

GENETIKAI TÉNYEZŐK AZ ÉRTELMI FOGYATÉKOSSÁG AETIOLOGIÁJÁBAN

Buday József

Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Tanárképző Főiskola, Gyógypedagógiai Kórtani Tanszék, Budapest

BUDAY. K.: *Genetic factors in aetiology of mental retardation. The role of genetic factors in aetiological background of mental retardation is reported in this study, based on the literature. The monogen damages like inborn error of metabolism are briefly summarized. The author surveys in detail the genes of chromosome 21 and their influences on the Down syndrome patients' phenotype.*

Key words: *Genetics; Mental retardation.*

Az életre vonatkozó üzenetet Lejeune (1990) egy szimfóniához hasonlítja. E szimfóniát egy nagyzenekar adja elő. A muzsikuskok (a gének) olvassák a kottát és követik a karmester által vezényelt tempót. Egy túlságosan gyorsan játszó zenész egy andantét presztissimóvá, egy lassan játszó egy allegrettót largová alakít. Ha szólót játszik, csak a tempó módosul, de a zene felismerhető és nem zavarja meg az egész szimfóniát. Ha azonban az egész zenekar szól, nem fontos, hogy a hibás zenész lassan, gyorsan vagy akár értelmetlen hangsort játszik: az eredmény kakofónia lesz, még akkor is, ha egyébként pontosan a kottában leírt dallamot játssza. Ez a helyzet a triszómiával, a monosómiával, de talán az összes genetikai ártalmakkal: akár egyetlen hibásan működő gén tönkre teheti genetikai adottságaink legnagyobbikát: az *emberi intelligenciát*.

Mai tudásunk szerint 529 olyan gén van, amely önmagában is képes értelmi fogyatékossgot okozni. Közülük 84 valamelyik autoszómához kötött és a zavar rendszerint recesszív homozigóta kombinációban következik be. 73 a nemi kromoszómákhoz kötődik és recesszív, az érintett gyermekek fiúk. 372 további ilyen génről tudunk, de helyüket nem ismerjük. Döntő többségük enzimbetegséget okoz: mutáció következtében a kódolt enzim nem termelődik, vagy inaktív. Minthogy az enzimek többsége valamilyen anyagcserelánc része, olyan termékek keletkeznek és halmozódnak fel, amelyek rendesen nem fordulnak elő nagyobb mennyiségben. E vegyületek többsége az idegrendszert irreverzibilis módon megmérgezi.

1. táblázat. A nondiszjunkció okai — Table 1. Reasons of nondisjunction

Fogamzásgátlók	<i>Contraceptives</i>
— orális	—oral
— spermicid	—spermicid
Vegyí anyagok	<i>Chemical agents</i>
— nehézfém ionok (Cd, Hg, Pb stb.)	—heavy metal ions (Cd, Hg, Pb etc.)
— nikotin (dohányzás)	—nicotin (smoking)
— alkohol	—alcohol
— cholhicin	—cholhicine
Sugárzás	<i>Radiation</i>
— elektromágneses	—electromagnetic
— radioaktív	—radioactive
Vírusok	<i>Virus</i>
Szezonalitás	<i>Seasonality</i>
Nondiszjunkciós gének	<i>Nondisjunctional genes</i>
Kromoszóma strukturális rendellenességek	<i>Structural abnormalities of the chromosome</i>
Az anya életkora	<i>Age of the mother</i>

Az értelmi fogyatékoság kóroktani felosztásában a gametopathiák közé soroljuk nemcsak a monogén ártalmakat, hanem a kromoszómák strukturális és számbeli eltéréseit is. A továbbiakban figyelmünket a *Down-szindrómára* fordítjuk, amely az *autoszomális aneuploidiák* körébe tartozik. Keletkezése rendszerint arra vezethető vissza, hogy a számfelző sejtosztódás során az egyik utódsejtbe, a húzórostok törése következtében két 21-es kromoszóma kerül, a másikba pedig egy sem. A jelenséget nondiszjunkciónak nevezzük, okai az 1. táblázatban láthatók.

