

# A GENETIKA ÉS KÖRNYEZET KÖZTI ÖSSZEFÜGGÉS ÚJ ÉRTELMEZÉSE

Kosztolányi György

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár,  
Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézet  
gyorgy.kosztolanyi@aok.pte.hu

Az emberi genom bázisszekvencia első vázlatának bejelentését (2000. június) követő első évtized elteltével nagyszámú értékelés látott napvilágot, és az elemzések fontos, okulásra érdemes megállapításokat fogalmaztak meg. A *Human Genome Project* (HGP) hozadéka a tudományos kutatásra, technológiai innovációra elvitathatatlan, azonban a bejelentést kísérő eufórikus hangulatban megjósolt forradalmi változás az orvosi ellátásban nem következett be. Az ugyanazon betegségben szenvedő több ezer páciens mintáin szekvenencia-alapú ismereteket nyújtó, nagy teljesítőképességű módszerekkel, kutatók tucatjainak részvételével folyó felmérések (genome wide association studies – GWAS) egyelőre nem hozták a várt eredményeket, a felmérések az örökletesség kis részére adnak csak magyarázatot (*missing heritability*). A csalódottságot az elemzők jelentős része a nem kielégítő kutatási stratégiával magyarázza, s még több páciens bevonásától, új eszközökkel végzett még több genetikai marker szimultán elemzésétől, továbbfejlesztett informatikai értékelésektől várja az eredményeket. Általánosnak mondható az a vélekedés is, hogy a betegcsoportok klinikai heterogenitása jelentős akadály a eredmények reprodukálhatóságának,

s hogy az eddiginél lényegesen részletesebb klinikai adatokra lenne szükség az átfogó diagnózis alapján egységesen kezelt betegcsoportokon belül alcsoportok elkülönítésére. De felvetődik az is, hogy vajon helyes-e a genetika–egészség–betegség közti alapkoncepciónk? Valóban csak módszertani okok miatt nem hozták az eddigi GWAS-tanulmányok a heritabilitási adatokat, vagy esetleg nincs is olyan mértékű genetikai predispozíció, mint amekkorát feltételezünk? Helyesen értelmezzük-e a gyakori betegségek kialakulását magyarázó ún. multifaktoriális modellt (örökölt genetikai meghatározottság plusz környezeti provokáció), a genetika és környezet összefüggését?

## *Genetika és környezet közti viszony*

Régóta elfogadott, hogy a testi, szellemi jellegzetességek meghatározásában genetikai tényezők és környezeti hatások egyaránt szerepet játszanak, arányuk megítélésében azonban eltérések mutatkoztak nemcsak az egyes gondolkodók véleményében, hanem történelmi korok, ideológiai áramlatok közt is. Volt társadalmi politikai irányzat, amely a genetikát csaknem teljes mértékben tagadta, s az élővilág, a természet emberi akarattól függő

befolyásolhatóságát hirdette. Ennek tarthatatlansága könnyen belátható. Nem kevésbé hibás a genetikának túlzott jelentőséget tulajdonító szemlélet sem, ami káros következményekkel is járhat: a *túlgenetizáció* felmentheti az egyént, a társadalmi politikát a testi-lelki egészség, a teljes emberi jól-léthez szükséges feltételek megteremtésének terhe alól.

Az elmúlt években a biotechnológiai fejlődés és az új genetikai módszerek következtében gyorsan gyarapodó ismeretek új fejezetet nyitottak a genetika és környezet szerepének megítélésében. Ennek nyomán egy új gondolatrendszer alakult ki, ami az életfolyamatok vezérlésében, a fejlődésben a genetikának elsődlegességet tulajdonít, a környezet szerepét azonban magára a genetikai rendszerre való hatásában vizsgálja. Ebben a gondolatrendszerben alapvető változást jelent, hogy a koncepció – az életjelenségek közvetlen megfigyelése mellett, azt meghaladva – ellenőrizhető, mérhető laboratóriumi adatokra épül.

## *A genetika duális természetű transzgenerációs és fejlődéstani aspektus*

A genetika és környezet közti viszony újragondolásában lényeges szerepe van annak, ho-

gyan értelmezzük a genetikát. A betegségek kialakulásában szerepet játszó genetikai tényezők elemzésekor egy sajátságos kettősségre derül fény, ami ugyan jól ismert tényezőkön alapul, de egy közelmúltban megjelent közleményünkig (Kosztolányi – Cassiman, 2010) ez a kettősség nem került megfogalmazásra. A másutt (Kosztolányi, 2010b) részletesebben kifejtett gondolatot itt most csak röviden ismertetem.

