

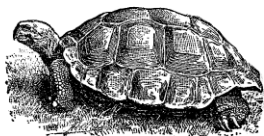
tő, s taglalta ennek okait. Ebből adódóan a különböző erőforrásokkal minden korábbi időszaknál racionálisabban kell majd gazdálkodni. Rámutatott, hogy az állati eredetű élelmiszerek termelésére háruló új feladatok az eddiginél komplexebb interdiszciplináris megoldásokat igényelnek, mert a növény- és állattenyésztésben a környezetterhelés, klímaváltozás, csökkenő csapadékmennyiség, elsivatagosodás okozta nehézségek mellett számolni kell az élelmezéssel konkuráló növekvő bioenergia-igényekkel is.

A különböző szakágak kutatói ritkán vannak olyan helyzetben, hogy együtt, egy közös kérdésre koncentrálnak beszélhetnek tudományokról, dilemmáikról. A vitanap ezért olyan formában került megrendezésre, hogy dél előtt az egyes témák ismertetése, délután pedig a közös diszkusszióra került sor. Így hosszabb idő maradt a hozzászólásokra. Az interaktív forma, az együttgondolkodás lehetőségét nyújtott a fő téma minél több aspektusának megvitatására, aminek átadására e

helyütt – érthető, de sajnálatos módon – nincs lehetőség. A vitanap zárszavában mindenesetre megfogalmazódott az az igény, hogy az ilyen jellegű, interdiszciplináris beszélgetésekre, a vélemények bőséges időkeretben történő megvitatására, ütköztetésére érdemes több alkalmat biztosítani.

Ennek a bevezetőnek a megírásakor ért a szomorú hír Kopp Mária eltávozásáról. A kéziratot halála előtt pár nappal kaptam meg tőle, így minden bizonnyal ez élete utolsó dolgozata. A kísérőlevélben így írt: „Nagyon köszönöm, hogy biztattál a cikk megírására, rájöttem, hogy egész életemben epigenetikával foglalkoztam”, és nagyszerű terveket említett további kutatásairól. Mély megrendülésben úgy érzem: tartozom azzal Nekik, hogy ezt a gondolatát most megosszam a *Magyar Tudomány* olvasóival.

Kulcsszavak: *genetika és környezet, technológiai abszolútizmus, tudomány és etika, kutatók morális felelőssége*



ÖRÖKLŐDŐ ÉS SZERZETT TÉNYEZŐK AZ EMBERI BETEGSÉGEK HÁTTERÉBEN

Poór Gyula

az MTA doktora, egyetemi tanár, főigazgató,
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest
poor.gyula@orfi.hu

Bevezetés

A címben foglalt témakör felvázolásához genetika és környezet viszonyrendszerét távolabbról kell megközelíteni. Először érinteni kell a genetika, genomika, rendszerbiológia és a környezeti/életmódbeli hatások kérdését, illetve a környezeti tényezők biológiai rendszerekre kifejtett hatásának lehetséges mechanizmusait. Csak ezután érdemes tárgyalni az öröklődő, a szerzett és a multifaktoriális betegségek egyes vonatkozásait, elsősorban a nagyobb népegészségügyi jelentőségű kórképekre fókuszálva. A dolgozatot az emberi betegségek általános megközelítésével foglalkozó morális és filozófiai gondolatok zárják.

*Genetika, genomika,
rendszerbiológia és környezet*

A brünni kolostorkertből elindult klasszikus, mendeli genetika alapelve, az egy gén – egy fehérje – egy funkció – egy fenotípus sor mára túlhaladottá vált. Ennek az oka nemcsak az, hogy alternatív *splicing* vagy posztttranszlációs modifikáció révén egy génből akár több száz fehérje is képződhet, hanem az is, hogy magának a génnek a pontos definíciójában sem teljes az egyetértés a meghatározó szakemberek között (Campbell – Heyer, 2004).

Gondolkodásunkat alapvetően formálták át a Humán Genom Program több mint tíz éve és azóta megszületett eredményei (Venter et al., 2001). Ezek a mintegy három milliárd bázispárnyi DNS-szekvencia és a kb. 25 ezer gén bioinformatikai feldolgozására, a fehérjét kódoló (2%) és az azt nem kódoló (98%) DNS-szakaszok különválasztására, a genomi variabilitás leírására, valamint a környezeti hatásokra történő génregulációs változásokra egyaránt kiterjednek (Venetianer, 2011). A teljes genom megismerése ezen felül a posztgenomi korszak nyitányát jelentette, és elősegítette a rendszerbiológiai szemlélet elterjedését.