A kórkép az első géntérképek készítése óta az érdeklődés középpontjában áll. Tünettana ugyanis meglehetősen jól ismert, és így módot ad a fenotípus (a tünetek) és a genotípus (a 21 triszómia) közötti összefüggések tanulmányozására. E kórképben egy teljes kromoszóma — vagy transzlokáció esetén csak a disztális része — másfélszer olyan mennyiségben van jelen minden egyes sejtben, mint az épeknél. Így produktumaik is másfélszeres mennyiségben jelennek meg. Míthogy e produktumok többnyire enzimek, megnövekedett aktivitásukkal megváltoztatják annak az anyagcsereláncnak a működését, amelynek tagjai. Lejeune szellemes hasonlatára visszatérve: arról a muzikusról van szó, aki a helyes dallamot játsza ugyan, de túl gyorsan, és így az egész zenekar játékát megzavarja. Néhány ilyen "zenész", néhány ilyen gén kiszűrése nem könnyű feladat, mert a teljes 21. kromoszómán mintegy 1500 gén található (2. táblázat).

2. táblázat. A humán 21. kromoszóma jellemző adatai
Table 2. Characteristic data of the human chromosome 21.

Kicsi, akrocentrikus kromoszóma — <i>Small, acrocentric chromosome</i>	3.04 ± 0.35 μm (1/76%)
Összesen	21. kromoszóma
3x10 bázispár — <i>pair of basis</i>	4.5x10 (1.5%)
10 gén — <i>gene</i>	1.5x10 (1.5%)
distális régió — <i>distal region</i>	750 gén

Bizonyosak lehetünk azonban abban, hogy döntő többségük nem okoz különösebb zavart, ha triplikálódik. Ellenkező esetben ugyanis a 21-es triszómiát nem lehetne túlélni. A továbbiakban áttekintjük néhány fontosabb, a 21. kromoszómához kötött gén működését (3. táblázat).

A *sejtmag riboszóma szervező génjéhez* hasonló gének több akrocentrikus kromoszóma rövid karján megtalálhatók. A kromoszómák szétválásában, a chiasmák gyakoriságában és talán a nondisjunctio kialakulásában is szerepük van.

Korán felismerték, hogy Down-kórosoknál hiperurikémia, azaz a vizelet magas húgysavtartalma áll fenn. Ez a tény összefüggésben van a következő három gén által kódolt fehérjével, melyek a purinszintézisben résztvevő enzimek (1. ábra). A szintézis 3. lépésében a *phosphorybosił-glicinamid-synthase* a foszforibozilamin foszforibozilamid-dá való átalakulását katalizálja. A következő 4. lépésben ebből a vegyületből foszforibozil-formilglicinamid lesz a *phosphorybosił-aminoimidazol-synthase* enzim hatására foszforibosil-aminoimidazol-lá alakul.