Fő jelentéstartalma szerint a genetika az öröklődést helyezi vizsgálódásai középpontjába: a betegségek, jellegek, a genetikai állomány utódokba történő átvitelének módját, sajátságait, szabályszerűségeit elemzi. A genetikának ez a *transzgenerációs aspektusa* a mendeli genetika lényege. A genetikának azonban van egy másik értelmezése is, ami nem a családtagok közti öröklődésre, hanem az egyedi fejlődésre irányul, s a szülői ivarsejtek egyesülésével létrejött zigóta genetikai programjának kibontakozását, megvalósulását elemzi. A genetika ebben az értelmezésben a betegségeket *fejlődéstani aspektusból* vizsgálja a pozitív genetikai osztódásoktól kezdve a teljes életcikluson át, az embrionális morfogenezistől az öregedésig.

Transzgenerációs aspektus	Fejlődéstani aspektus
a gondolatrendszer csírasejtközpontú alapfeltevés, hogy a genom stabil	a gondolatrendszer szomatikussejt-központú, a genom stabilitása viszonylagos (lásd szomatikus mutációk és daganatképződés)
a mendeli szabályok szerinti öröklődés a gondolatrendszer lényegi eleme	a genom kifejeződése időben elnyújtott (differenciálódás, sejtszaporodás, -elhalás)
a reprodukciós készség szerepe fontos	predispozíció, az individuális hajlam a gondolatrendszer lényegi eleme
a gén–környezet–kölsönhatás korlátozott	a gén–környezet–kölsönhatásnak kiemelt jelentősége van (epigenetika)
a génterápia nem elfogadott	génterápia lehetséges (szomatikus génterápia)

*1. táblázat • A genetika és egészség–betegség összefüggésének kétféle értelmezése*

A genetika duális értelmezése (1. táblázat) számos vitatott kérdésre nyújthat választ, köztük arra is: indokolt-e a csalódottság a GWAS eredményei láttán? Ha a kutatási adatokat fejlődéstani aspektusból nézzük, a molekuláris genetika eredményes évtizedet tudhat maga mögött. Az egyelőre kutatási fázisban lévő vizsgálatok jelentős előrelépést jelentettek a betegségek patomechanizmusának feltárásában. Ezért nem indokolt általánosságban csalódottságról beszélni. Csalódottság csak a 2000-ben tett kijelentésekhez, ahhoz az eltűnt várához képest jöhet szóba, ami a medicina közeli forradalmi változását helyezte kilátásba, kihasználva az ezredforduló szimbolikáját és a média szenzációra éhes közegét. A tanulság a politikusok és a média szerepvállalását illetően kézenfekvő... (Nem hallgatható el azonban az sem, hogy a bejelentéskor a világ akkori két vezető politikusa mellett ott állt a HGP két vezető tudósa is. Egyikük mentségére szolgál, hogy pár éven belül visszavonta eltűnt várához.)

#### Környezet a genetika fejlődéstani aspektusából: epigenetika

A molekuláris genetika forradalmi hozományát mindenekelőtt a *gyakori komplex, ún. multifaktoriális eredetű* betegségek megelőzésében reméltük, amelyek kialakulásában *genetikai determináció* (hajlam) és *provokáló környezeti faktorok* együttállását tételezzük fel. Az orvosi gyakorlatban remélt forradalom elmaradását ezért is érdemes a genetika duális természetére való tekintettel elemezni, mert a környezet szerepe nem azonos a két aspektusból. A csírsejtközpontú, stabilitást hangsúlyozó transzgenerációs gondolatrendszerben a környezet alig jut szerephez, de fejlődéstani aspektusból a környezet alakító hatása, így az *epigenetika* különös hangsúlyt kap.

Az epigenetikával a közelmúltban két munkában is foglalkoztam (Kosztolányi, 2010a, 2011), ezúttal csupán azt a lényegi vonását emelem ki, hogy az epigenetika a szekvencia-alapú gondolkodás helyett a génműködést, ennek szabályszerűségeit helyezi gondolatrendszerének központjába. Figyelembevétele kulcsot kínál a *stabil genetikai meghatározottság és a dinamikus környezet interakciójának*, a fejlődés során a *genetikai program kibontakozásában* szerepet játszó tényezők elemzésére.

Az epigenetikai folyamatok az élő szervezetek alapvető feltételeihez tartoznak (szaporodás, magzati növekedés, sejtdifferenciálódás). Ezek a fiziológiai történések azonban állandóan változó környezetben zajlanak, így ha az epigenetikai beállítódásokat a környezet megzavarja, akkor megváltozhatnak a fejlődésben kulcsfontosságú gének funkciói, s ennek patológiás következményei lesznek mind az organikus, mind az értelmi, érzelmi fejlődésre.