Mit is értünk rendszerbiológián (*systems biology*)? Komplex, integrált hálózatokat, és azok dinamikus interakcióit, melyek fő vonulata a genom–proteom–metabolom tengely, amihez fontos hálózatok (pl. transzkriptom, epigenom, mikroRNS vagy glukoma, lipidoma, ill. antitest- és citokinhálózat) csatlakozik. A megszületett „-omikák” („omics”) tudományágának óriási adathalmaza kizárólag magas szintű biotechnológiai felkészültséggel nyerhető, és komoly bioinformatikai háttérrel értelmezhető (Falus et al., 2006).

A humán szervezetet leggyakrabban érő környezeti hatások biológiai (pl. élő kórokozók), fizikai (például fényhatás, sugárzások),

kémiai (például gyógyszerek, toxikus hatások) és szociális/társadalmi/családi természetűek lehetnek, míg az életmódbeli tényezők közül a táplálkozás (beleértve alkohol, kávé stb.), dohányzás, pszichés tényezők (stressz) és a mozgás/inaktivitás négyesét kell kiemelniük. Ezeknek az integrált biológiai rendszerekre gyakorolt hatása elsősorban az epigenetikai hálózaton (epigenom), a mikroRNS-hálózaton, illetve posztranszlációs modifikáció (PTM) révén érvényesül (1. ábra).

A DNS nukleotid szekvenciáját nem érintő, génexpressziós/transzkripciósz változást eredményező *epigenetikai* folyamat mechanizmusa a DNS másodlagos kémiai módosításán (például metiláció) vagy a hiszton modifikálásán (például acetiláció) alapul. A folyamat lehet reverzibilis, de több generáción keresztül öröklődhet is. A környezeti hatások manifesztálódásának egy másik, szintén a genom és a proteom közötti újabbban felfedezett rendszere a *mikroRNS-hálózat*, melyért 2006-ban Andrew Fire és Craig Mello orvosi Nobel-díjat kaptak. Rövid

(21–24 nukleotid), egyszálú, kis RNS-molekuláról van szó, melyek a fehérjét nem kódoló, korábban *junk*-nak nevezett DNS-szakasztól íródnak át, és a *messenger* RNS-hez kötődve gátolják a transzlációt és a fehérjeképződést (Molnár et al., 2008). A folyamatot RNS-alapú génregulációnak vagy RNS-interferenciának is nevezzük. Effektor molekulája az apo-fehérjékkal alkotott RISC (*RNA induced silencing complex*), a folyamat sok esetben daganatokkal asszociált (Bérczi et al., 2011). A környezeti hatások érvényre jutásának harmadik fontos mechanizmusa a *posztranszlációs modifikáció*, mely növeli a proteom komplexitását és diverzitását, hozzájárulva ahhoz, hogy a kb. 25 ezer gén mintegy egymillió fehérjét indítson útjára. Típusai aktív csoportok hozzáadásával (például metiláció, foszforiláció, glikoziláció, izopreniláció), más proteinek hozzáadásával (például ubikvitináció), strukturális változások révén (például diszulfid hidak, hasítások), illetve aminosavak kémiai modifikálásán keresztül (például citrullináció) alakulnak ki. A dohány-

zás hatására indukálódó citrullinációnak például a genetikai predispozícióval (HLA-DRB1- és PTPN22-szubtípusok jelenléte) együtt az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) ellenanyagtermelés elindításában, és ezáltal a kiemelten fontos mozgásszervi betegség, a reumatoid artritisz kialakulásában komoly hajlamosító szerepe van (Kallberg et al., 2007).