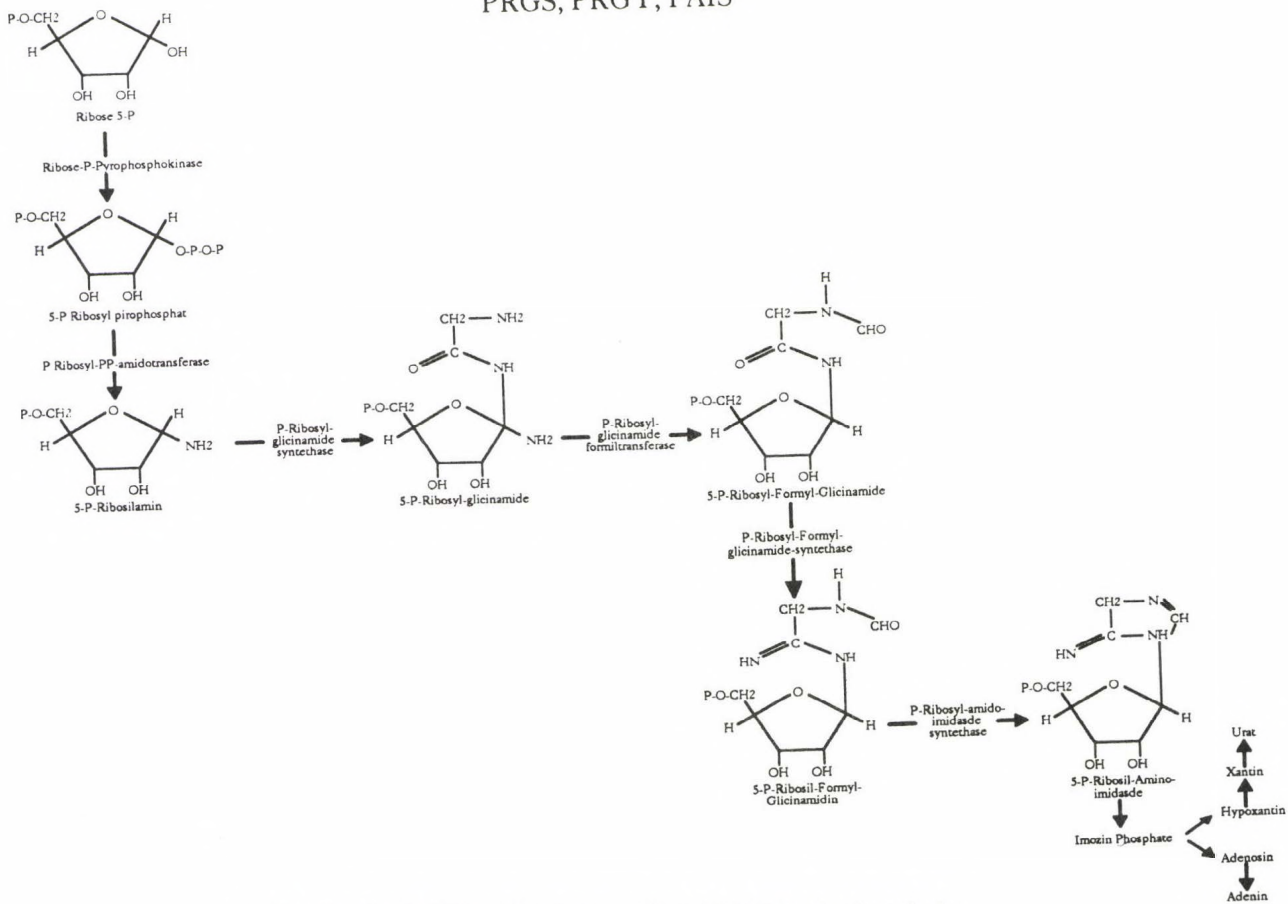
3. táblázat. A 21. kromoszóma génjei
Table 3. Genes of the chromosome 21.

Gén <i>Gene</i>	Elhelyezkedési (régió) <i>Position (region)</i>	Termék (enzim) <i>Product (enzym)</i>
RNA4	21q12	riboszomális RNS
PRGS	21q22.1	phosphoribosylglicinamid syntetase
PAIS	—	phosphoribosylaminoimidazol syntetase
PRGT	—	phosphoribosylglicinamid formiltransferase
CBS	21q22	cystathion β syntetase
S—100	—	2—100 protein β alegység
PFKL	21q22.3	phosphofruktokinase (máj típusú)
SOD—1	21q22	Cu/Zn superoxid dismutase
IFRA	21q21—qter	interferon α receptor
IFRA	—	interferon β receptor
ETS—2	21q22.3	human ets— oncogen
—	—	C—evo oncogen
PAD	21q21	amyloid β protein
CRYA	21q22	α A crystallin polieptid
AABT	—	β aminosav transport
GART	—	glycinamid ribonucleotid transformylase

