

## A GENETIKAI BETEGSÉGEK THERAPIÁJA, MEGELŐZÉSE ÉS EZEK TÁRSADALMI KÖVETKEZMÉNYEI

SCHULER DEZSÓ

az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1973. VI. 1.

### *Bevezetés*

A molekuláris genetika általános érvényű felfedezései és ezek alkalmazása az orvostudományban, korunk nagy vívmányai közé tartozik. Bennünket, gyógyító orvosokat azonban döntően az érdekeli: lehet-e hatásosan küzdeni a genetikai betegségek ellen; gyógyítani, ill. az újabb megbetegedések felléptét megakadályozni?

Mindenekelőtt a genetikai betegségek fogalmát kell tisztáznunk. A szervezet felépítését, anyagcseréjét és reakciómódját a legkülönbözőbb normális és kóros behatásokra a szülőktől örökölt és a szervezet minden sejtjében jelen levő genetikai informatio, valamint a környezet kölcsönhatása szabja meg. Azokat a *kórképeket*, melyek létrejöttében döntő súllyal a *genetikai informatio megváltozott volta szerepel*, nevezzük genetikai kórképeknek. A DNS-ben tárolt informatiók megváltozása, mutatója egyébként még nem jelent feltétlenül betegséget. Az eltérő informatio természetesen más aminosav beépítését eredményezi a fehérjébe, enzimbe, de a strukturálisan eltérő enzim funkciója gyakran normális marad. E polymorphismusnak, ill. genetikai variációnak gyakoriságára utal, hogy különböző szerzők (Steinberg, 1972) 28 enzim keményítő gel elektroforezises vizsgálatával 9-ben, tehát 32%-ban mutattak ki a normálistól eltérő variációkat, azaz isoenzymeiket. „Genetikai kórkép” létrejöttéről tehát csak olyan informatiós eltérés esetében beszélhetünk, mely a szervezet kóros felépítését vagy funkciózavarát eredményezi. A külső és belső tényezők szoros összefonódását mutatja, hogy genetikai eredetű funkciózavar esetében is a manifest klinikai tünetek *megjelenésében* gyakran exogen tényezők is szerepet játszanak, így pl. immunglobulin-hiányban a fertőzés, haemophyliában a trauma, cholinesterase congenitalis hiányában az altatásnál alkalmazott succinilcholin adása, vagy galactosaemiában a tejfogyasztás.

A genetikai betegségek gyakorisága napjainkban mind abszolút, mind relatív értelemben emelkedőben van. Az előbbi megváltozott életkörülményeinkkel, elsősorban a kemizációval magyarázható, mely a mutatók számának emelkedését okozza. A relatív emelkedés annak következménye, hogy az orvostudomány fejlődése számos, eddig tömegesen előforduló megbetegedés megelőzését, ill. gyógyítását tette lehetővé. Így a fertőző betegségek elleni



hatásos védekezés, ill. megelőzés, az antibiotikumok felfedezése, a csecsemőkor élettani sajátosságainak megismerése, mely egytizedére csökkentette a csecsemőkori halálozást, alapvetően megváltoztatta az orvostudomány mai arculatát és előtérbe állította a genetikai betegségeket. Ezek gyakoriságát tükrözi, hogy nagy felmérések szerint minden száz újszülöttből egy chromosoma aberrációval születik, s a legújabb kiadású szakkönyvekben (McKusik) a genetikai kórképek száma már 3000-re emelkedett.

Égető sürgősséggel merül fel tehát a kérdés: lehet-e hatásosan küzdeni a genetikai betegségek ellen? Ma már erre egyértelműen igennel kell válaszolnunk, bár — mint látni fogjuk — a kezelési, megelőzési lehetőségek számos társadalmi-etikai problémát is felvetnek.

### *Therapia*

A gyógyítás elméletileg több módon történhet: *oki* gyógyítást a hiányzó genetikai informatio bevitele jelentene.

A hibás *genetikai informatiónak megváltoztatása* ma még a klinikai gyakorlatban ugyan nem alkalmazható, de mégsem tekinthető utópiának. A therapiás elgondolás alapja az a molekuláris genetikai megfigyelés, hogy a vírusok, ill. phagok a megfertőzött sejtekbe átvihetik saját DNS-üket, ill. az abban levő információkat. A súlyos tünetekkel járó, s megfelelő kezelés nélkül többnyire már a fiatal csecsemőkorban halálhoz vezető galactosaemia oka a tejcukrot bontó egyik enzim hiánya. E betegekből nyert fibroblast tenyészetet 1971-ben sikeresen fertőzték olyan bakteriophaggal, mely az egész galactose operont tartalmazta, s így az enzimtermelés-informatioja a tenyészet sejtjeibe átvihető volt (Merril és mtsai, 1971). Ugyancsak a jövő terveként említhető az a lehetőség, hogy a betegek sejtjeinek tenyészetét mutagenekkel kezelve nagy valószínűséggel lehet majd nyerni olyan mutanzt, pontosabban „visszamutatót”, ahol az addig hiányos informatio normálissá válik. E normálissá vált sejteket selectív táptalajban való továbbtenyésztés, elszaporodás után a szervezetbe visszavive lenne korrigálható a genetikai defectus.