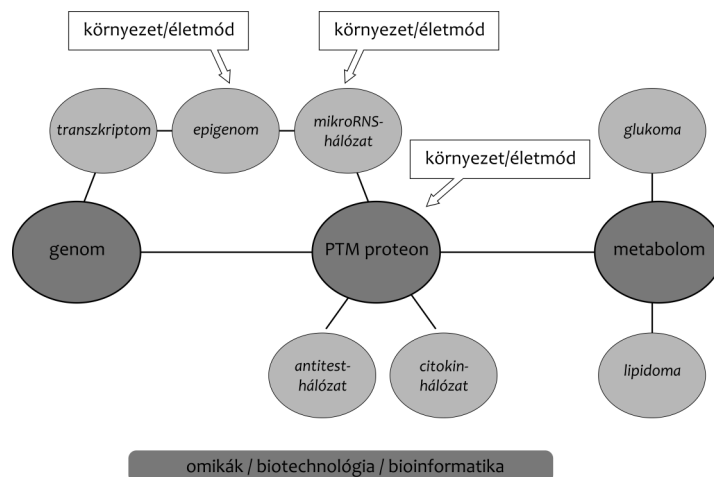
Öröklődő, szerzett és multifaktoriális betegségek

Öröklődő betegségek esetén a veleszületett, nagy penetranciájú genetikai elváltozás önmagában betegséget idézhet elő. A két ezrelék prevalencia alatti ritka betegségek (*orphan diseases*) lehetnek kromoszóma-rendellenességek (például Down-kór, Klinefelter-szindróma, Turner-szindróma stb.) vagy a mintegy 2850 gént érintő monogénes mutációk (például cisztás fibrózis, hemofília, sarlósejtes anémia, fenilketonúria, Duchenne-féle izomdisztrófia stb.). *Szerzett betegségek* fennállásakor a környezeti tényező önmagában lehet a betegség oka, természetesen a genetikai predispozíció ennek lefolyását módosíthatja. Közülük kiemelkedő jelentőségűek a különböző fertőző betegségek és az intoxikációk.

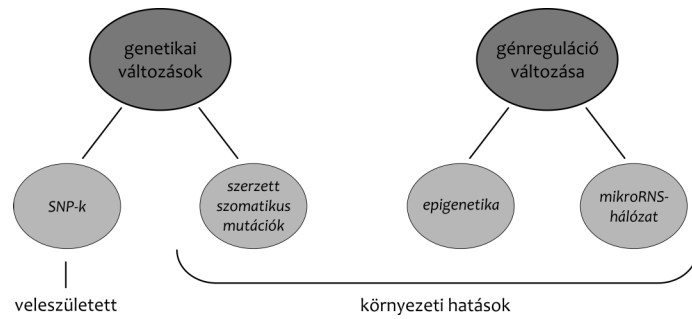
A *multifaktoriális betegségek* hátterében poligénes öröklődő, valamint környezeti és életmódbeli tényezők együttesen játszanak szerepet, a pontos mechanizmus legtöbbször nem ismert. Ezek a krónikus, nem fertőző betegségek kiemelt népegészségügyi jelentőségűek, hiszen a daganatos, szív-érrendszeri, mozgásszervi, immunológiai, légúti, anyagcsere, endokrin, gasztrointesztinális és mentális kórképek legtöbbje ebbe a csoportba tartozik. A kialakulásukat befolyásoló genetikai hajlamban az egynukleotidos polimorfizmusok (*single nucleotide polymorphism* –

SNP, *SNIP*) szerepe meghatározó. A teljes genom-szűrések (*genome-wide association study*– *GWAS*) eddig hozzávetőleg 1100 valamilyen betegséggel asszociált szekvenciavariánst írtak le, melyek külön-külön csekély hatása (10–50% kockáztnövelés) az adott egyénben összegződik (*International HapMap 3 Consortium*, 2010). Arterioszklerózisban vagy cukorbetegségben (I. és II. típusú diabetes mellitus) például közel 100–100 SNIP együttes befolyásával számolhatunk. A daganatos betegségek kockázati tényezői között is fontosak a veleszületett SNP-k, azonban az élet során felhalmozódott szerzett szomatikus mutációk, epigenetikai és mikroRNS-változások révén a környezeti hatások jelentősége jóval nagyobb (2. ábra). Fokozott vagy csökkent mikroRNS-expresszió egyaránt növelheti a tumoros betegségek kockázatát, a tumorszuppresszor gének gátlása vagy az onkogének aktiválása révén.