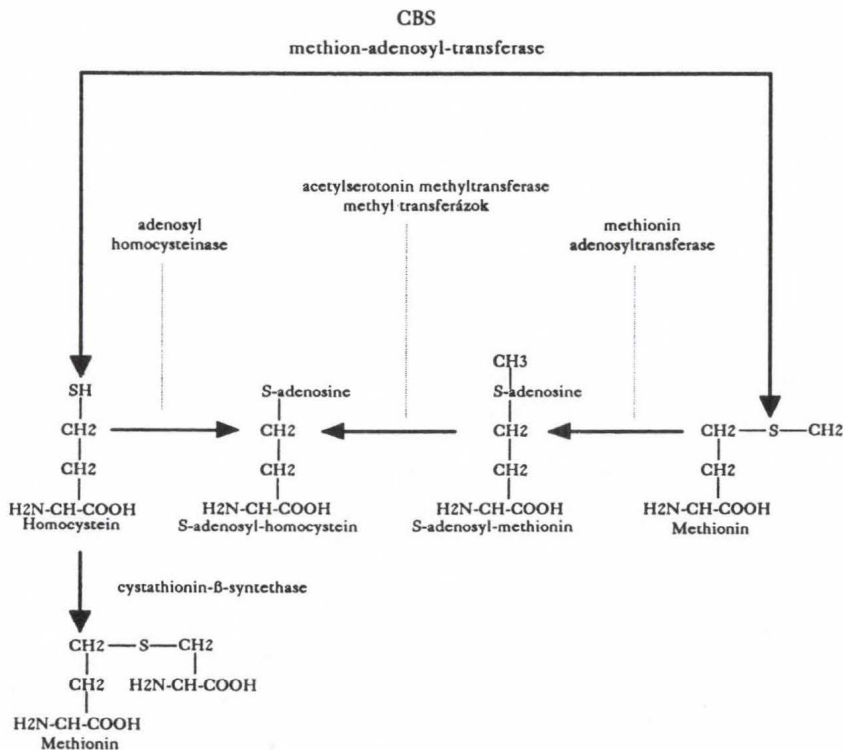
Az adenzin megköti a praeszinapsisokban a kémiai mediátorokat és ezzel megváltoztatja mind a centrális, mind a perifériás szinapszisok működését. Hatása számos következménnyel is jár. Így például:

- a neuromusculáris transzmisszió károsodása és következményes izomhipotonia;
- az immunreakciók súlyos károsodása, amely az adenzin deamináz hiány következménye. Részben ezzel magyarázható a különböző fertőzésekkel szembeni érzékenység;
- a növekedési hormon szekréciója csökken, de az iránta való érzékenység normális. Ennek és a növekedési faktorok sajátos termelődésének következménye a testmagasság növekedésének elmaradása;
- a lipolysis gátlása a zsírszövetek adrenerg ingerlésével, amelynek következménye részben a gyakori obezitás;
- a vércukorszint instabilitása és a gyakori prediabetikus állapot;
- abnormális pupillareakciók és az irisz atropin túlérzékenysége;
- az erek falában levő izmok relaxációjának következménye a livedo reticularis, amelyet a homocisztinuriában is megfigyeltek. Ez kiterjed a belek izmaira is, aminek következménye a gyakori obstipáció.

PRGS, PRGT, PAIS



1. ábra: A purinszintézis kezdeti szakasza — Fig. 1: Initial stage of purinsynthesis



2. ábra: A homocystein anyagcseréje — Fig. 2: Metabolism of homocysteine

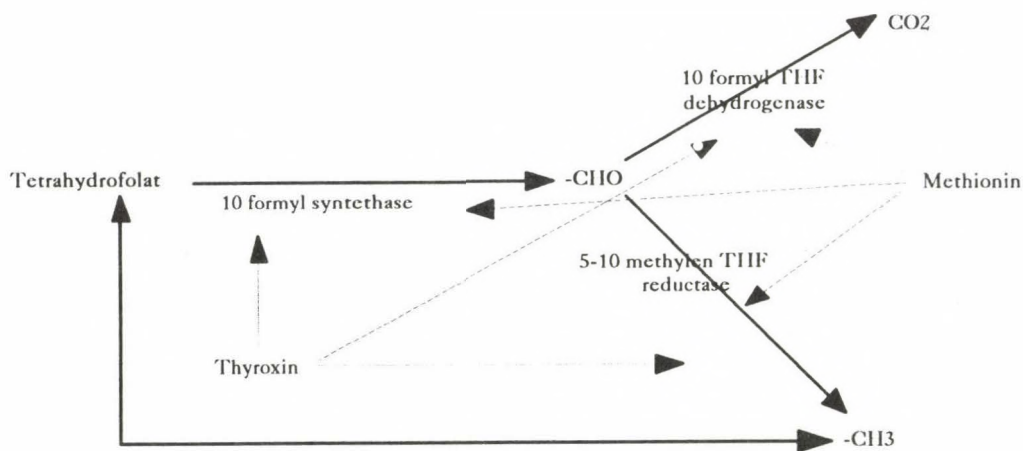
A *cystathionin-β-synthetase* rendellenes mennyisége különböző következményekkel jár (2. ábra):

- homocisztinuriában, amelyet a gén recesszív homozigóta kombinációja hoz létre, a homocisztein felhalmozódik, mert az enzim inaktivitása következtében nem tud cisztationná alakulni. Megnövekszik tehát az adenosil-homocisztein mennyisége, amely gátolja a transmetilázok működését;
- a kórkép heterozigóta változataiban részleges cisztationin hiány mutatható ki;
- Down szindrómában az enzim aktivitása jelentősen megnő. A homocisztein gyorsan fogy, tehát: elégtelen mennyisége lelassítja a metilanyagcserét és az adenosil metionin termelését is.