*In vitro* kísérletek, állatokon tett megfigyelések szerint epigenetikai módosulást okoznak a magzati, csecsemőkorai táplálkozás (a tápszer metilgazdagságától függően), környezetünkben lévő különféle kémiai komponensek, fémek, az életminőség, de értelmi, érzelmi, szociális, viselkedési faktorok is, így az orvosi ellátás milyensége, anyai gondoskodás.

Humán megfigyelések arra utalnak, hogy az epigenom leginkább a magzati fejlődés időszakában sérülékeny (*korai fejlődési zavarok*), de epigenetikai változások kimutathatók a születés utáni fejlődés során is (*kognitív diszfunkciók, viselkedési zavarok*), és gyűlnek az adatok, hogy jelentős szerepet játszanak az élet későbbi szakaszaiban is, így szerepet játszanak időskori komplex betegségek, mint például a diabétesz, a szív-érrendszeri zavarok,

a kóros kövérség, a rák, a pszichózis kialakulásában, különösen a stresszel kapcsolatba hozható patológiás állapotok, az ezekhez vezető hajlam meghatározásában is. Rendkívül érdekesek azok az adatok, amelyek arra utalnak, hogy a környezeti epigenetikai faktorok az egyén életére gyakorolt hatás mellett befolyással bírnak az utódok egészségére, betegségeire is (*transzgenerációs hatás*).

A genetika és környezet összefüggésének az új értelmezése, az epigenetikai gondolkör a XXI. század első évtizedének egyik legdinamikusabb területévé vált. 2009 októberében megjelent az első, referenciaértékű emberi *epigenomikai térkép* (Lister et al., 2009). 2010-ben elindult egy rendkívül ambiciózus munka (*International Human Epigenome Consortium*), amely ezer egyén referenciaértékű epigenetikai térképét tervezi elkészíteni tíz év alatt ([www.ihc-epigenomes.org](http://www.ihc-epigenomes.org)).

#### Társadalmi felelősség

Az epigenetikai gondolatrendszer figyelembevétele ma már elengedhetetlen kutatási programok tervezésekor, a kapott eredmények

értelmezésében, de a betegellátásban is. A genetika és környezet összefüggésére vonatkozó új gondolatrendszernek azonban van a kutatók, egészségügyi szakemberek felelősségén túli ösztársadalmi vonatkozása is. Az epigenetikai ismeretekkel új molekuláris biológiai értelmezést nyernek az ember testi, szellemi, érzelmi *fejlődési folyamatai*, s ebből rendkívül fontos következtetések vonhatók le. Ha ugyanis nincs minden kódolva a veleszületett genetikai programban (s ezt már a legelvakultabb „túlgenetizálók” sem vallják), akkor a megfogant új egyed életútját jelentős mértékben *környezete* – a várandós anya, a család, a társadalom, iskola – határozza meg a sejtek epigenetikai mintázatának beállítása útján. Mindez azt jelenti, hogy az epigenetikai ismeretek nagy felelősséget rónak az egészségügyi, nevelési szakemberekre, politikusokra, minden szülőre saját magunk és utódaink testi-szellemi jólétére érdekében.

Kulcsszavak: *epigenetika, transzgenerációs genetikai, fejlődéstani genetika, genetikai (in)stabilitás*

#### IRODALOM

- Kosztolányi György (2010a): A gyermekfejlődés epigenetikája. *Magyar Tudomány*. 171, 1083–1089. • <http://www.matud.iif.hu/2010/09/07.htm>  
 Kosztolányi György (2010b): Az első posztgenom évtized az orvostudományban. Remények, csalódások, újszerű válaszok. *Orvosi Hetilap*. 151, 2099–2104.  
 Kosztolányi György – Cassiman, Jean-Jacques (2010): The Medical Geneticist as Expert in the Transgenerational and Developmental Aspects of Diseases. *European Journal of Human Genetics*. 18, 1075–1076.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987454/?tool=pubmed>  
 Kosztolányi György (2011): Hypothesis: Epigenetic Effects Will Require a Review of the Genetics of Child Development. *Journal of Community Genetics*. 2, 91–96. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186024/>  
 Lister, R. – Pelizzola, M. – Dowen, R. H. et al. (2009): Human DNA Methylomes at Base Resolution Show Widespread Epigenomic Differences. *Nature*. 462, 315–322. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857523/?tool=pubmed>