

- Kahn, A. (1999): Transgenic plants in agriculture — Ten years experience of the French Biomolecular Engineering Commission. 1—148. o.
- Kovács K. és Balázs E. (1999): Biotechnológia a környezetvédelem szolgálatában — Lehetőségek az agrártermelés környezetbarát kifejlesztésében (eds. Kovács Ferenc, Kovács Ferenc és Banczerowski Januszné) 155—175. o.
- Persley, G.J. and Lantin, M.M. (eds) (2000): Agricultural Biotechnology and the Poor - Proceedings of an International Conference Washington, D.C. 21-22 October 1999. pp. 1—234
- Schell, J. (1993): Plant Biotechnology State of the art in developed countries and relevant safety considerations. Pan-European Conference on the Potential Long-Term Ecological Impact of the Release of Genetically Modified Organisms. Strasbourg 24-26. November 17—28. o.
- Serageldin, I. (1999): Biotechnology and Food Security in the 21<sup>st</sup> Century. Science 285: 289—484.
- Shah, M. and Strong M. (1999) Food in the 21<sup>st</sup> Century: from Science to Sustainable Agriculture 1—72.
- Vasil, I.K. (1998) Biotechnology and food security for the 21<sup>st</sup> century: A real-world perspective, Nature Biotechnology Vol. 16. 399—400. o.

Raskó István

## Molekuláris genetika az egészségügy szolgálatában

Tények és perspektívák

---

*Az egyik ember alacsony, a másik magas. Van, aki sovány, van, aki kövér. Vannak családok, ahol gyakrabban fordulnak elő rákos megbetegedések, vagy halmozottan szenvednek magas vérnyomásban. Mindezeknek a tulajdonságoknak genetikai okai vannak. Már a század elején ismertek olyan betegségeket, amelyeknek kizárólagos oka egyetlen génben bekövetkezett öröklődő elváltozás, mutáció. Jogos volt az a feltételezés, hogy a gének szerkezetének, a bennük található DNS bázissorrendjének megismerése közelebb vihet a betegségek gyógyításához. Ennek a feladatnak a megoldására indult az a grandiózus nemzetközi program, amely 1990-ben kezdődött és célja, hogy a 21. század elejére megismerjük az emberi örökítő anyag mintegy hárommilliárd bázisának a pontos sorrendjét. A program megvalósítása azt jelenti, hogy lehetőség nyílik az azonosított gének (amelyekből 80—100 ezer található egy emberben) funkciójának megismerésére.*

---

## A Humán Genom Program

Új tudományág van születőben az orvostudományban, amely a Humán Genom Programra építve a génektől eljut az általuk meghatározott fehérjéig és azok szerepének megismeréséig az emberi szervezetben. Eddig több mint 8 ezer gént katalogizáltak, amelyek nemcsak ritka, az anyagcserét, sejtműködést érintő rendellenességekkel, speciális funkciózavarokkal kapcsolatosak, hanem olyan géneket is azonosítottak, amelyek gyakori megbetegedésekre hajlamosítanak. Amint ezek a környezettel (ami magában foglalja a kémiai, fizikai, szociális, pszichológiai, táplálkozási faktorokat, fertőző ágenseket is) kölcsönhatásba lépnek, a rizikó olyan mértékben növekszik, hogy krónikus, a populációban gyakori kórképek alakulnak ki, mint például rákos betegségek, szív-érrendszeri megbetegedések vagy az Alzheimer-kór.

A Humán Genom Program megvalósulása csak az első lépés azon az úton, amely tulajdonságaink molekuláris okainak megértéséhez, a betegségek molekuláris diagnózisához és oki gyógyításához vezet. Ahogy ígérik, 2001-re ismert lesz a minden emberi sejtben megtalálható mintegy 180–200 cm hosszúságú, a sejtmagi struktúrában jellegzetes szerkezettel bíró DNS teljes bázissorrendje. Ha leírnánk a DNS 3 milliárd nukleinsav bázisát tartalmazó, így nyert szöveget és minden bázist egyetlen kisbetűvel jelölünk, A4-es formátumú, hatszáz oldalas könyvekből 1200 kötetnyit töltenénk meg vele. Ez az információhalmaz azonban még a genetikus szakember számára is jórészt értelmetlen és meglehetősen unalmas könyvtár lenne, a betűk egymásutánisága semmiféle támpontot nem ad az egyes szakaszok szervezeten belüli szerepére. Ismert az, hogy az emberi DNS mintegy 10%-a hordoz csak genetikailag fontos információt. Kérdés, hogy mi a maradék 90% funkciója és egyáltalán mely szakaszok azok, amelyek genetikai információtartalommal rendelkeznek.