Az *S100 protein β láncának* génjét nemrég lokalizálták a 21. kromoszómán. Ez a fehérje igen fontos szerepet játszik az idegrendszer felépítésében. Kimutatták, hogy mennyisége különösen a hipocampus területén jelentős és a tanulás folyamatában növekszik. Mennyiségét változtatja továbbá a kalcium, és jelentős affinitása van a fenothiazin és különösen a cink iránt.

A cink neurotrofikus hatása ismert, így például módosítja bizonyos receptorok érzékenységét. Erre az elemre a Down-szindrómában különösen nagy szükség van: az egyik fajta superoxid dismutáz proszitetikus csoportja (Cu/Zn SOD) és az *S100 protein* Zn igényén kívül az adenoszintézis egyik fő enzime, az 5'nucleotidáz is cinket használ.

Itt említjük meg, hogy az *S100 protein* és néhány hasonló fehérje molekulatömege szerint a vér szérumfehérjéinek gamma globulin frakciójába tartozik, így e frakció mennyisége megnő. A jelenséget először Horváth és munkatársai (1955) mutatták ki, Down-kórosok vérszérumának elektroforézisével.



3. ábra: A glükózanyagcsere kezdeti szakasza — Fig. 3: Initial stage of glucose-metabolism

A PFK gén a foszfofruktokináz enzimet kódolja (3. ábra), amely a glükóz-anyagcserében vesz részt és ugyancsak aktívabb a Down-kórosoknál. Így megnő a fruktóz-1,6–difoszfát mennyisége, és ezzel megváltozik a biotin-acetil CoA rendszer működése is, amely a lipid szintézis első lépése. Nem tudjuk azonban, hogy ez a körülmény szerepet játszik-e a Down-kórosok obezitásában.

Megemlítjük, hogy az előbb említett S100 protein különleges aktivitást mutat a fruktóz-1,6–difoszfát aldoláz iránt, amely a glükózanyagcsere következő lépése. Lehetséges, hogy ez a felfedezés segítséget fog nyújtani a lépést katalizáló enzim génjének lokalizálásában.

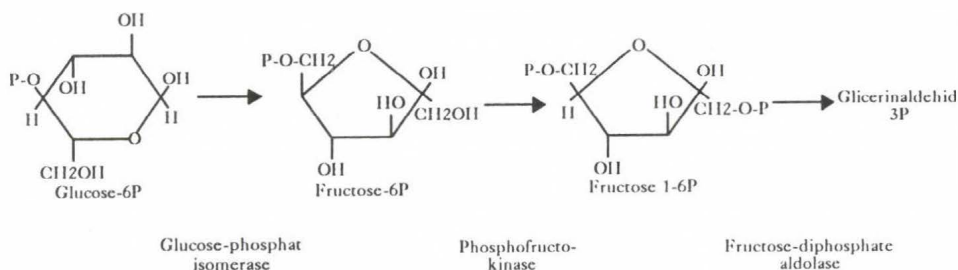
Az első gén, amelyet a 21. kromoszómán sikerült lokalizálni, a *superoxid dismutase* (SOD–1) volt, amelynek proszтетikus csoportját a cink vagy a réz alkotja. Van egy másik, hasonló hatású enzim, melynek proszтетikus csoportja a mangán (SOD–2) és génje a 6. kromoszómán található (4. ábra). Ezek az enzimek hidrogénperoxidot állítanak elő, de a SOD–1 aktivitása Down-szindróma esetén másfélszer nagyobb, mint az épeknél. A keletkezett rendkívül agresszív oxidálószer elsősorban a katalázok használják a biológiai oxidációs folyamatokban. Hidrogénperoxidra szükség van a triptofán, a hidroxitriptofán és a biopterin anyagcserében. Felhasználja továbbá néhány más enzim — így például a glutathion peroxidáz — is, mely a szervezet egyetlen szeléntartalmú enzime, és kimutatták, hogy mennyisége a Down-kórosoknál nagyobb. Ez valamilyen ismeretlen szabályozó mechanizmus eredménye lehet, mert az enzimhez tartozó gén a 3. kromoszómán található, bár újabban felfedezték, hogy egy nagyon hasonló gén van a 21. kromoszómán is.

