

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A HUMÁNGENETIKAI KUTATÁSOK FŐBB IRÁNYAI

Írta: GYÖRFFY BARNA

(A Tudományos Akadémia Genetikai Főbizottságában tartott előadás)

„Human genetics cannot afford to be a pure science . . . it is a science of genetics applied to people to benefit people, and to be understood by people for their own good and that of their progeny.”

Kallmann 1961

Az évszázadunk elején a formális genetikai kutatásokból az ember sem maradt ki. De ezek a vizsgálatok csak a mendeli törvényeknek a normális és kóros jellegekre való érvényességére korlátozódtak, nagy anyag, főleg genealogiai törzsfák összegyűjtése megtörtént, de mivel emberrel kísérletezni nem lehet, a biológusok kevés érdeklődést tanúsítottak. Lassan mégis kifejlesztette a humán genetikát sajátos kérdései megoldására saját biometriai-epidemiológiai és ikervizsgálati módszereit. Ezzel egy időben azonban az „eugenika” is kibontakozott, sőt hamarabb alakult ki eugenikai, mint humán genetikai szervezet más célkitűzéssel, lazább kritikai kritériumokkal. Ez az „eugenika” nemcsak hogy elterelte a közfigyelmet a lényeges tudományos kérdésekről, de egyben elbátortalanította azokat is, akik emberrel, emberi anyaggal, genetikai célkitűzéssel foglalkoztak. És talán részben ezzel magyarázható a hazai humán genetikának is jelenlegi helyzete. Pedig a komoly és tudományos humán genetikai kutatások eredményezték világszerte a humán genetikának a genetika egyéb „kísérletes” irányjaival egyenrangú helyzete biztosítását.

A humán genetikai kutatások irányai, célkitűzésüket tekintve:

1. tudományos-genetikai vizsgálatok elméleti kérdések tisztázására, de nem öncélúan, hanem összefüggésben,
2. az ember öröklődő vonásai, sajátosságai különféle vonatkozású genetikai elemzésével és
3. a genetikai módszerek és eredmények alkalmazása és felhasználása legelső sorban orvostudományi területeken.

I.

Az általános genetikai kutatási területeit a vizsgálati tárgyak organizálódási szintjének, a methodológiának és problematikának megfelelően szke-matikusan tagolva, a humán genetikai kutatások eredményei számos területen járulnak hozzá elméleti genetikai kérdések jobb megértéséhez.

A molekuláris genetikában a genetikai kód egyik legelső bemutatását (haemoglobin) követték a cistonon belüli változások kimutatása, hibrid-molekulák jelenléte, operon-regulator-suppresszor mechanizmusok működése és időzítetten szabályozó switch-mechanizmus felfedezése. A „biokémiai” genetikai alapvetése tulajdonképpen GARRODnak az alkaptonuriára és phenylketonuriára vonatkozó megállapítása volt. Az egygén-egy-enzim, ill. egy protein- és agenetikai blokk fogalmak klasszikus példái a molekula szerkezeti, szintézisbeli és funkciós zavaraitól kiváltott haemoglobinopathiák és enzimo-

pathiák. Sőt egyesek szerint a közeljövőben a humán genetika mindinkább a biokémiai problémákra fog redukálódni. A humán *cytogenetika* az utóbbi néhány év alatt hirtelen fellendült, de elméleti általános újszerűségekhez nem vezetett el. A szómás sejtek genetikája viszont csak még most van kialakulóban. A *populáció*-genetika területén különösen kiemelkedő a polymorphizmus-sal összefüggő géngyakoriságok alapján történő népcsoport kialakulásokról és azok evolúciós dinamikájának elemzése.

II.

A humán genetika alkalmazott területein, az anthropologia, szociologia, de mindenekelött az orvostudományok gyakorlati kérdéseinek megközelítésében, azok megoldásában a legutóbbi másfél évtized alatt igen sok eredmény volt lezárható. A jelen helyzetről teljes és helyes áttekintést nyerni meglehetősen önkényesen kiválasztott néhány humán genetikai kérdés felsorolásával nem lehet. A hazai humán genetikai törekvések mai állása áttekintésében, az eltért eredmények értékelésében és a számításba jöhető jövőbeli kutatási irányok és feladatok megállapításában azonban egy mozaikszerű rövid vázlat is adhat némi útbaigazítást. Az alkalmazott humán genetikai vizsgálatok különféle részterületeit egységesen kategorizálni, akár az elméleti kutatások problematikájával, akár az alkalmazási területek sajátosságaival megegyezően elég körülményes lenne, elsősorban a gyakori és olykor többszörös átfedések miatt. Ezért az alábbi csoportosítás nem is egységes, erősen mesterkéltnak és sokban hiányos is.