Ennek a fontos kérdésnek a megválaszolását segíti elő a Humán Genom Program után következő, nemzetközi összefogással induló program, amelyet a szakemberek *genomika* néven ismernek. A programnak az lesz a feladata az, hogy azt a bizonyos 1200 kötetnyi könyvtárat értelemmel töltsék meg, azaz kiderítsék, hogy a DNS szekvenciáknak mi a sejtben belüli funkciója. Ez az információ azonban távolról sem vezet el oda, hogy magyarázatot kapjunk az egyedi, individuális különbségekre. Ezt az információt ugyanis mindössze tucatnyi ember DNS-ének szekvencia adatai szolgáltatják. Ezért a Humán Genom Program indulása után, azzal majdnem párhuzamosan, beindultak a *humán genom diverzitás programok* is. Mintegy 400–500 populáció, 10–100 tagjának a DNS-ét analizálnák. Az egyéni genetikai különbségek azonosításában lényeges szerep jut a minden emberi DNS-ben meglévő, egy vagy két nukleinsav bázist érintő ismétlődéseknek, amelyek egyénekre jellemző módon a klasszikus genetika szabályai szerint öröklődnek. Bár a programok elsődleges célja a populációk molekuláris antropológiai összehasonlítása, az orvosi genetika számára is fontos eredményeik lennének. Segítenének például annak magyarázatában, mi az oka, hogy egyes népcsoportoknál nagy a hajlam bizonyos betegségek megjelenésére, míg más népcsoportok ugyanarra a betegségre nézve ellenállóak.

## A betegségek molekuláris genetikai okai

A Humán Genom Programnak legnagyobb jelentősége kétségtelenül a betegségek molekuláris genetikai okainak megértésében lesz. A genetika egyik klasszikus paradigmája „a veleszületett metabolizmus hibái”. Ennek alapja a mutációt szenvedett gén által termelt hibás termék, amely végül a betegség megjelenési tüneteit okozza. Ebben az esetben a környezet ugyan valamilyen hatással van a tünetekre, de a génhiba az elégséges és elsődleges kiváltó ok. Ez az oki összefüggés alkalmazható a születések 1,25%-ára, amelyeknél olyan klasszikus, a mendeli genetikai szabályok szerint öröklődő rendellenesség fordul elő, mint például a cisztikus fibrózis, a Duchenne-izomsorvadás vagy a sarlósejtes anémia.

A szorosan vett genetikai betegségek az emberi betegségek egy jelentős csoportját képviselik. Az összes kórházi felvétel több mint egyharmadát olyan rendellenességek jelentik, amelyeket legalábbis *résben genetikai* faktorok okoznak. Ezek kb. 6—8%-át az előzőekben már említett egyetlen génhiba okozza, kb. 2,5% kromoszomális rendellenességet jelent, a maradéknak pedig genetikai hajlamosító okai vannak. Természetesen a genetikai betegségek bármiféle osztályozása bizonyos fokú leegyszerűsítést jelent, mivel átfedések vannak a különböző kategóriák között. Mégis a genetikai betegségeket a következő fő kategóriákba sorolhatjuk:

1. Kromoszomális rendellenességek: egy vagy néhány kromoszóma számbeli vagy szerkezeti eltéréssel.

2. A mendeli öröklődésű, monogénes betegségek, amelyeket egyetlen génben bekövetkező mutáció jellemez.

3. Több faktorú, komplex betegségek, melyek többféle gén és többféle környezeti tényező kölcsönhatásaként jelennek meg.

4. A genetikai betegségek nem klasszikus, heterogén csoportja, amely a genom metilációs mintázatának, az ún. imprinting zavarainak, bizonyos nukleinsav bázisstruktúrák ismétlődési rendellenességének vagy különböző mozaicizmusok következményeként alakul ki.