A keletkezett nagymennyiségű hidrogénperoxid életfontosságú molekulák oxidatív károsodását idézi elő, aminek következménye az úgynevezett rapid aging, azaz a gyors öregedés és ezzel a rövidebb élettartam.

Érdekes megfigyelés, hogy Down-kórosoknál a vörösvértestekben mért glutathionperoxidáz mennyisége, meg az adott egyén intelligenciahányadosa között erősen szignifikáns pozitív korreláció van. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy a nagyobb mennyiségű és ezért aktívabb enzim több hidrogénperoxidot tud elfogyasztani. Kevesebb marad tehát a szövetek és elsősorban az idegszövet károsítására.

Az α és β interferon receptor gén. Rendellenes mennyiségük megváltoztatja a T-limfociták képzését. Ezek a sejtek rendkívül fontos szerepet játszanak a szervezet fertőzések elleni védekezésében, ami magyarázhatja, hogy ezek a gyermekek a fertőzésekkel szemben érzékenyek.

PFKL



4. ábra: A hidrogénperoxid keletkezése és felhasználása — Fig. 4: Origin and use of hydrogen peroxide

Az ETS géncsalád tagjai úgynevezett onkogének. Az ilyen gének többnyire operátorok alatt működnek, ezért hatásuk csak ritkán jut előtérbe. A géncsaládnak három tagja van: közülük az *ETS-1* gén a 11. kromoszómán található, míg az *ETS-2* és valószínűleg az *ERG* gén is a 21. kromoszómán helyezkedik el. Ezeknek a géneknek szerepe van abban, hogy Down-kóros gyermekek gyakran betegszenek meg leukémiában.

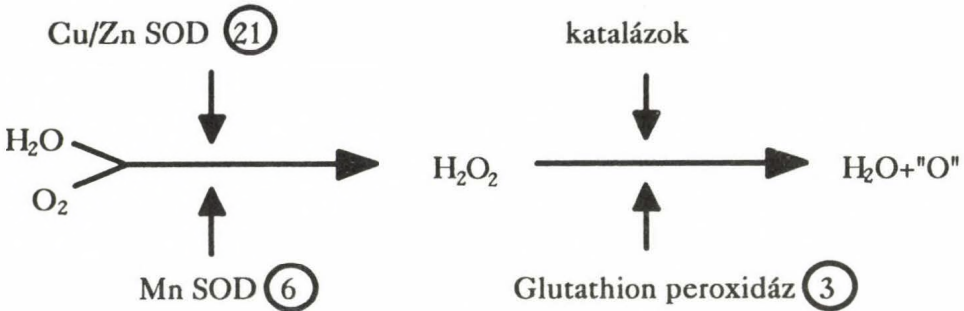
A *amyloid β precursor protein* közelebb van a 21. kromoszóma centromerjéhez (21q21.1), mint az úgynevezett Down-szindróma régió (21q23.1). A megfelelő fehérje szenilis plakkok formájában megjelenik az agykéregben, a fehérállományban, a kisagyban, sőt az agyi erek falában is. Ennek a génnek van egy familiáris formája is, ugyancsak a 21. kromoszómán, amely az Alzheimer-kórban játszik szerepet. Újabb megfigyelések szerint a két gén nem azonos: a Down-kórosoknál gyakran megjelennek a korai szenilis demencia tünetei akkor is, ha családjukban senki nem szenvedett Alzheimer-kórban.

Gyakran hasonlítják össze a mentális funkciók hanyatlását a két körképben. Alzheimer-kórban a reprodukív és a kognitív funkciók zavaráról van szó, amely rendszerint fiatal felnőttkorban, az amiloid β protein plakkok következtében alakul ki. A Down szindrómában cerebrális degeneratív folyamatok következtében az idegsejtek száma 20—50%-kal kisebb, mint az épeknél, és a szinapszisok száma, szerkezete és működése is megváltozik. A korai szenilis demencia klinikai tünetei csak 15—30%-uknál mutathatók ki, de agyukban 40 éves kor után mindig megtalálhatók a szenilis plakkok.