A struktúr-genek mutációján alapuló genetikai betegségeknél elvileg könnyebb feladatot jelentene azoknak a kórképeknek, enzimopathiáknak a gyógyítása, melyek a regulator gen zavarán alapulnak. Ezeknél ugyanis a struktúr-gen inductiójával lehetne eredményt elérni. Egyelőre azonban nem rendelkezünk olyan vizsgálati eljárással, mellyel el tudnánk dönteni, hogy adott esetben a strukturális gen hiánya vagy regulator gen zavar okozza-e az enzimhiányt. Így csak meg nem cáfolt hypothesisként említhető az a feltételezés, hogy a phenylbarbiturat jótékony hatását a bilirubin conjugatiós zavarával járó Crigler—Najjar syndromában a glucuronil-transferase *enzym inductiója* okozza.



Lényegében hasonló folyamattal, tehát az enzyaktivitás fokozódásával magyarázható a pyridoxin therapia hatásossága homocystinuriában. E körképben a cystathionin synthase hiányos aktivitása következtében gátolt a homocystin átalakulása cystinné. Pyridoxin nagy dosisával e betegek vérében a homocystin és cystin cc.-ja normalizálható. Feltételezték tehát, hogy a pyridoxin mint coenzym aktiválja a cystathionin synthase enzyemet. E feltételezést Seashore és mtsai-nak 1972-ben végzett vizsgálatai igazolták. Homocystinuriás betegek fibroblast tenyészetének extraktumában, melyben a fenti enzy aktivitása a normális 5%-át sem érte el, pyridoxin hozzáadással a cystathionin synthase aktivitást négyszeresére tudták növelni. Megjegyzendő, hogy újabb vizsgálatok szerint a pyridoxin nem minden betegben fejti ki hatását azonos mechanizmus alapján.

### Táblázat

#### *Fibroblast kultúrában kimutatható congenitalis anyagcserezavarok*

Acatlasemia	Jávorfa-szirup betegség (leucinosis)
Adrenogenitalis syndroma	Ketosissal járó hyperglycinaemia
Argininosuccinil-aciduria	Krabbe-f. leukodystrophia
Chediak—Higashi syndroma	Lesch—Nyhan syndroma
Ceramid lactosid lipidosis	Lysosomal acid phosphatase hiány
Citrullinaemia	Mannosidosis
Congenitalis erythro poeticus porphyria	Marfan syndroma
Cystinosis	Metachromasiás leukodystrophia
Cystathioninuria	Methylmalon-aciduria
Fabry-f. betegség (angiokeratoma corporis diffusum)	Morquio syndroma
Fructosidosis	Mucoviscidosis
Galactosaemia	Myotoniás izomdystrophia
Gaucher betegség	Niemann—Pick-f. betegség
Generalizált gangliosidosis	Ornithin-ketoacid transaminase hiány
Glucose-6-phosphat dehydrogenase hiány	Orot-aciduria
Glycogen tárolási betegség (II., III., IV. típus)	Pyruvat decarboxylase hiány
Histidinaemia	Refsum-f. betegség (heredopathia atactica polyneuritiformis)
Homocystinuria	Sanfilippo-f. betegség
Hunter syndroma	Tay—Sachs-f. betegség
Hurler syndroma	Xeroderma pigmentosum
Hyperammoniaemia (II. típus)	Wolman-f. betegség (primaer famil. xanthomatosis mellékvese meszesedéssel)
Hyperlysinemia	
Hypervalinaemia	

Az enzy inductio, az enzy aktiválás és a ma még futrológiának tekinthető gen transductio mellett a genetikai kórképekben alkalmazott *egyéb* therapiás eljárások csupán a megváltozott informatio okozta kóros elváltozások *tüneti korrekcióját* jelentik.

A hibás genetikai informatio következményeinek biokémiai mechanizmusát legjobban a vele született anyagcserezavarokban ismerjük. Ezek: a csök-



kent vagy hiányzó enzimaktivitás, ami az enzim által katalizált reakció substratumának kóros felszaporodásához, ill. a végtermék hiányához vezet. Így a gyógyítás lehetőségei: 1. a hiányzó enzim pótlása; 2. a substratum kóros felhalmozódásának megakadályozása; 3. a hiányzó végtermék bevitele.

