillicrop, K. A.: Environment-physiology, diet quality and energy balance: The influence of early life nutrition on future energy balance. *Physiology & Behavior*, in press, available online 4 Jan 2014. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.12.007.
- Burke, K. E.–Lamont, J. T.: Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in older adults. A review. *Journal of the American Geriatrics Society* 61/8 (2013) 1394–1398.
- Cahan, P.–Daley, G. Q.: Origins and implications of pluripotent stem cell variability and heterogeneity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14/6 (2013) 357–368.
- Cahill, L. E. et al.: Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 128/4 (2013) 337–343.
- Capra, L. et al.: The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Italian Journal of Pediatrics* 39 (2013) 7.
- Chen, B.–Butte, A. J.: Network medicine in disease analysis and therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 94/6 (2013) 627–629.
- Cheng, L. T.–Sun, L. T.–Tada, T.: Genome editing in induced pluripotent stem cells. *Genes Cells* 17/6 (2012) 431–438.
- Chopra, H.–Hans, M. K.–Shetty, S.: Stem cells-the hidden treasure: A strategic review. *Dental Research Journal* 10/4 (2013) 421–427.
- Cohen, J.: Bound for glory. *Science* 341 (2013) 1168–1171.
- Dang, T. S.–Walker, M.–Ford, D.–Valentine, R. A.: Nutrigenomics: the role of nutrients in gene expression. *Periodontology 2000* 64/1 (2014) 154–160.
- Davidson, R. K. et al.: Sulforaphane represses matrix-degrading proteases and protects cartilage from destruction in vitro and in vivo. *Arthritis & Rheumatism* 65/12 (2013) 3130–3140.
- de Souza Fernandez, F.–de Souza Fernandez, C.–Mencalha, A. L.: Human induced pluripotent stem cells from basic research to potential clinical applications in cancer. *BioMed Research International* 2013 (2013) Article ID 430290.
- DeWitt, N.: Stem-cell Biology. *Nature* 441 (2006) 1059–1060.
- Dolgin, E.: Material breach. *Nature* 504 (2013) S16–S17.

- Evangelou, E.–Ioannidis, J. P.: A Meta-analysis methods for genome-wide association studies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 14/6 (2013) 379–389.
- Fernandez-Twinn, D. S.–Ozanne, S. E.: Early life nutrition and metabolic programming. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1212 (2010) 78–96.
- Fortenberry, J. D.: The uses of race and ethnicity in human microbiome research. *Trends in Microbiology* 21/4 (2013) 165–166.
- Gastañaduy, P. A.–Curns, A. T.: Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA* 310/8 (2013) 851–853.
- Gea, A. et al.: Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: the PREDIMED study. *BMC Medicine* 11 (2013) 192–202.
- Gerberding J. L.: Translating antibody insights. *Science* 341 (2013) 1151.
- Gjuvslund, A. B.–Vik, J. O. et al.: Bridging the genotype-phenotype gap: what does it take? *The Journal of Physiology* 591 (2013) 2055–2066.
- Gkoutos, G. V.–Schofield, P. N.–Hoehndorf, R.: Computational tools for comparative phenomics: the role and promise of ontologies. *Mammalian Genome* 23/9–10 (2012) 669–679.
- Goh, K. I. et al.: The human disease network. *PNAS* 104/21 (2007) 8685–8690.
- Grayson, M.: Nutrigenomics. *Nature* 468 (2010) S1.
- Hamosh, A.–Sobreira, N. et al.: PhenoDB: A new web-based tool for the collection, storage, and analysis of phenotypic features. *Human Mutation* 34/4 (2013) 566–571.
- Hochedlinger, K.–Jaenisch, R.: Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature* 441 (2006) 1061–1068.
- Houle, D.: Numbering the hairs on our heads: The shared challenge and promise of phenomics. *PNAS* 107 Suppl. 1 (2010) 1793–1799.
- Houle, D.–Govindaraju, D. R.–Omholt, S.: Phenomics: the next challenge. *Nature Reviews Genetics* 11/12 (2010) 855–866.
- Hurlimann, T. et al.: Risks of nutrigenomics and nutrigenetics? What the scientists say. *Genes and Nutrition* 9/1 (2014) 370.
- Hursting, S. D. et al.: Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction. *Carcinogenesis* 31 (2010) 83–89.