A rendszerszemléletű gondolkodásra és a betegségek multifaktoriális hátterére a saját kutatásainkból említhető példa a csontok kiterjedt, specifikus elváltozását okozó Paget-kór, amelyet kóros, százmagvú, hiperaktív oszteoklasztok indítanak el (Poór, 2010). Nemzetközi és hazai kutatócsoportok az SQSTM1 gén által kódolt p62/szekvesztoszom fehérje ubikvitin-asszociált domainjében mutációkat írtak le, melyek szerepét csak az ubikvitinkötő affinitás és a proteaszóma degradáció elvesztésével – vagyis a 2004-es Nobel-díjas Avram Hershko felfedezésével –, az oszteoklasztokban a p62 szignálmolekula túlélésével és fokozott RANK-NF κ B jelátvitellel/oszteoklasztogenezissel tudunk értelmezni (3. ábra). Ez külső hatásokkal (például paramyxovírus-infekció) együtt fokális Paget-kór kialakulásához vezethet. Így kapcsolódik össze a genetikai hatás a környezettel, illetve



1. ábra • A környezeti/életmódbeli tényezők integrált biológiai rendszerekre gyakorolt hatásának főbb mechanizmusa



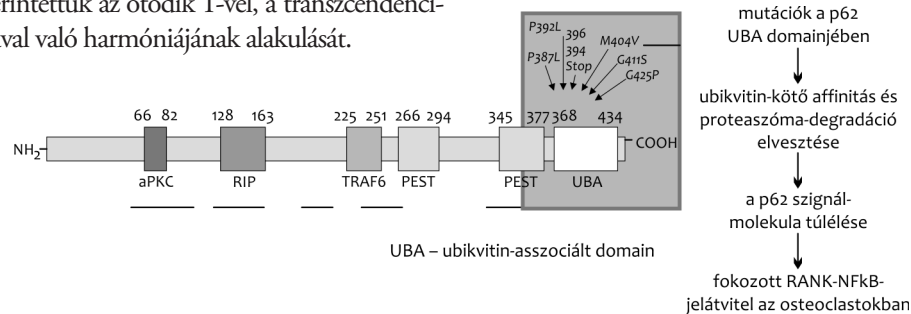
2. ábra • A daganatos betegségek legfontosabb kockázati/hajlamosító tényezői

nyer értelmet a kutatási részeredmény az egész folyamat patogenezisében.

Kitekintés, megfontolások

Horizontunkat tágitva próbáljuk meg felvázolni ember és környezetének harmóniáját, mely a *4T-modell* jellemezhető, ami a világ fenntarthatóságának és létünk folytathatóságának is fontos kritériuma (Lázár, 2011). Eszerint nemcsak az ember és a természeti, társadalmi, technológiai, illetve tudáskörnyezet közötti harmóniára kell törekednünk, hanem a négy tényező egymás közötti egyensúlyára is. Tudjuk, hogy tudásunk és technológiai ismereteink hallatlan gyarapodása ellenére az embernek a természet és a társadalom iránti felelőssége a történelem folyamán előnyére nem sokat változott, és akkor még nem is érintettük az ötödik T-vel, a transzcendenciával való harmóniájának alakulását.

Ezután nézzük meg, hogy az öröklött és szerzett betegségek vonatkozásában a rendszerbiológia révén létrejött rendszerszintű orvostudomány (systems medicine) milyen ígéretei vannak a betegek, a klinikusok és a társadalom számára. Ezek a *4P-modell*ben foglalhatók össze. Eszerint a medicina legyen prediktív, vagyis genetikai tesztekkel és DNS-chipekkel adja meg a betegségek jövőbeli kialakulásának valószínűségét, legyen preventív, tehát adjon esélyt a betegségek megelőzésére, legyen proaktív (participatory), vagyis számítson a beteg és családja aktív részvételére, és végül legyen personalizált, tehát a terápia egésze, azon belül a gyógyszerrendelés személyre szabottan vegye figyelembe az egyén sajátosságait (Ginsburg – McCarthy,



4. ábra • A szekvesztoszom/p62 fehérjét kódoló SQSTM1 gén SNP-k szerepe az ubiquitin-proteasóma-degradáció elmaradásában, és a fokozott oszteoklasztogenezisben Paget-kórban

2001). A napi gyakorlatból látjuk, hogy ezek a magasztos elvek még többnyire nem jutnak el a megvalósulás állapotába.