A hiányzó enzim bevitelét mucopolysaccharidosisban, pontosabban Hurler és Hunter syndromában kísérelték meg, melyet bizonyos lysosomal is enzim hiánya okoz. Biztató eredményeket értek el plasma-, s még inkább leukocytá transfuziókkal, mely nagy mértékben fokozta a hexuronsavak ürülését, s hosszabb klinikai javulást is eredményezett. Nem bizonyított azonban, hogy ez valóban enzimpótlást jelentett-e. (Di Ferrante et al. 1971; Knudson et al. 1971.) A hiányzó enzim bevitele minden esetre *gyakorlatilag* nem tekinthető megoldhatónak: az enzim izolálása és tisztítása nehéz feladat, az enzimek felezési ideje rövid, s bizonytalan, hogy az intravénásan bevitt enzim eljut-e rendeltetési helyére. Ezért alternatív megoldásként néhány vele született anyagcserezavarban *szervtransplantációt* kíséreltek meg. A cél a beültetett szervvel részben a hiányzó enzim bevitele, részben az anyagcserezavar által tönkretett szervek pótlása. Így Fabry-kórban, ahol a szövetekben és a vesecapillárisokban sphingolipoid rakódik le, s a III–IV. évtizedben veseelégtelenséget, halált okoz, néhány esetben vesetransplantációt végeztek igen biztató eredménnyel. A beteg heves fájdalmai megszűntek, a plasma sphingolipoid-tartalma csökkent, a vesén át a lipoid kiürülése fokozódott, s a vérben a hiányzó enzim aktivitása — igaz, hogy csak a normalisnak mintegy tizednyi szintjén —, de kimutathatóvá vált.

Ugyancsak jó eredménnyel végeztek vesetransplantációt cystinosis okozta veseelégtelenségben, ahol az átültetett vese megőrzi enzimaktivitását, s így vagy nem következik be cystin lerakódása az átültetett vesébe még 11 hónap múlva sem, vagy ha igen, akkor is a vese interstitiumában rakódik le, s nem a glomerulusokban és tubulusokban, mint a betegek saját veséje esetében.

Igen tetszetős eredményt értek el Du Bois és mtsai 1971-ben a májban fokozott rézfelhalmozódással és következményes májzsugorral járó Wilson-kórban májtransplantációval. Az átültetés után a betegnél hónapokig masszív rézürités volt megfigyelhető, s biopsiával kimutatták, hogy a transplantált májban még 6, ill. 17 hónap után sem rakódott le réz. Joggal tételezhető fel, hogy mindez a hiányzó enzim-funciók pótlásával magyarázható. E megoldás természetesen csak akkor jöhet szóba, ha a rézürités fokozása gyógyszeresen már nem lehetséges, vagy ha a cirrhoticus máj működése oly mértékben romlott, hogy az az élettel nem egyeztethető össze.

A szervtransplantációk felhasználása a vele született anyagcserezavarok terapiájában még csak néhány éves múlttal rendelkező új eljárás, s így nehéz még megjósolni, hogy milyen szerepet fog betölteni a jövőben a genetikai betegségek terapiájában.

Egyszerűbb, és már régóta eredményesen végzett kezelés a *hibásan meta-*



*bolizálódó anyag bevitelének korlátozása*, esetleg megszüntetése, s a végtermék megfelelő pótlása. Ennek egyik tipikus példája a leggyakrabban előforduló enzimopathiának, a phenylketonuriának diétás kezelése. E kórképben a phenylalanin hydroxilase hiánya következtében felszaporodik a phenylalanin, ami megakadályozza a központi idegrendszer fejlődését, s idiotiához vezet. Időben, tehát a születés utáni negyedik héten belül elkezdett igen alacsony phenylalanin tartalmú diétával az idiotia megakadályozható. Súlyos klinikai tüneteket és gyakran exitust okoz a *galactose, valamint fructose* lebontásának, phosphorilatiójának zavara, mely a galactosenak, ill. fructosenak a táplálékból való kiiktatásával gyógyítható, s a csecsemők normális fejlődése biztosítható. Hasonlóan a táplálék-bevitel szabályozásával kísérrelhető meg normális fenokópia elérése hereditær *tyrosinaemiában, leucinosiban, homocystinuriában, citrullinaemiában, hyperargininaemiában és arginosuccinaemiában*.

A bevitel korlátozásán kívül, bizonyos kórképekben az enzimdefectus miatt felszaporodó substrat mennyisége gyógyszeresen csökkenthető, vagy a *szervezetből való kiürülése fokozható*. Ezt az eljárást alkalmazzák *köszvényben* a hurgysavszint csökkentésére (xanthin oxidase bénítók), vagy a réz eltávolítására *Wilson-kórban* (penicillamin). Cystinosisban a dithiotherin csökkenti a cystin tárolását, mely e betegekben rectum-bipsziával igazolható (Goldman et al. 1970).

Vannak enzimopathiák, mint pl. az orotaciduria, ahol a kóros tüneteket nem a substratum felszaporodása, hanem a *végtermékek* hiánya okozza. Ilyenkor a terapiát ennek *pótlása* jelenti.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a fenti therapiás lehetőségek birtokában ma már számos öröklődő kórképben biztosíthatjuk a normális fejlődést és életet, vagy jelentősen enyhíthetjük a betegség tüneteit. A legjobb eredményt azonban nem a már meglevő tünetek kezelése, hanem azok megelőzése biztosítja.