- Karczewski, K. J.: The future of genomic medicine is here. *Genome Biology* 14/3 (2013) 304.
- Kim, B.-S.–Jeon, Y.-S.–Chun, J.: Current status and future promise of the human microbiome. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* 16/2 (2013) 71–79.
- Kitzman, J. O.–Snyder, M. W.–Ventura, M. et al.: Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Science Translational Medicine* 4/137 (2012) 137ra76.
- Klein, F.–Mouquet, H. et al.: Antibodies in HIV-1 vaccine development and therapy. *Science* 341 (2013) 1199–1204.
- Kostic, A.D.–Howitt, M. R.–Garrett, W. S.: Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. *Genes & Development* 27/7 (2013) 701–718.
- Liang, T. J.: Current progress in development of hepatitis C virus vaccines. *Nature Medicine* 19/7 (2013) 869–878.
- Lundstrom, K.: Past, present and future of nutrigenomics and its influence on drug development. *Current Drug Discovery Technologies* 10/1 (2013) 35–46.
- Markowitz, L. E. et al.: Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *The Journal of Infectious Diseases* 208 (2013) 385–393.
- McCullough, M. L. et al.: Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 31/22 (2013) 2773–2782.
- Morrison, S. J.–Kimble, J.: Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441 (2006) 1068–1075.
- Mueller, K. L.: The future is now. *Science* 341 (2013) 1191.
- Musunuru, K.: Genome editing of human pluripotent stem cells to generate human cellular disease models. *Disease Models & Mechanisms* 6/4 (2013) 896–904.
- Müller, M.–Kersten, S.: Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics* 4/4 (2003) 315–322.
- Mwaniki, M. K. et al.: Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 379 (2012) 445–452.
- Norheim, F. et al.: Molecular nutrition research-The modern way of performing nutritional science. *Nutrients* 4 (2012) 1898–1944.

- Obokata H. et al.: Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature* 505 (2014) 641–647.
- Panoutsopoulou, K.–Tachmazidou, I.–Zeggini, E.: In search of low-frequency rare variants affecting complex traits. *Human Molecular Genetics* 22/R1(2013) R16–R21.
- Parasramka, M. A. et al.: MicroRNA profiling of carcinogen-induced rat colon tumors and the influence of dietary spinach. *Molecular Nutrition & Food Research* 56/8 (2012) 1259–1269.
- Pasic, M. D.–Samaan, S.–Yousef, G. M.: Genomic medicine: New frontiers and new challenges. *Clinical Chemistry* 59/1 (2013) 158–167.
- Peleg, A. Y. et al.: Medically important bacterial-fungal interactions. *Nature Reviews Microbiology* 8 (2010) 340–349.
- Perez-Martinez, P. et al.: Nutrigenetics, metabolic syndrome risk and personalized nutrition. *Current Vascular Pharmacology* 11/6 (2013) 946–953.
- Petherick, A.: Development: Mother's milk: A rich opportunity. *Nature* 468 (2010) S5–S7.
- Phillips, C. M.: Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 5/1 (2013) 32–57.
- Praeimplantációs genetikai diagnosztika. A Humán Reprodukció Bizottság állásfoglalása, 2008. (www.ett.hu)
- Prüfer, K. et al.: The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 505 (2014) 43–49.
- Qu, H.–Fang, X.: A brief review on the human encyclopedia of DNA elements (ENCODE) project. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 11/3 (2013) 135–141.
- Rajilić-Stojanović, M.: Function of the microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27/1 (2013) 5–16.
- Rohrmann, S. et al.: Meat consumption and mortality – results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine* 11 (2013) 63.
- Roseboom, T. J.–Watson, E. D.: The next generation of disease risk: are the effects of prenatal nutrition transmitted across generations? Evidence from animal and human studies. *Placenta* 33 Suppl. 2 (2012) e40–e44.
- Schuermans, C.–Kurrasch, D. M.: Neurodevelopmental consequences of maternal distress: what do we really know? *Clinical Genetics* 83/2 (2013) 108–117.