5. A klasszikus mendeli öröklődésmentet nem követő mitokondriális betegségek. Itt az öröklődésmentet azért rendellenes, mert a mitokondriális DNS jórészt az anyától öröklődik.

6. A szomatikus, testi sejtekben kialakult mutáció, amelyeknek különösen nagy jelentőségük van a rákos folyamatokban. Bár ezek nem öröklődőek, hajlamosító genetikai tényezők alapján előfordulásuk bizonyos egyéneknél gyakoribb.

Ahogy az előzőekben már említettük, a legtöbb, a populációban gyakori betegség etiológiájában — cukorbetegség, asztma, magas vérnyomás, szív-érrendszeri betegségek, pszichiátriai kórképek — valamilyen genetikai komponens játszik szerepet. Ez azt is jelenti, hogy az emberiség kb. 60—65%-a *résben genetikai* betegségben hal meg. Ezeknek a komplex betegségeknek az analizisében döntő szerepe van a molekuláris genetikának és a biotechnológiának.

A témában kevésbé járatosak számára tisztáznunk kell néhány alapfogalmat. Azt a DNS szakaszt, amely mendeli öröklődésű és egy tulajdonságot határoz meg, *génnek* vagy *lokusznak* hívjuk. Ezekből mindkét szülőtől egy-egy példányt öröklünk. Az ún. nemi kromoszómákon található gének természetesen nemtől függően egy vagy két példányban öröklődnek, attól függően, hogy fiú vagy lány utódról van-e szó. Egy adott lokusz genetikai információtartalma a *genotípus*. Egy adott genotípuson belüli DNS szekvencia eltérések az *allélok*. A genotípus lehet *homozigóta*, amikor azonos allélok alkotják és *heterozigóta*, ha két allél kombinációja történik. A *fenotípus* az egyén mérhető vagy látható jellegzetessége. A mutáns genotípus vagy megváltoztatja a fenotípust, vagy nem. Ha egy mutáns allél heterozigóta állapotban is felismerhető, akkor az allél *domináns*, míg ha csak homozigóta állapotban látható, akkor *recesszív*.

A komplex betegségek vizsgálatában különböző szintek alakultak ki. A klinikusok a fenotípus alapján diagnosztizálják azokat, a molekuláris genetikusok a géneket és termékeiket sejt szinten jellemzik, a klinikai genetikusok család- és allél összefüggés vizsgálattal a meghatározó géneket kromoszómákra térképezik, betegségekre hajlamosító allélkombinációkat azonosítanak és végül a klinikusok a laboratóriumi diagnózis alapján az érintetteknek a megelőzést szolgáló tanácsokat adnak vagy a molekuláris diagnosztika alapján oki gyógyítást végeznek.

A komplex betegségek előfordulási gyakorisága és részesedésük a halálokoknál egy predikció szerint 2020-ra a jelenlegi 56%-ról 75%-ra növekszik majd. A komplex betegségek hajlamosító géneinek azonosítása azonban nem könnyű feladat. A teoretikus modell alapján, ha a gyakori betegséget hordozó egyének csoportjának genotípusát összehasonlítjuk az ugyanezt a betegséget nem hordozó egyének csoportjának genotípusával, akkor bizonyos genotípusok mindig kapcsolatba hozhatók azokkal az egyékekkel, akik a betegségben szenvednek. A gyakori betegségekre hajlamosító gének szerepének megértése elvezethet a betegség molekuláris okának megértéséhez, ésszerű megelőzéséhez és gyógyításához. Messze meghaladja ennek a cikknek a terjedelmét, hogy akár egyetlen komplex betegség valamennyi hajlamosító génjét részletesen bemutassuk, de szükségesnek tartjuk a molekuláris biológia orvosi jelentőségének érzékeltetéséhez néhány példán keresztül felsorolni a legújabb fejleményeket.