### Prophylaxis

A recessív öröklődésű anyagcserebetegségeknél homozygotákban a *megelőzést* az igen korai, még *tünetmentes szakban elkezdett terapia* jelenti. A diagnózis ilyenkor kizárólag szűrővizsgálatokkal állítható fel. Ezért vezettek be több mint 25 államban *szűrővizsgálatokat* a leggyakoribb enzimopathia, a phenylketonuria vonatkozásában. Az Országos Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Intézet adatai szerint megfelelő szűréssel Magyarországon évente mintegy 10–15 újszülöttnél lenne megakadályozható súlyos idiotia kialakulása, akiknek életük végéig való intézeti gondozása jelentős társadalmi terhet is jelent. A szűrővizsgálatok természetesen fokozatosan egyéb enzimopathiákra is kiterjeszthetők lennének. Magyarországon a phenylketonuria és a galactosaemia irányában áll küszöbön az újszülöttkori szűrés országos bevezetése.



A megelőzés tökéletesebb módja nem a már megszületett homozygota betegeknek tünetmentessé tétele, hanem a *homozygoták számának csökkentése*. Ez a cél két úton érhető el:

I. a „tünetmentes” heterozygoták közötti házasságok számának csökkentésével, vagy

II. ilyen házasság esetén a homozygota magzat születésének megakadályozásával.

A „tünetmentes” heterozygoták vizsgálata, kimutathatósága szintén a genetika újabb vívmányai közé tartozik. Kiderült, hogy a pontos biokémiai vizsgálatok bevezetésével egyre több recessíven öröklődő kórképben mutatható ki, hogy a heterozygoták nemcsak genotypusukban, s így utódaikban különböznek az egészséges homozygotáktól, hanem a fenotípusban is. Így galactosaemiában a galactokinase, ill. a galactose-1-phosphat-uridyl-transferase szintje, acatalasaemiában a vér catalase-aktivitása heterozygotákban az egészségesekhez képest 50%-kal csökkent. Ugyancsak megállapítható a heterozygota hordozó személye haemophyliában, mucopolysaccharidosisban.

Heterozygotaság irányában természetesen nem vizsgálható meg minden házasulandó. Szükségessége csupán akkor merül fel, ha:

1. a szóbanforgó házaspárnak már született egy beteg gyermeke
2. tudnak hasonló betegségről a rokonságban;
3. olyan populációról van szó, melyben az adott megbetegedés nagy gyakorisággal fordul elő.

ad 1. Recessív betegségben szenvedő gyermek, így pl. egy haemophyliás vagy galactosaemiás beteg születése után mindig felmerül a kérdés, hogy új mutációról van-e szó vagy a szülők heterozygoták. Utóbbi esetben ugyanis a betegség ismétlődésének valószínűsége 1 : 4-hez, míg a másik esetben (pl. galactosaemiában) 1 : 5000-nél kisebb, tehát további gyermekek esetén a kórkép ismétlődésére gyakorlatilag nem kell számítani.

ad 2. Orvosi, társadalmi és psychés szempontból egyaránt lényeges a heterozygotaság esetleges kizárása a betegek testvéreinél, ill. közeli vérrokonainál is, akiknél az eddigi megfigyelések szerint a fenyegető bizonytalanság megszüntetése után a gyermekszám emelkedése szokott bekövetkezni.

ad 3. A heterozygotaság kizárásától a populációban akkor várható jelentős eredmény, ha egy zárt etnikai csoportban egy recessív megbetegedés az átlagosnál lényegesen gyakrabban fordul elő. Ilyen kórkép a gyermekkorban halálhoz vezető Tay—Sachs-féle amauroticus idiotia. E betegség az ashkenazi zsidók között az átlagosnál  $100 \times$  gyakrabban fordul elő, ami azt jelenti, hogy ezek közt minden 30. személy hordozója e gennek, s minden 900 zsidó házaspár közül egyben 25%-os valószínűsége van e súlyos betegség felléptének. A betegre jellemző a vérben a hexosaminidase-A hiánya, míg a heterozygotákban az enzymszint a normálisnak 50%-a. Ezen alapul e népesség szervezett



szűrése Pennsylvániában, ahol automatikus laboratóriumi módszerrel naponta 300 egyénben tudják meghatározni ennek az enzyimnek az aktivitását. Így rövid idő alatt az egész vizsgált populációban megállapítható, hogy kik a hordozók.