- Shapira, I.–Sultan, K.–Lee, A.–Taioli, E.: Evolving Concepts: How Diet and the Intestinal Microbiome Act as Modulators of Breast Malignancy. *ISRN Oncology* 2013 (2013) Article ID 693920.
- Shtrichman, R.–Germanguz, I.–Itskovitz-Eldor, J.: Induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from different cell sources and their potential for regenerative and personalized medicine. *Current Molecular Medicine* 13/5 (2013) 792–805.
- Sliwkowski, M. X.–Mellman, I.: Antibody therapeutics in cancer. *Science* 341 (2013) 1192–1198.
- Smith, A.: A glossary for stem-cell biology. *Nature* 441 (2006) 1060–1061.
- Tachibana, M. et al.: Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* 153/6 (2013) 1228–1238.
- Tarlinton, D.–Good-Jacobson, K.: Diversity among memory B cells: Origin, consequences, and utility. *Science* 341 (2013) 1205–1211.
- Thiele, I.: A community-driven global reconstruction of human metabolism. *Nature Biotechnology* 31/5 (2013) 419–425.
- Tomao, F.–Papa, A. et al.: Emerging role of cancer stem cells in the biology and treatment of ovarian cancer: basic knowledge and therapeutic possibilities for an innovative approach. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 32 (2013) 48.
- Twiss, P. et al.: Non-invasive prenatal testing for Down syndrome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 19/1 (2014) 9–14.
- Urban, J. et al.: Absolute configuration of beer's bitter compounds. *Angewandte Chemie International Edition* 52/5 (2013) 1553–1555.
- Via, M. et al.: The 1000 genomes project: new opportunities for research and social challenges. *Genome Medicine* 2 (2010) 3–6.
- Vrachnis, N. et al.: Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring. *Experimental Diabetes Research* 2012 (2012) 1–6.
- Williams, S. C. P.: The other microbiome. *PNAS* 110/8 (2013) 2682–2684.
- Wong, W. T.–Sayed, N.–Cooke, J. P.: Induced Pluripotent Stem Cells: How They Will Change the Practice of Cardiovascular Medicine. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 9/4 (2013) 206–209.
- Wright, C. F.–Chitty, L. S.: Cell-free fetal DNA and RNA in maternal blood: implications for safer antenatal testing. *BMJ* 339 (2009) b2451.

- Xu, X.-H.–Zhong, Z.: Disease modeling and drug screening for neurological diseases using human induced pluripotent stem cells. *Acta Pharmacologica Sinica* 34/6 (2013) 755–764.
- Yusa, K.: Seamless genome editing in human pluripotent stem cells using custom endonuclease-based gene targeting and the piggyBac transposon. *Nature Protocols* 8/10 (2013) 2061–2078.
- Zhang, F.–Lu, Y.-J.–Malley, R.: Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. *PNAS* 110/33 (2013) 13564–13569.
- Zou, J. et al.: Advanced systems biology methods in drug discovery and translational biomedicine. *BioMed Research International* 2013 (2013) Article ID 742835.

Az Akadémiai Kiadó új ismeretterjesztő sorozatának célja rövid, lényegre törő, közérthető, ugyanakkor a tudomány mai állását tükröző, megalapozott, kiegyensúlyozott és tárgyilagos áttekintést adni egy-egy tudományágról, részterületről vagy éppen aktuális kérdésről. A sorozat enciklopédikus jelleggel, a tudományok teljességét átfogó módon kíván egy-egy zsebkönyvbe sűrítve alapvető ismeretekkel szolgálni elsősorban a laikus olvasó számára. A kötetek hazai szakértő szerzői garanciát jelentenek a megbízható és naprakész tudásra, miközben a modern arculat és az egységes, könnyen áttekinthető belső szerkezet a mai olvasó igényeihez igazodik. A Támpont könyvek címen folytatódó sorozat kötetei valódi támpontot jelentenek a tájékozódásban és kiindulópontot az ismeretek elmélyítéséhez. Egy biztos pontot korunk információözönében.

MEGJELENT KÖTETEK

1. Venetianer Pál: Az emberi genom
2. Pléh Csaba: A lélek és a nyelv
3. Maróth Miklós: Iszlám és politikaelmélet
4. Bélyácz Iván: A befektetések és a tőkepiac
5. Nyomárcay István: Szláv szomszédaink
6. Romsics Ignác: Rendszerváltás Magyarországon
7. Takács László: A római diplomácia
8. Dudits Dénes–Györgyey János: Zöld GMO-k
9. Zimmer Márta: Arcészlelés
10. Raskó István: Genetika és egészség

ELŐKÉSZÜLETBEN

Mezei Balázs: Valláselmélet
Ehmann Bea: Árulkodó szavak
Szabó Dániel: Az I. világháború
Bányai Éva: Hipnózis
Kulcsár Szabó Ernő: Kultúratudomány
Patthy László: Bioinformatika
Csaba László: Pénzügyi válságok
A kiadásért felelős

az Akadémiai Kiadó Zrt. igazgatója

Felelős szerkesztő: Vajda Lőrinc

Termékmenedzser: Egri Róbert

Szerkesztette: Vajda Ambrus

Tördelés: Elandyr Kft.

Vizuális koncepció, tipográfia: Czakó Zsolt

A nyomdai munkálatokat a Kinizsi Nyomda Kft. végezte

Felelős vezető: Bördős János ügyvezető igazgató

Debrecen, 2014

Kiadványszám: TK130083

Megjelent 9,25 (A/5) ív terjedelemben