A humán genetikai methodológia igen magas fokon kifejlődött, mivel az ember mint a vizsgálódások tárgya sajátossága miatt sokban különbözik a genetika egyéb területeinek objektumaitól. Ezért egészen speciálisan módosított, sőt újszerű adatértékelő eljárásokra van szükség. Már a *formális-genetikai* elemzéshez szükséges mintavételezési technika is sajátosan alakul. Az epidemiológiai adatgyűjtés sokszor meglepően egyoldalú, erősen szelektált csoportokban történik. A genetikust viszont nem az érdekli, hogy egy kisebb vagy nagyobb népcsoportban hány ember és hány szülő például betegséggel terhelt, hanem hogy a testvérek közül mennyien azok, mi a betegség gyakorisága a családban. Az epidemiológiai (iker, heritabilitás, géngyakoriság, mutáció, szelekció) megközelítésben az öröklődés ténye, a genetikában viszont az öröklődés módja áll előtérben. A *mendeli* hasadást eredményesen elemző eljárás a minták statisztikájának egybevetése a populáció genetikai paramétereivel. Viszont a klasszikus módon történő öröklődésment megállapítása a probandum családjában a jól körülírt felismerési kritériumok ellenére nem egyszer nem lehetséges. A *morgani kapcsolódások* vizsgálatára a humán genetika rendkívül hatékony eljárásokat dolgozott ki. Az *ikervizsgálatok* a genetikai és környezeti tényezők hatásainak elkülönítésére egyedülállóan alkalmasak, azonban egyáltalán nem teljesen megbízhatók. Egypetős ikrekben diszkordanciát okozhatnak chromosomális zavarok; a fiútestvéreknek a leánytestvéreknél kisebb hasonlósági tendenciáját X-kapcsoltan öröklődő „fejlődési időzítés” eredményezi. A humán genetikában a *populáció-genetikai* módszerek alkalmazása mellőzhetetlen. „Ha egy klinikus a HARDY—WEINBERG-törvényt alapelveit valóban fel tudja fogni, — nem túlzott az állítás, hogy — már igen nagy lépést tett a genetika megértése felé.” A biológiai rátermettség, olykor még mindig vitatott fogalmának orvosi vonatkozásában a „domináns

génmutációt” hordozó, terhelt egyedek rátermettsége jelentőségteljes. A gényakoriságok demográfiai kvantitatív meghatározása fontos, mert különben a humángenetikai adatok értékelése könnyen eltorzulhat (csak élveszületettek regisztrálása, anyai életkor és szülési sorrend figyelembe nem vétele). Az új mutációk gyakoriságának megállapítása, ami nem egyes lokuszokra, hanem azonos variációt, tünetet kialakító lokuszok összességére vonatkozik, még elég hiányos és bizonytalan; a szülési sorrend és anyai életkor sokszor figyelmen kívül marad. Eltekintve a divatos „atomsugárzás” kérdésétől, a népcsoportok mutációs gyakoriságának ismerete szociális és népesedési kérdések megoldását is elősegíti. A genetikai terheltég problémaköre, amely egyben a rokonházasságok kérdését is magába foglalja, a humángenetikai methodológiának egyik lényeges és sokoldalúan vizsgált kérdése.

A *klinikai genetikai* vizsgálatok előtt egészen újszerű perspektívák tárultak fel a cytológiai módszerek finomításával, ahol már félautomatikus chromosoma elemzést is alkalmaznak, sőt tervezik, hogy a készítményről az adatokat közvetlenül átviszik magnetofon szalagra és azt „a mintázatot felismerő program” útján elektronikus számlálóval elemzik. Nemkülönböztetve legtöbb-ször már nélkülözhetetlen a biofizikai és biokémiai elemzések alkalmazása a felismerten molekuláris betegségek vizsgálatában. Fontos gyakorlati jelentőségű a genetikai kapcsolódási viszonyok ismerete a klinikai kondíciók genetikailag heterozygotáinak felismerésében. Ugyanígy gyakorlati megsegítést nyújt az öröklődő abnormitások és a fertőzésre fogékonyság közti különféle, de nem genetikai korrelációk és asszociációk megállapítása.

III.