A heterozygoták közötti házasságok számának csökkentése a családi tanácsadás feladata, de ennek követésére a gyakorlatban ritkán lehet számítani. Reálisabb ezért heterozygoták közötti házasságok esetén a homozygoták számának csökkentése. E tekintetben nagy haladást jelentett az intrauterin élet kezdeti szakában végzett diagnosztikus amniocentesisek bevezetése. A terhesség 14—16. hetében nyert amnionpunctatumban vizsgálható:

1. a punctatum biokémiai összetétele;
2. a sejtek sexchromatinja, ill. az Y-testecske;
3. a sejtek enzyimaktivitása;
4. készíthető szövettényészet, melyben:
  - a) chromosoma vizsgálat- és
  - b) histokémiai-, ill. biokémiai vizsgálatok végezhetőek.

Az amnionpunctio természetesen némi *kockázattal* jár. Az anyai complicatiók (fertőzés, vérzés) inkább elméleti jelentőségűek. Lértak punctio utáni abortust is, a punctio és az abortus között az összefüggés azonban nem volt bizonyítható. A magzat sérülése a punctio következtében az eddigi vizsgálatok alapján nem jön szóba.

Jelentős probléma, hogy előfordulhat téves eredmény, mely a művi megszakítás helytelen indicatióját eredményezheti. Ennek oka lehet: 1. *ikerterhesség*, amikor kétpetéjű ikrek esetén a punctatum természetesen csak az egyik magzatot reprezentálja (László és mtsai, 1972); 2. *anyai sejtek hozzákeveredése* a punctatumhoz; 3. a foetalis életben esetleg eltérő *enzyimaktivitás*; 4. az *élő és necroticus sejtek változó aránya*.

Fontos *indicatiója* az intrauterin diagnózisnak:

1. Azoknak az öröklődő anyagserebetegségeknek előfordulása a családban, ahol az anyagserezavar, ill. a hiányos enzyimműködés az amnion-folyadékban vagy az amnionsejtekben, ill. azok szövettényészetében kimutatható. E betegségeket a mellékelt táblázat mutatja. Ezek között szerepel a fentebb tárgyalt Tay—Sachs-féle betegség is, melyet a hexosaminidase-A meghatározásával eddig több mint 20 esetben diagnosztizáltak „in utero”. Van olyan öröklődő betegség is, melynek i. u. diagnózisát az teszi lehetővé, hogy genje olyan tulajdonsággal van szoros genetikai kapcsolódásban, mely az amnionpunctatumból megállapítható. Így a myotonia congenita a secretor tulajdonsággal való kapcsolódás segítségével diagnosztizálható (Schrott és mtsai, 1973).

2. Spina bifidában és anencephaliában a 25. és 30. terhességi hét között az amnionpunctatumban az  $\alpha$ -fetoprotein felszaporodása figyelhető meg, mely e rendellenességek antenatalis diagnózisában jól felhasználható, bár a magzati károsodás nem specifikus jele is lehet (Seppälä és Ruoslahti, 1973).



3. Az amnionpunctio további fontos célja a magzat nemének az intrauterin élet korai szakban történő meghatározása a nemhez kötött öröklődésű betegségekben. Ilyenkor ugyanis ha a heterozygota anya csak leánymagzatát hordja ki, újabb beteg gyermek születése megakadályozható. A cél természetesen az lenne, hogy az intrauterin vizsgálattal a nemhez kötött öröklődésű betegségekben nemcsak a magzat nemét, hanem magát a betegséget is meg lehessen állapítani. Ekkor ugyanis a várható kedvezőtlen 1 : 1 beteg—egészséges fiú arány ellenére az egészséges fiúk megtarthatók lennének. Ez azonban csak néhány olyan nemhez kötött öröklődésű betegségben lehetséges, mint pl. Lesch—Nyhan-syndromában, ahol a hypoxanthinuanin phosphoribosyl-transferase enzim vizsgálatával a magzat esetleges beteg volta megállapítható.

4. Chromosoma vizsgálat elvégzésére legtöbbször akkor kerül sor, ha a családban Down-kóros gyermek fordult elő. Az ismétlődés kockázata magasabb, ha a szülők egyike (különösen az anya) translocatio hordozó, vagy mozaik 21-trisomiás. Down kóros asszony terhessége esetén is az i. u. vizsgálat az egyetlen mód beteg gyermekek születésének megakadályozására.

5. Ugyancsak indokolt a vizsgálat 35 évesnél idősebb szülő nők esetében. 35—45 éves anyák gyermekei között ugyanis mintegy 10-szeres a 21-trisomia, 13-trisomia, 18-trisomia, triplo-X syndroma és Klinefelter syndroma előfordulása (Lenz és mtsai, 1966). Más rendellenességek, így a chondrodystrophia, az X isochromosoma okozta Turner syndroma inkább az apa életkorával függ össze. E megfigyelés jelentőségét mutatja, hogy Japánban az átlagos anyai életkor fiatalabbá válásával a Down-kór gyakorisága 40%-kal, Németországban 30%-kal, míg Magyarországon 33%-kal csökkent.