Ismeretes a megváltozott zsírsavanyagcsere szerepe a *szív-érrendszeri betegségekben*. Az érlelmeszesedés kialakulásában az egyik megállapított rizikófaktor a magas szintű, alacsony denzitású lipoprotein és az alacsony vérszintű, magas denzitású lipoprotein. Epidemiológiai, genetikai és klinikai adatok támasztják ma már alá a magas denzitású lipoprotein szerepét az érlelmeszesedés megelőzésében. A vérszérum magas denzitású lipoprotein szintjének szelektív módosításával az érlelmeszesedés újszerű gyógyítására nyílna lehetőség. A magas denzitású lipoprotein felvételében szerepet játszó, újonnan jellemzett sejt felszíni receptor génjének megismerése közelebb vihet ehhez a célhoz.

Ismerjük azokat a genetikai faktorokat is, amelyek az időskori idegrendszeri degenerációt előidéző egyik legsúlyosabb betegség, az *Alzheimer-kór* kialakulásáért felelősek. A betegségnek két típusa létezik: a későn jelentkező sporadikus és a családi halmozódást mutató, korán megnyilvánuló forma. Mivel mindkét típusban ugyanaz a klinikai kép, jó stratégiának bizonyult a családi halmozódású forma kialakulásában részt vevő genetikai tényezők azonosítása. Így találták meg azt a három gént, amelyek mutációi a korán kialakuló betegség kialakulásáért felelősek; az amiloid prekursor fehérje, a presenilin 1 és 2 gént. E jól jellemzett genetikai eltérések mellett egy hajlamosító allélra is fény derült. Megfigyelték, hogy míg az apolipoprotein E4 allél jelenléte Alzheimer-kórra hajlamosít, addig az apoE 2 allél csökkenti a betegség előfordulási valószínűségét.

Tényként fogadhatjuk el, hogy a *rákos folyamatok* kialakulásában alapvetően három géncsalád mutációi vesznek részt; az olyan mutációk, amelyek a celluláris *onkogéneket*, a *tumorszuppresszor géneket*, illetőleg a DNS integritásának megőrzésében működő *DNS reparációs géneket* érintik. Mindhárom géncsalád génjei közvetve vagy közvetlenül a sejtek osztódásában játszanak szerepet.

Rous klasszikus kísérletei óta tudjuk, hogy bizonyos vírusoknak szerepe van a tumorigenezisben. RNS és DNS vírusoknak az összes humán daganatfélése kb. 15%-ában van etiológiai szerepe. Bizonyított a vírus etiológia limfómákban, immunoblasztomákban, bőrtumorokban, méhnyakrákban, AIDS-es betegek Kaposi-szarkómájában. Az első onkogént, az *src-t* is retrovirus kísérletek során fedezték föl. Az onkogének minden normális sejtben működő olyan gének, amelyek az onkogenezis során aktiválódnak. A proto-onkogének retrovirus inszercióval, kromoszóma-transzlokációval, génamplifikációval vagy pontmutációval aktiválódhatnak.

A tumorszuppresszor gének olyan fehérjéket kódolnak, amelyek különböző mechanizmusokon át a sejtszaporodást, a differenciálódást negatívan szabályozzák. A sejtciklus szabályozásában a ciklin-függő kinázok (CDK) aktivitásának gátlásán keresztül vesznek részt. A malignitásokat funkcióvesztéses mutációik okozzák, ami sejtszinten recesszív hatású, az egyik mutáns allél a normális allél komplementálja, így mindkét tumorszuppresszor allélnak mutáción kell átesnie a tumorigenezishez. Lehetséges, hogy az egyik allél mutációja észrevétlenül, az ivarsejtvonalban öröklődik és így öröklődő rákszindrómák léteznek. Az ilyen családok tagjai predisponáltak bizonyos típusú malignitásokra, de csak akkor, ha a mutáció a másik tumorszuppresszor allélban is bekövetkezik.

A malignitásokra hajlamosító gének közül azokat, amelyek a sejtosztódás szabályozásában vesznek részt, „kapuőr” géneknek, amelyek pedig a genom integritásán örökölnek, „gondnok” géneknek is nevezik. Ez utóbbi kategóriába tartoznak értelemszerűen a DNS reparáció génjei. A „gondnok” gének inaktivációja nem segíti elő a közvetlen tumor iniciációt, ez „csak” genetikai instabilitáshoz, és a „kapuőr” génekben felhalmozódó mutációkhoz vezet, amely viszont neopláziát okoz. Azokban a dominánsan öröklődő neopláziára hajlamosító szindrómákban, ahol a „gondnok” gének mutációja az első lépés a paciensekben a tumor iniciációhoz, három további mutációnak kell bekövetkeznie; a másik, vad típusú „gondnok” génben és a két „kapuőr” génben.

