

A GONÁDFEJLŐDÉS ZAVARAINAK GENETIKAI HÁTTERE

LÁSZLÓ JÁNOS

az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1974. II. 5.

A nem, így az emberi nem is a megtermékenyítés pillanatában dől el. Mivel mind a spermium, mind a petesejt az ivarsejtekre jellemző számfelező osztódás révén (meiosis) csak 23—23 chromosomát tartalmaz, a zygota az emberi fajra jellemző 46 chromosomával rendelkezik. Ez a 46 chromosoma-amely 44 autosomára és 2 nemi chromosomára oszlik, a nemi chromosomák (gonosomák) összetétele — *a genetikus, más néven chromosomális nem* — alapján határozza meg a sexuális fejlődés további szakaszait. Emberben a homogametikus női nemre két X nemi chromosoma, 46, XX chromosomakép, a heterogametikus férfire egy X és egy Y nemi chromosoma, 46, XY karyotypus jellemző.

A *gonadalis nem* alatt a kifejlődött ivarmirigyek morfológiai jellegét értjük, amely a nem kialakulásának második állomása. A here és petefészek az ún. indifferens gonadból fejlődik a velőállomány ill. kéregállomány burjánzása révén, a nemi chromosomák megfelelő génjeinek aktivitása által irányított „nem” specifikus enzimek, ún. induktor anyagok hatására.

Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy a gonosomák közül elsődleges szerepe az Y chromosomának van, mert jelenlétében mindig medullaris fejlődés indul meg és hím gonád, here alakul ki. Az Y chromosoma ellenőrzi a hím ivarsejtek fejlődését, az X nemi chromosomának az irányításban alárendelt szerepe van, amennyiben *csak Y hiányában vagy szerkezeti eltérése esetén befolyásolja a gonádok fejlődését.*

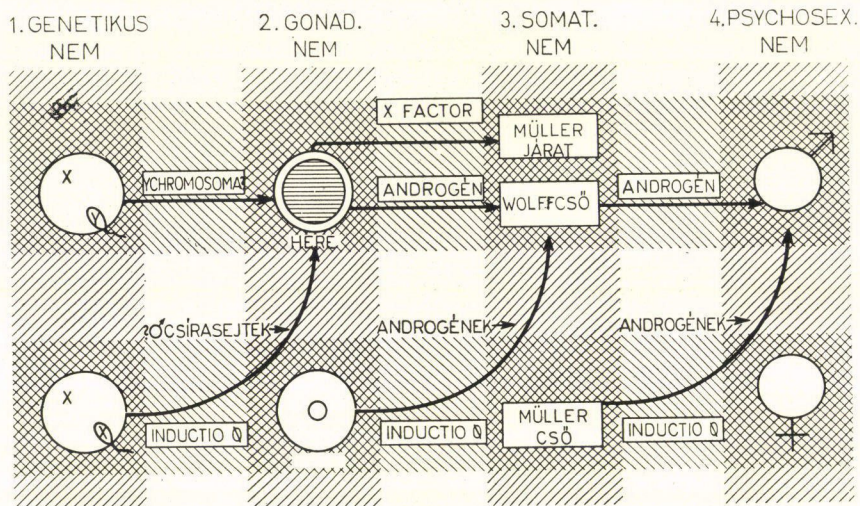
A külső és belső nemiszervek fejlődését a *foetalis gonad* hormontermelése irányítja. A foetalis here testosteronjának hatására indul fejlődésnek a Wolff-cső és ún. „X” faktorának gátló behatása következtében fejlődik vissza a Müller-cső, amely ezen induktoranyag hiányában mindig méh- és petevezetővé alakul.

A *kialakult ivarmirigy* által termelt hormonok függvénye a másodlagos nemi jelleg ill. *somatikus nem*, tehát a phenotypus kialakulása. Amennyiben a gonád fejlődésében visszamarad, a csökkent vagy normálistól eltérő hormonszint következménye a belső és külső nemiszervek fejlődésének zavara ill.

* Előadás. Elhangzott az MTA Orvosi és Biológiai Osztályának együttes ülésén 1973-ban.

az *intersexuális testalkat kialakulása*. Természetesen a genetikus, gonadalis és somatikus nem fogalmán kívül a nemiség eldöntésében szerepet kell tulajdonítanunk a nemi tudatnak az ún. *psychosexualis nemnek* is (1. ábra).