6. Lényegesen ritkábban végeznek intrauterin chromosoma vizsgálatot egyéb chromosoma aberratio miatt. Erre akkor kerül sor, ha az egyik szülőnél kiegyensúlyozott translocatio mutatható ki.\*

A genetikai betegségek részben öröklött elváltozások, részben új mutatio következményei. Természetesen minél súlyosabb a kórkép, annál kevesebben érik meg a betegek közül a reproductio korát; másrészt a nemi chromosoma anomáliák az élettartamtól függetlenül is csökkentik a reproductiót. Ezekben a kórképekben tehát a kóros informatiót többnyire új mutatio okozza. Így a prophylaxis szempontjából lényeges a *mutagen ágensek kiderítése, s azok lehetőség szerinti kerülése.*

A mutagen behatások közül legrégebben — mintegy 40 éve — a rtg.-és ionisatiós sugárzás ismeretes. Ennek ellenére a növényeken s állatokon végzett kísérletekkel szemben emberen nem rendelkezünk bizonyítékokkal arra vonatkozóan, hogy a rtg.-és ionisatiós sugárzás pontmutatiókat, öröklődő

\* (A szülő cytogenetikai vizsgálatára rendszerint habitualis abortus vagy chromosoma aberratióval született gyermek miatt kerül sor.)



betegségeket okozna. Így sem a rtg.-orvosok, sem a hiroszimai és nagashaki sugársérültek utódai között nem fordult elő az átlagosnál több öröklődő betegség. Nem volt kimutatható a fiú—leány arány megváltozása sem, ami az X-chromosómához kötött lethalis tulajdonság megjelenésére utalt volna. Más a helyzet azonban a chromosoma mutatiókat illetően, ahol mind „in vivo”, mind „in vitro” emberen is igazolt a sugárzás mutagen hatása. Chromosoma mutatiók mutathatók ki nemcsak therapiás rtg.-besugárzás után, hanem diagnosztikus beavatkozásokat követően is. Rtg.-orvosoknál szintén gyakran találtak a normálisnál szignifikánsan nagyobb számban chromosoma mutatiókat (Zsebők és mtsai, 1970). Chromosoma aberratio sugárzás hatására „in utero” is létrejöhet, melyet az előzetes besugárzásban részesült anyák gyermekei között szignifikánsan több trisomiás gyermek bizonyít (Uchida és mtsai, 1968).

Számos kutató mutatott ki mind „in vitro”, mind „in vivo” chromosoma mutatiókat vírus-, ill. mycoplasma hominis fertőzés után. Így morbilliben a kiütés megjelenése után 3—5 nappal, panencephalitisben, varicellában, parotitis epidemiciában, cong. rubeola syndromában és acut hepatitiszes gyermekekben írtak le chromosoma mutatiókat, bár ezek az eredmények még nem tekinthetők véglegesen igazoltnak. A sárgaláz- és morbilli vaccinatióval ellentétben a himlő vaccinatio chromosoma mutagen hatása nem volt igazolható. Kísérletes adatok szerint genkárosodás lehet olyan vírusfertőzés következménye is, mely egyébként csak más speciesre nézve pathogen. Ez óvatosságra int mind a biológiai pesticidok alkalmazásában, mind egyes vaccinák „ártalmatlan” vírusokkal való esetleges szennyeződése esetében (Nichols, 1972).

Az exogen mutagen behatások közül a legelterjedtebb, és ennek következtében legveszedelmesebb a különböző vegyszerek, ill. gyógyszerek használata. Emberen legjobban ismert a különböző cytostaticumok mutagenitása. Az alkyláló szerek közé tartozó Zitostoppal „in vitro” kísérletben jól kimutatható a dosis és a chromosoma mutatiók közötti összefüggés. A tumor-ellenes gyógyszerként használt szereknél genetikai szempontból lényegesebb azoknak a vegyületeknek vizsgálata, melyeket gyógyítható betegségekben alkalmaznak immunsuppressio céljából. Ilyen a cyclophosphamid, mely nephrosis syndromában a therapia megkezdése után már két héttel chromosoma mutatiókat okoz, s a therapia befejezése után még két hónappal később is magasabb a chromosoma aberratiók száma, mint a kontrollokban. Az irodalmi adatok szerint más gyógyszerek alkalmazása után is jelenhetnek meg chromosoma mutatiók; így pyrimetamin, diazepam stb. szedése után, valamint LSD fogyasztásának hatására. A chromosoma mutatiók számának szignifikáns fokozódását válthatják ki olyan vegyi anyagok, melyekkel az ipari vagy mezőgazdasági munkások érintkeznek, így a benzol, ólomoxid, arzén, methylmercurat, továbbá a Ziram. Hazai szerzők pesticid mérgezés után írták le chromosoma mutatiók megjelenését (Tio Van Bao és Czeizel 1972).