A karcinogenezis jellegzetessége, hogy a genetikai instabilitás előidézésében részt vesz minden olyan gén mutációja, amelynek a DNS integritásának megőrzése a feladata. Az evolúciós konzervatívizmust mutató DNS reparáció génjei ebben vezető szereppel bírnak. A DNS molekula belső instabilitása, a sejtanyagcsere során képződő DNS-módosító metabolitok, és a környezetben állandóan jelenlévő DNS károsító anyagok a felelősek azokért az állandó változásokért, amelyek valamennyi élőlény genetikai anyagában folyamatosan végbemennek. Amennyiben a DNS reparáció hibásan működik, olyan genetikai betegségek keletkeznek, amelyek részben tumorok kialakulására hajlamosítanak, részben az ilyen egyénektől nyert sejt kultúrák abnormális mutációs képességeket mutatnak.

Régóta ismert, hogy egy organizmus különböző szerveinek a sejtjei eltérő DNS reparációs képességet mutatnak adott DNS károsító hatással szemben. Hasonlóan, a szervek igen gazdag választékát adják a reparációs skálának, egyesek képesek olyan súlyos DNS károsodások kijavítására, mellyel mások képtelenek megbirkózni. Ezek azt mutatják, hogy a DNS reparáció szövetspecifikus.

A DNS reparáció „gondnok” funkciójának direkt bizonyítéka azon ritka, rákra hajlamosító genetikai betegségek léte, ahol a hiba a reparáció génjeiben található.

Bár a klasszikus, többlépcsős karcinogenezis séma: az onkogéneknél előforduló domináns mutáció, a mindkét tumorszuppresszort érintő recesszív mutáció, a genetikai instabilitást elősegítő megváltozott DNS reparáció, alapjaiban továbbra is igaz, azonban ma már a molekuláris onkológiának számolnia kell a programozott sejtihalál génjei, a kis erek képződésében részt vevő gének és a sejtekben működő jelátviteli utak hatásával, hogy csak néhányat említsünk azon tényezők közül, amelyek szerepe az utóbbi években vált nyilvánvalóvá. Bizonyos malignitásokban azonban még számos olyan gén megváltozott funkciója jelentkezik, amelyeknek a sejtek méregtelenítő mechanizmusában, illetőleg a sejtek közötti kölcsönhatásokban van szerepe.

Általánosan elfogadott, hogy az emberi daganatok kritikus genomiális pontok többlépcsős genetikai elváltozásának eredményeként alakulnak ki. A genetikai tényezők mellett, már több olyan ún. epigenetikai hatás szerepére is fény derült, amely öröklődő ugyan, de hatásában reverzibilis. Ilyen például a bizonyos génszakaszokat érintő öröklődő mintázatú metiláció, amely imprinting néven került a genetikai köztudatba.

## A farmakogenomika

Az embereknek gyógyszerek iránti érzékenységbeli különbsége is nagyszámú gén által szabályozott, komplex tulajdonságnak tekinthető. A nagy gyógyszergyárak molekuláris genetikai megközelítéseket alkalmaznak, hogy a populációban azonosítható azon csoportokat, akiknél bizonyos gyógyszerek mellékhatások nélkül alkalmazhatók. Ily módon az egyénre szabott gyógyítás alapja, amely az egyéni genetikai profilra épül, a nem is távoli jövőben megteremthető lesz. Ennek nemcsak a populációra nézve, de üzleti szempontból is számos előnye lesz. Eddig ugyanis csak azok a gyógyszerek kerültek alkalmazásra, amelyek a betegek minden egyes csoportjában hatásosnak bizonyultak. Az egyéni genetikai különbségeket figyelembe vevő megközelítésnél azonban olyan, a fejlesztő laboratóriumok „fiókjában” rejtőzködő gyógyszerformulák is alkalmazhatók lesznek, amelyek csak bizonyos embercsoportban hatásosak, ezen egyének eltérő, a genetikai jellegzetességeiken

alapuló gyógyszermetabolizmusuk miatt. Ez a gyógyszeres terápia egyik új útjának az ún. *farmakogenomikának* a megteremtéséhez vezetett.