Az embryonalis kutatások, valamint a nemi chromosomák aberrációinak a klinikai képpel történt összevetése arra a feltételezésre enged következtetni,



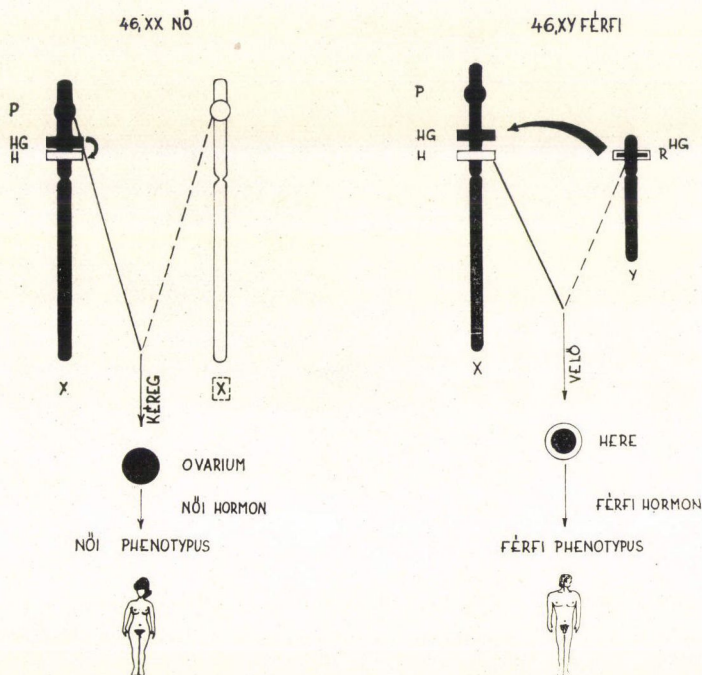
1. ábra. Az ábra demonstrálja az emberi nem kialakulásának egyes fázisait. Az XY zygota sexualis fejlődésének induktor anyaga az Y chromosoma és az androgén hormon. Ezen induktio hiányában mindig női somatikus nem és nőies phenotypus alakul ki. Ha az XX zygota fejlődését külső vagy belső androgén hatás zavarja meg, ez intersexualitáshoz vezethet

hogyan az *X chromosomán*, mindenek szerint a rövid karján a centrométer közelében 3 strukturális gén vagy géncsoport helyezkedik el:

1. egy gén vagy géncsoport, amely a petefészkek fejlődését irányítja (P)
2. egy herefejlődést irányító gén (H) amelyet azonban nő esetében
3. egy heregátló tényező (HG) inaktívál.

Az *Y chromosoma rövid karján* minden valószínűség szerint egy olyan *regulator* gén van (R^{HG}), amely elnyomja az X chromosoma heregátló tényezőjét, és maga is aktiválja a here kialakulását (2. ábra).

Mindezek mellett mindinkább reálissá válik az a feltételezés, s ezt saját embryologiai vizsgálataink is igazolják, hogy a gonáddifferentiációban bizonyos autosomális elemeknek is beleszólása van. *Érthető tehát, hogy ha ezt a jól felépített rendszert bármely külső vagy belső tényező megzavarja, a fejlődésben rendellenesség keletkezik.* Így magyarázhatók a gonadfejlődés zavaraira járó állapotok a *mutációk* különböző formáival, a *genom mutációval*, tehát a fajra jellemző chromosomaszám megváltozásával, a *chromosoma aberrációkkal* és végül a *gén-mutációkkal*, amely utóbbiak morfológiailag nem mutathatók ki és csak egyes kórképek tüneteinek elemzése során bizonyíthatók (I. táblázat).



2. ábra: bal oldal: 46, XX nő feltételezett géntérképe az aktív X chromosoma rövid karján a három nem determináló génnel. A P gén hatására az indifferens gonádból a kéreg fejlődése révén ovarium alakul, amely hormon termelésével a női phenotypust alakítja ki; jobb oldal: 46, XY férfi feltételezett géntérképe. Az Y chromosoma rövid karján feltételezett reguláló gén az X chromosoma heregátló génjét (HG) inaktíválja és így érvényre jut a H gén amelynek hatására indul meg a velőállomány fejlődése az indifferens gonádban. Az így kialakuló here hormonjainak hatására alakul ki a férfi somatikus nem.

A nemi chromosomákkal kapcsolatos eltérések az összes szülés 2,4‰-ben fordulnak elő, s ebből csak 0,2‰ esik a strukturális aberrációkra. A mutációk különböző formái alapján a gonádfejlődés zavarainak csoportosítása is elvégezhető.

A legnagyobb, a *genom mutációk* csoportjába sorolható a Turner-szindróma és az egész 45, X tünetcsoport, a poly X nők csoportja, a Klinefelter-szindróma kórképe, ahol az Y chromosoma mindig jelen van és csak az X chromosomákban van számbeli eltérés. Az XYY férfiak újabb adatok szerint nemcsak a bűnözők, de az ép egyének között is jelentős számban előfordulnak, így az XYY állapot kórképként történő említése nem látszik indokoltnak (3., 4., 5. ábra).