### Társadalmi következmények

Az elmondottak alapján látható, hogy a genetikai betegségek gyógyítása és prophylaxisa terén nagy előrehaladást tettünk. Egyre többen hívják fel a figyelmet azonban arra, hogy a gyógyítás és megelőzés bár közvetlenül az egyént szolgálja, de a betegséghordozó genek felszaporodásához vezet, ami a társadalom számára káros lenne. Kétségtelen, hogy azok a homozygota betegek, mint pl. a phenylketonuriások, galactosaemiások, haemophyliások stb. akik a modern diagnosztikai, pathológiai és therapiás ismeretek nélkül még a reproductio kora előtt meghaltak volna, ma utódokat nemzenek, s szaporítják e genek hordozóinak és az újabb homo- vagy heterozygoták számát. De nemcsak a gyógyítás, hanem a megelőzés bizonyos módjai is hasonló kedvezőtlen hatással bírnak a „káros” genek frequentiájára:

1. A heterozygoták kiderítése szűrővizsgálattal vagy a betegek családtagjainak vizsgálatával és az ezek közötti házasságok csökkentése a családi tanácsadás segítségével nem teszi ritkábbá, sőt növeli a betegséghordozó genek frequentiáját. Ezzel ugyanis megakadályozzuk, hogy a káros genek a csökkent élettartamú homozygota betegek révén selectálódjanak, s szaporodik a heterozygota hordozók száma.

2. A heterozygota házaspárok vagy chromosoma translocatio hordozók gyermekeinél a praenatalis diagnózis, majd a homozygota-, ill. chromosoma aberrációval bíró magzat selectív abortusa a gyermekszám, s így a heterozygoták számának növekedéséhez vezet. A selectív abortus csupán a dominans kórképekben vagy nemhez kötött öröklődésű betegségekben a beteg apa hordozó leányainak abortusa esetén nem növeli a szóbanforgó betegség genhordozóinak gyakoriságát.

A mutagen ágensek, s így az új mutatiók számának csökkentése viszont egyértelműen pozitív hatású mind az egyén, mind a társadalom számára.

Nézzük meg azonban, hogy a therapiás, ill. megelőző tevékenységgel valóban a betegség oly mértékű elszaporodását segítjük-e elő, mely szembe állítja az egyén és a társadalom érdekét? Kiszámítható, hogy recessív betegség, pl. a fentiekben többször említett phenylketonuria esetén, ha az összes homozygota beteg tünetmentessé tehető lenne és átlagos számú utódot nemzene, a betegség gyakorisága 100 generatio, tehát több mint 2000 év alatt csupán 21%-kal emelkedne. Hasonlóképpen mucoviscidosisban a heterozygoták száma 1250 év alatt 5%-ról mindössze 7,5%-ra emelkedne akkor, ha selectív abortussal *minden* homozygota születését megakadályoznák. Dominans kórképekben a betegek száma ennél ugyan lényegesen gyorsabban szaporodna, de szerencsére a dominansan öröklődő betegségek a súlyosabb genetikai kórképeknek csak egy töredékét képviselik. Irrealis lenne tehát, ha mai tudományos és technikai felkészültségünkkel akarnánk megoldani azt a problémát, mely valójában csak évszázadok, ill. évezredek után fog jelentkezni. Nem szabad



szem elöl téveszteni azt sem, hogy e betegségek nagy része már gyógyítható, s jogosan feltételezhetjük, hogy a ma még sikeresen nem kezelhető betegségek megelőzése, ill. gyógyítása sem fog már a fentebb említett hosszú évszázadok után problémát jelenteni.

Tudatában kell lennünk végül annak, hogy valójában nem léteznek „jó” és „nem jó” genek. A genek által képviselt informatio hasznos vagy káros volta ugyanis mindig csak a többi gennek, a szervezet egészének és a külső környezetnek, tehát az *adott életfeltételeknek* viszonylatában vizsgálható. Klasszikus példa erre a sarlósejtes anaemia, melynek heterozygota hordozói a malária sújtotta vidékeken előnnyel bírtak azokkal szemben, akik e káros gent nem hordozták. Számos olyan öröklődő tulajdonságot ismerünk, mint pl. a rövidlátás, melyek az ősidőkben súlyos hátrányt jelentettek, s ma semmi jelentőséggel nem bírnak a túlélés, alkalmazkodás, érvényesülés terén. Így lehetséges, hogy a ma károsnak tartott genek a jövőben egyáltalán nem lesznek azok és fordítva.

Mind az egyén, mind a társadalom szempontjából tehát egyetlen helyes eljárás a genetikai betegségek minden lehetséges eszközzel való gyógyítása, mely orvosi kötelességünk is. A megelőzés terén — gondolok itt a családi tanácsadásra, praenatalis diagnosztikára és a selectív abortusra — biztosítani kell az igénybevétel lehetőségét, mellyel kapcsolatban a döntés az egyént illeti saját belátásának és gondolkodásmódjának megfelelően. Így remélhetjük, hogy a genetikai betegségek therapiájának és prophylaxisának egyre szélesebb körben való alkalmazásával sikerülni fog e napjainkban egyre nagyobb problémát jelentő betegségek számának csökkentése.