Számos moralizáló kérdés vehető fel az emberi betegségek megközelítésével, a genetikai diagnosztika és a környezet befolyásolhatóságával kapcsolatban. Például:

- Az egyre növekvő tudás elvezet-e valamilyen az egészséges és a beteg szervezet rendszerszintű működésének végső megértéséhez?

- Van-e értelme a nem 100%-os biztonságú géndiagnosztikai tesztek elterjedésének, ha a talált betegséget/hajlamot nem tudjuk kiiktatni? Szabad-e az egyénre rakni ennek lelki terheit? A társadalomnak kell-e fedeznie a vizsgálatok tetemes költségeit?

- Szabad-e a kísérleti szintű kezelésekkel hiú reményt ébreszteni a betegben, vagy mondjunk-e le az esetleg sikeres beavatkozásról?

- Az orvosok többségének elégséges-e a genetikai tudása és ítélőképessége a tesztek és a kezelések lehetőségeinek értékeléséhez?

- Tudjuk-e úgy alakítani természeti és társadalmi környezetünket, hogy az ne járuljon hozzá a betegségek kialakulásához? Lesz-e erre valaha közös szándék az emberiségben, hisz az évezredek óta deklaráltan mindig a jót akarja, de többnyire a rosszat cselekszi?

Vigasztaló válaszul II. János Pál örökvényű gondolatai idézhetők, aki a *Fides et ratio* enciklikájában, 1998-ban a következőket írta: „Hit és ész az a két szárny, amellyel az ember felemelkedik”. Természetesen a hit körébe az erkölcs és a remény fogalma is beletartozik.

Kulcsszavak: öröklődő, szerzett és multifaktoriális betegségek; rendszerbiológia és környezet; ember és környezetének harmóniája; rendszerszintű orvostudomány

IRODALOM

- Bérczi Bálint – Kiss I. – Ember I. (2011): A mikro-RNS polimorfizmus és a daganatos betegségek kockázatbecslése. *Magyar Epidemiológia*. 8, 97–107.
- Campbell, Malcolm A. – Heyer, J. L. (eds.) (2004): *Genomika, proteomika, bioinformatika*. Medicina, Budapest
- Falus András – Molnár M.J. – Szalai Cs. (2006): Rendszerszemléletű biológia: A jövő orvosi biológiai kutatási paradigmája, az immunogenomika példája kapcsán. *Orvosképzés*. 81, 3–10.
- Ginsburg, Geoffrey S. – McCarthy, Jeanette J. (2001): Personalized Medicine: Revolutionizing Drug Discovery and Patient Care. *Trends in Biotechnology*. 19, 491–496. doi:10.1016/S0167-7799(01)01814-5
- International HapMap 3 Consortium. (2010): Integrating Common and Rare Genetic Variation in Diverse Human Populations. *Nature*. 467, 52–58. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173859/?tool=pubmed>
- Kallberg, Henrik – Padyukov, L. – Plenge, R. M. et al. (2007): Gene-Gene and Gene-Environment Interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and

- Smoking in two Subsets of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 80, 867–875. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1852748/?tool=pubmed>
- Lázár Imre (2011): Az élet kerek: A fenntarthatóság és folytathatóság környezetantropológiai kérdései. *Magyar Tudomány*. 172, 687–693. <http://www.matud.iif.hu/2011/06/07.htm>
- Molnár Viktor – Bakos B. – Hegyesi H. et al. (2008): Nem kódoló genom és mikro-RNS-ek: Új fejezet a genetika történetében. *Lege Artis Medicinae*. 18, 591–597. • http://www.elitmed.hu/upload/pdf/nem_kodolo_genom_es_mikro_rns_ek_uj_fejezet_a_genetika_torteneteben-1230.pdf
- Poór Gyula (2010): *Osteoporosis és más csontbetegségek a klinikai gyakorlatban*. Medicina, Budapest
- Venetianer Pál (2011): Tíz éve ismerjük az emberi genomot. *Magyar Tudomány*. 172, 604–612. • <http://www.matud.iif.hu/2011/05/12.htm>
- Venter, J. Craig – Adams, M. D. – Myers, E. W. et al. (2001): The Sequence of the Human Genome. *Science*. 291, 1304–1351. • <http://www.sciencemag.org/content/291/5507/1304.full>