Az *anthropologia* és *ethnographia* a genetikai módszerek alkalmazásával a klasszikus „normális fizikai és élettani” kvalitatív és kvantitatív vonások vizsgálata mellett ma elsősorban a polymorphismusok populációkban elterjedését térképezi fel. A könnyen megfogható és a változó környezetekben is stabil, nem adaptív vércsoportok, haemoglobinok stb. gényakoriságaiból történik az emberi népességek múltjára való visszakövetkeztetés. Kiváló és példamutató sokban a különféle zsidó népcsoportoknak ilyen vonatkozású izraeli vizsgálata. Az izolatumok vizsgálata még érdekes és szükséges, mert ezek a civilizáltság rohamos terjedésével egymás után eltűnnek. Ennél fontosabb azonban a nagyobb népcsoportok, az „általános” populációk génállományának mielőbbi felmérése, hogy az kiindulási alapot szolgáltatthasson a jövő további összehasonlító vizsgálataihoz. A nagyobb bevándorlásokat követő népesség-keveredések mellett érdekesek a szórványos keveredések eredményezte „génbeszivárgás”, amihez az elmúlt világháború katonai megszállásai kedvező kezdeti anyagot szolgáltatottak és feltétlenül érdekes lenne a további introgressziós mozzanatok nyomonkövetése. *Orvosgenetikai* vonatkozásban is érdekes a populációkban fennmaradó betegséggel terhelt heterozygoták adaptív fölénye és szelektív előnye bizonyos más betegségekkel (malária) összefüggésben. A populáció dinamikai megfontolásokból érthetővé válik az a paradoxon, hogy bár az elmúlt 5—7 ezer év alatt a fertőző betegségek voltak az emberiség legszigorúbb szelektálói, ezekkel szemben teljes rezisztencia mégsem alakult ki.

Az *immunogenetika* területén az egymást oly gyorsan követő újabb elméleti eredmények miatt csak kevesen képesek a vércsoport rendszerek

mind egyre bonyolultabbá váló kérdéseit elsajátítani. Az *orvosi gyakorlat* igen sokat profitál a genetikából; gyarapodó lehetőségek öröklődő betegségek és kóriszméjük felismerésére és így a gyógykezelésnek ésszerűbb alapon kivitelezésére. Főleg fontosak az egységes klinikai képek genetikai heterogenitásának meggyőző kimutatása, ami lehetővé teszi a külsőleg hasonló, de funkcionálisan különböző syndromák differenciálását. A *klinikai genetika* legkülönbözőbb területein jelentős az előrehaladás. Hacsak röviden is, de először kell fel- említeni a humán cytogenetikának pár év alatti forradalmi kibontakozását. A molekuláris betegségek genetikája a haemoglobinopathiák és enzimopathiák kimutatásával racionális lehetőséget nyújt a sokak által még ma is gyógyíthatatlannak tartott (mert „öröklődő”) betegségek kezelésére, a betegséget, anomáliát „rejtve” hordozó heterozygoták felismerésére. Eléggé hasonló phaenotípusos terheltégek öröklődés módja kifejezetten eltérő lehet (pl. Hunter-betegség öt típusa), talán enzimszintbeli különbségek miatt. A *pharmacogenetika* a „hallgatag” gének felismerésével egyes aberráns egyedek drog-idiosyncrasiájának megszüntetésére a lehetőséget megmutatta.

A biokémiai genetika és a klinikai cytogenetika idejében az öröklődő betegségek epidemiológiai vizsgálatai kevésbé látványosak, és e téren nem is lehet könnyű szenzációs eredményeket kihozni. Igen fontos azonban a pathológiás következményű gének hatását befolyásoló tényezők vizsgálata, mert az orvosi-klinikai genetikának az alapvázat ez adja meg. A neurologiai, ill. psychopathológiai genetika területén különösen nehéz a klinikus-genetikus feladata, mert kevés a diszkréten mendelező, jól felismerhető allélhatástól vagy chromomális rendellenességtől meghatározott anomália. A tradicionális propositus elemzése, kivéve a polyphaenia eseteit, legtöbbször nem sokra vezet. Viszont ahol már ismert az elsődleges molekuláris zavar, a diagnózis és a hordozók felismerése könnyebb, bár a symptomák ezzel még nincsenek megmagyarázva.

Végezetül a közelmúlt szomorú emléké *eugenikája*, helyesebben „politico-eugenikája”, helyét újra elfoglalja a komoly eugenika, aminek és a biológiai népesség dinamikának gyakorlati kérdéseiben ma már a populációgenetika megfontolásai tudományos alapot nyújtanak. De ezzel együtt a humán-genetikusok felelőssége is fokozódik és ameddig megvan a valóban humán-genetikai hivatástudat, addig eugenikával visszaélés nem is lesz.