### Összefoglalás

A szerző röviden tárgyalja a genetikai betegségek „oki” gyógyításának elvi lehetőségeit, melyek azonban a gyakorlatban egyelőre még nem megvalósíthatók. Ezután a jelenlegi therapiás eljárásokat és a prophylaxis módját ismerteti. Megállapítható, hogy a genetikai betegségek gyógyításának dysgenetikus hatása nem jelentékeny, s így mind az egyén, mind a társadalom elsőrendű érdeke e betegségek elleni küzdelem a gyógyítás és megelőzés minden eszközével.

### IRODALOM

- Boesiger, E.: Le patrimoine génétique: Evolution et importance. Traits génétiques souhaitable ou indésirables. Table ronde de CIOMS: „Les récents progrès de la biologie et de la médecine et leur portée sociale et éthique”. Paris (1972).
- Bois, du. R. S., Giles, G., Rodgerson, D. O., Lilly, J., Martineau, G., Halgrimson, C. G., Shroter, G., Starzl, T. E., Sternlieb, I. és Scheinberg, I. H.: Lancet **1**, 505 (1971).
- Booth, C. W. and Nadler, H. L.: Plasma infusion in Hurler's syndrome. J. Pediatrics **82**, 273 1973.



- Di Ferrante, N., Nichols, B. L., Donnelly, P. V., Neri, G., Hrgovic, R. és Berglund, R. K.:* Proc. Natl. Acad. Sci. **68**, 303 (1971).
- Fraser, G. R.:* The implication of prevention and treatment of inherited disease on the genetic future of mankind. Round table conf. of CIOMS: In: „Recent progress in biology and medicine — its social and ethical implications”. Paris (1972).
- Goldman, H., Scriver, C. R. és Aaron, K.:* Lancet **1**, 811 (1970).
- Johnson, R. T. és Rao P. N.:* Nature **226**, 717 (1970).
- Kaback, M. M. és Zeiger, R. S.:* Heterozygote detection in Tay—Sachs disease: a prototype community screening program. In: Advances in Exp. Med. and Biol., Vol. 19., Eds. Volk. B. W. Aronson, S. V., Plenum Publishing Co., New York, pp 613—632. (1972).
- Klein, D.:* Les manipulations génétiques. Etat actuel des connaissances et perspectives d’avenir. Table ronde de CIOMS: „Les récents progrès de la biologie et de la médecine et leur portée sociale et éthique”. Paris (1972).
- Knudson, A. G. Jr., Di Ferrante, N. és Curtis, J. E.:* Proc. Natl. Acad. Sci. **68**, 1738 (1971). Lancet **2**, 1235 (1972).
- László, J., Gaál, M., Bősze, P.:* The Lancet. ii. 1367. (1972).
- Lenz, W., Pfeiffer, R. A. és Tünte, W.:* Dtsch. med. Wschr. **91**, 1262 (1966).
- Merril, C. R., Geiger, M. R. és Petricciani, J. C.:* Nature (Lond) **233**, 398 (1971).
- Nichols, W. W.:* Triangel **11**, 103 (1972).
- O’Brien, J. S.:* Ganglioside storage disease. In: Advances in Human Genetics, Vol. 3, Eds. Harris H., Hirschhorn, K. Plenum Publishing Co., New York, pp 39—98. (1972).
- Schrott, H. G., Karp, L. és Omenn, G. S.:* Clin. Genetics **4**, 38 (1973).
- Schuler, D.:* Orvosi Hetilap. Aktuális Probl. No. 6 p, 33, 1970.
- Schuler, D.:* Orvosi Hetilap **114**, 907 (1973).
- Schuler, D.:* Genetika a perinatalis korban. Kerpel-Fronius Ö., Rosta J. és Véghegyi P.: Perinatalis medicina, Akad. Kiadó, megjelenés alatt.
- Seashore, M. R., Durant, J. L. és Rosenberg, L. E.:* Ped. Res. **6**, 187 (1972).
- Seppälä, M. és Ruoslahti, E.:* Lancet **1**, 155 (1973).
- Solomons, C. C. Cotton, E. K., Dubois, R. és Pinnen, M.:* Pediatrics **47**, 384 (1971).
- Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B. és Fredrickson, D. S.:* The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill Book Co., New York, (1972).
- Steinberg, A. G.:* The Genetic Pool. Its Evolution and Significance — „Desirable” and „Undesirable” Genetic Traits. Round table conf. of CIOMS: „Recent progress in biology and medicine — its social and ethical implications” Paris 1972.
- Stern, C.:* Ann. Intern. Med. **75**, 623 (1971).
- Tio Van Bao és Szabó, I.:* Orvosi Hetilap **113**, 2593 (1972).
- Zsebok, Z., Stark, K. és Czeizel, E.:* Magy. Radiol. **22**, 331 (1970).