Az aneuploid mutációk oka a *hibás meiosisban*, a non dysjunkcio jelenségében rejlik. Az ebbe a csoportba tartozó 45, X szindróma esetében — az ok itt is non dysjunkcio — mivel csak egy X chromosoma van, és ezen a petefészkek fejlődését indukáló strukturális P gén is a megtermékenyítés pillanatától csak

I. táblázat

Mutációs típusok a gonádfejlődés zavaraival járó állapotokban

Genom mutatio (aneuploidia)	Chromosoma aberratio	Gén vagy pont mutatio
45, X állapotok (Turner-syndr. gonáddysgenesiss) XXX } XXXX } poly-X nők XXXXX }	Női hypogonadismus 46, XX (az egyik X strukturalis aberrációjá) a) deletio b) gyűrűchromosóma c) isochromosóma d) translocatio	46, XY testikularis feminizatio 46, XX férfi 46, XX csíkgonád (tisztá gonáddysgenesis) 46, XY csíkgonád (tisztá gonáddysgenesis)
XXY } XXXY } poly-X férfiak XXXXY } (Klinefelter-syndr.) XXXXXY } XYY férfiak Mozaik formák: pl.: kevert gonáddysgenesis férfi hypogonadismus	Férfi hypogonadismus 46, XY (az Y strukturalis aberrációjá) a) deletio b) isochromosóma c) gyűrűchromosóma d) translocatio mozaik formák	46, XY gonadoblastoma 46, XX és 46, XY valódi hermaphroditák 46, XX és 46, XY alternáló valódi hermaphroditák 46, XY vagy X/XY kevert gonáddysgenesis mozaik formák

egyszeres dózisban található, az indifferens gonadból petefészek fejlődik ki ugyan, azonban a csírasejtek fennmaradásához hiányzik a másik X chromosoma megfelelő génje. Így a fejlődés későbbi fokán már mint *hormont nem termelő csíkgonád* találkozunk vele az alacsony termetű fiús phenotypusú egyénben, akiben a II. nemi jellegek alig alakultak ki.

A 45, X syndromában jelenlevő X chromosoma az *aktív X*. A Lyon-elmélet értelmében inaktiválódó, heterochromatikus X chromosoma, amely a nemi chromatin formájában látható és DNS-tartalma a késői S periodusban replikálódik, nincs jelen és így a kórképre *chromatin negativitás* jellemző. Hamerton szerint az X inaktiváció nemcsak a Lyon-i értelemben vett nemi chromosoma-autosoma géndosis arány compensatioját jelenti, hanem bizonyos, *lehet hogy autosomalis*, irányító központokat hoz működésbe, amelyek felelősek a nemi determináción kívül bizonyos somatikus jellegekért beleértve a testmagasságot és psychosexualis fejlődést is. Amíg tehát az aktív X euchromatinjának mennyisége változatlan a heterochromatin mennyiségének változása aneuploiditásban, — mennyiségének csökkenése 45, X esetben, növekedése pl. poly-X syndromában — a heterochromatin-euchromatin egyensúlyának felbomlását és egyben az irányító központok zavarát is jelenti, ami phenotypusbeli eltéréseket okoz.

A *genom mutációk*, a nem-determináló genetikus anyag mennyiségének megváltozása következtében mind nőben, mind férfiban hypogonadizmussal járnak. Megítélésük azonban sokszor a nagyszámú és változó *mozaik alak* miatt igen nehéz. Az azonban kétségtelen, hogy 45, X/46, XX mozaicizmus ese-

tén a normál sejtvonal jelenléte csökkenti a Turner-szindrómára jellemző alacsony testalkat és fejlődési rendellenességek előfordulását. Spontán menstruatio is sokkal gyakoribb pl. a mozaik X/XX csoportban, mint a tiszta 45, X csoportban. A nemi chromosomák számának kóros emelkedésével a Klinefelter-csoportban (XXY—XXXY—XXXXY—XXXXXY) viszont fokozódik a kórképpel kapcsolatos szellemi és testi defektus (Ferguson-Smith).

A mutatiók másik csoportját a *chromosoma aberratiók* alkotják, midőn a gonosomák strukturális eltérései következtében előálló géndefektus az oka a gonádfejlődés zavarainak és a phenotypusbeli kóros állapotok kialakulásának. A strukturális aberratiók már előzőleg felsorolt formáinak és a klinikai kép összevetésének gondos vizsgálataiból megállapítható volt, hogy az inaktív, heterochromatikus X chromosoma rövid karjának törésével mindig női hypogonadismus, többnyire *csikgonad syndroma* jár, míg a hosszú kar deletioja csak egyes esetekben okoz, nem ismert mechanizmus révén, I. amenorrhoeát, sterilitást és egyéb másodrendű tüneteket (6. ábra).