Az *α-A-cristallin* gén által kódolt polipeptid a szemlencse egyik alkotó anyaga. Rendellenesen nagy mennyiségével magyarázható, hogy az idősebb Down-kórosoknál gyakoriak a katarakták.

Régi tapasztalat, hogy a pajzsmirigy diszfunkciók gyakorisága Down-kórosok körében több, mint 50%. Ez a körülmény feltehetően a superoxid dismutáz enzim megnövekedett aktivitásával, valamint a purinok, elsősorban az adozin túltermelésével van összefüggésben. A szabályozó mechanizmus bonyolultságát jól szemlélteti az a tény, hogy az 5' nucleotidáz, amelyről említettük, hogy az adozin előállításáért felelős egyik enzim, a thyroxin kontrollja alatt áll.

Superoxid dismutaz



5. ábra: A monokarbon anyagcsere és a pajzsmirigyfunkciók összefüggése

Fig. 5: Connection of monokarbon metabolism and functions of the thyroid gland (see the text)

A monokarbon anyagcsere, amely kulcsszerepet játszik az értelmi fogyatékoság kialakulásában, szoros összefüggésben van a pajzsmirigy funkciókkal (5. ábra). A thyroxin a formil-szintetáz hatására növeli az aldehid mennyiségét, amelyből metilén-THF-reductáz hatására metil csoport lesz. A thyroxin lassítja viszont a monokarbon anyagcserét azzal, hogy gátolja a formil-THF-dehidrogenázt, amely az aldehidet széndioxiddá oxidálja. Antagonisztikus viszonyban van továbbá a methioninnal, amely növeli a formil-THF-reductáz-t, amely szintén csökkenti e körfolyamatok forgalmát. Down-szindrómában mind a thyroxin, mind a methionin anyagcsere megváltozott, ezért károsodik a monokarbon anyagcsere is.

A thyroxin gátolja a cistionáz-t, amely a homocisteint cisteinné és homoserinné alakítja. Ezzel beleszól a korábban említett cistionin anyagcserébe is.

A pajzsmirigy működése ellenőrzi továbbá a tubulin nevű fehérje kialakulását. Ez a fehérje szerepet kap a mitotikus orsó felépítésében, de a sejtek felhasználhatják a belső információáramlás működtetésében is. A hálózat három kórképben megy tönkre: az Alzheimer-kórban, a Down-szindrómában és a hipotiroidizmusban.

*

Önként adódik a kérdés, hogy ezeket az ismereteket nem lehet-e felhasználni a Down-kór vagy általában az értelmi fogyatékoság terápiájában, vagy legalább a tünetek enyhítésében. Sajnos, a molekuláris genetikai és biokémiai ismeretek, meg a tényleges terápia között ma szakadék van, mely egyre inkább szélesedni látszik. Az új ismeretek ugyanis újabb és újabb kérdéseket vetnek fel, melyekre egyelőre nincs válasz. Néhány terápiás vizsgálatosorozat folyik szerte a világon a thyroxin, methionin és folsav (általában vitamin-) terápiával vagy a növekedési faktorokkal. Ezek egyelőre kísérleti stádiumban vannak, bár a szerzők biztató eredményekről számolnak be.

Az itt tárgyalt és hasonló kutatások azonban reményt nyújtanak arra, hogy talán a nem is távoli jövőben többet fogunk tudni azoknak a sajátos anyagcsere-folyamatoknak a biokémiájáról, amelyek az értelmi fogyatékoságot okozó kórképek hátterében állnak.

*

A Magyar Biológiai Társaság Embertani Szakosztályának 1991. november 18-i szakülésén elhangzott előadás; közlésre beérkezett 1994. szeptember 30-án.

Irodalom

- Horváth, L. — Göllész, V. — Inovay, J. — Csabay, L. (1955) Down-betegek szérumának vizsgálata papírelektroforézissel. *OH.*, 42; 1166—1167.
- Lejeune, J. (1990) Pathogenesis of Mental Deficiency in Trisomy 21. — *Am. J. Med. Genet.* (Suppl.) 7; 20—30.

A szerző címe: Dr Buday József
Author's address: H-1071 Budapest
Bethlen tér 2.
Hungary