A gonosoma aberratiók másik csoportja az X chromosoma szerkezeti eltéréseivel járó hypogonadismus kórképe. Ezen aberratiók megítélése a gonosoma kicsinysége, valamint nagyságrendi variációi miatt az utóbbi időkig nagy nehézségbe ütközött, és csak a fluorescens módszer alkalmazása óta tapasztalható lényegesebb előrehaladás. A hosszú kar megnagyobbodását, az Yq+ -t, újabban normál variánsnak tekintik, amelynek a phenotypusra hatása nincsen.

Ma mindinkább bizonyítást nyer az a feltételezés, hogy férfi hypogonadismus az Y rövid karjának és a centromér körüli régióknak szerkezeti eltérése, Yp-esetén keletkezik. Olyan esetekben, ahol az Y centromérje és a rövid kar pericentrikus régiója megtalálható — még ha a rövid kar egy része deletió áldozata lett is — ép here fejlődik ki, és a másodlagos nemi jelleg is ép férfira jellemző. Még olyan esetekben is, midőn az Y nemi chromosoma egy autosomára translokálódott és fluorescenciája halványabbá vált, az említett génlocus megtartása mellett a phenotypus férfias. Ez a tény igazolja a már elmondott hypothesis, hogy a hím „nem” *determináló tényezője* (az R^{HG}, amely hatását az X chromosoma HG génjének repressziója révén éri el), az Y chromosoma rövid karján a centrométer közelében helyezkedik el. Mindinkább valószínűbbnek látszik, hogy az Y chromosoma hosszú karjának distalis fluoreszkáló része genetikailag inaktívnek tekinthető.

Végül a gonádfejlődés zavaraival járó állapotokban, a nemi chromosomák harmadik mutációs típusa: a *gén* vagy *pont* mutatio. Az ilyen formák mai tudásunkkal kimutatható chromosoma-eltéréseket nem mutatnak, a mutatio csak molekuláris, gén nagyságrendben történt, mégis ezen esetek jelentős phenotypusbeli eltérésekkel járnak (II. táblázat, 7., 8. ábra).

Abból a tényből, hogy azonos gének mutációja különböző gonádfejlődési zavarokhoz vezethet, az egyes géneket vagy géncsoportokat ért mutációs effektus mennyiségi különbségeire lehet következtetni.

II. táblázat

Feltételezett génmutatio a gonádfejlődés zavaraival járó állapotok egyes formáiban

Genetikai és klinikai kép	Gonád állapota	Phenotypus	A mutáns gén vagy géncsoport
45, X gonáddysgenesis	csíkgonád	infantilís, nőies	A P gén, az egyik X chromosoma hiányával járó csökkent expressivitása. (Inkább a genom mutatio csoportjába tartozik.)
46, XY testikularis feminizatio	dysgenetikus here	női	Az RHG részleges mutatiója az Y chromosomán
46, XX férfi	dysgenetikus here	férfi	A HG részleges mutatiója az X chromosomán
46, XX tiszta gonáddysgenesis	csík – vagy aplasiás gonád	női	P gén mutatiója az X chromosomán
46, XY tiszta gonáddysgenesis	csík – vagy aplasiás gonád	női	Az RHG mutatiója az Y chromosomán
46, XX valódi és alternáló valódi hermaphrodita	mindkét oldalon ovotestis vagy egyik oldalon here, másikon ovarium	nőies	HG gén részleges mutatiója az X chromosomán
46, XY valódi és alternáló valódi hermaphrodita	mindkét oldalon ovotestis vagy egyik oldalon here, másikon ovarium	férfias	Az RHG részleges mutatiója az Y chromosomán
46, XY vagy X/XY kevert gonáddysgenesis	dysgenetikus testis + csíkgonád	intersexuális	RHG mutatiója az Y és/vagy a H gén mutatiója az X chromosomán csökkent P expressivitás mellett

A klinikai képben mutatkozó eltérésekért azonos gént vagy géncsoportot ért mutációs terhelésben feltételezett különbség tehető felelőssé.

Az intersexualitás kérdése ma már nemcsak egyéni, hanem társadalmi probléma is, habár oki gyógyításának feltételei bizonyos preventív próbálkozásokon kívül, még adva nincsenek. Jelentős javulást ezen a téren csak akkor várhatunk, ha ezen heterogén körcsoport mind formalis, mind causalis genesisét a tudomány rendelkezésre álló legmodernebb eszközeivel tárjuk fel. Így lehet csak reményünk arra, hogy ezen szánalomra méltó betegek sorsán valaha is segíteni tudjunk.

IRODALOM

- Ferguson-Smith, M. A.: J. med. Genet. 2, 142 (1965).
 Hamerton, J. L.: Human Cytogenetics. Acad. Press. New York, London (1971).
 László J. és Gaál M.: Előadás. Humángenetikai Szakcsoport. 1973.
 Lyon, M. F.: Amer. J. hum. Genet. 14, 135 (1962).