Miután az előzőek alapján mindenki számára nyilvánvalóvá vált, hogy igen sok betegség alapja genetikai, ezért úgy gondolom, az is nyilvánvaló, hogy a betegségek megelőzése és diagnosztikája szempontjából igen lényegesek a molekuláris genetikai tesztek. A genetikai tesztek egyre nagyobb számban javasolják a legkülönbözőbb életkorú pácienseknél. A jelenlegi orvosi gyakorlatban több mint 400 betegség kimutatásánál alkalmaznak tesztek. A legtöbb ilyen teszt egyszerű orvosi (vérvétel) vagy kisebb sebészi (amnion folyadék vétele, korionboholy biopszia) beavatkozást igényel és célja információt adni a születendő csecsemő, a gyermek vagy felnőtt genetikai állapotáról. Ezek a tesztek vagy szűrésre, vagy genetikai diagnózisra alkalmasak. A *szűrő teszt* (amilyen pl. a fenilketonuria kimutatására alkalmas teszt is) felhívja a figyelmet egy lehetséges hajlamosító genetikai állapot jelenlétére, a *diagnosztikai teszt* pedig megmutatja, hogy az adott genetikai rendellenesség molekuláris szinten valóban fennáll-e vagy sem. A szűrő teszt nem ad definitív információt, csak megjelöli azokat az egyéneket, akiknél a diagnosztikai tesztek a továbbiakban elvégzendők. A genetikai tesztek következményei attól függnek, hogy a tesztelés mikor történt. *Prenatális genetikai teszt* elvégzésére akkor van szükség, ha a genetikai tanácsadás a családban már előfordult genetikai betegséget állapít meg, illetve kromoszóma rendellenességek kiszűrésére alkalmazzák bizonyos anyai életkor felett. Az *újszülöttek* és a *gyermek* genetikai tesztjei egy fenotípus jelenléte alapján a molekuláris okok megállapítását szolgálják. *Felnőttek genetikai tesztjeinek* elvégzését általában későn manifesztálódó betegségek, mint például a Huntington-betegség vagy bizonyos rákszindrómák gyanúja teheti szükségessé. Külön problémákat vet fel a *preszimptomás*, illetve a *prediktív tesztelés*. Az első esetben későbbi életkorban manifesztálódó betegségek molekuláris diagnózisa történik még akkor, amikor az egyénnek semmilyen betegség tünete sincs, míg a másik esetben megállapítható, hogy egy genetikai betegség kialakulása milyen valószínűséggel várható.

## DNS-chip technológia\*

A genetikai komponensű betegségek molekuláris genetikai vizsgálata egyik legigéretesebb módszere a *DNS-chip technológia*, amely forradalmasítja mind az alkalmazott, mind az alapukatást. Gyökeres változást hozott a technológia bevezetése, amire 1996-tól került sor. A DNS-chipek szilárd felszínre vagy nylon szövetanyagra vitt, ismert helyzetű DNS szekvenciák, amelyeket vagy a mikroelektronikában használatos fotolitográfiai módszerrel szintetizálnak, vagy a mikrorobotika technológiájával előzőleg felsokszorozott DNS szakaszokként visznek fel. Mindezek a mikroelektronikában használatos chipnél alig nagyobb felületen helyezkednek el. A DNS-chipek segítségével mód nyílik teljes genomok összehasonlítására, genetikai betegségeket okozó mutációk pontos természetének megállapítására, komplex betegségek hajlamosító géncsoportjainak azonosítására, egy adott malignitásban szereplő gén molekuláris szerkezetének vizsgálatára, egyazon sejt különböző génkifejeződési állapotának összehasonlítására, egyes mikrobiális fertőzések fertőző ágenseinek kimutatására, speciális DNS szakaszokhoz kötődő, a génműködés szabályozásában részt vevő fehérjék és azok DNS-kötő helyének megállapítására, hogy csak néhányat említsünk a lehetséges felhasználási területekből.

A chipek alkalmazásának egyik jelentős területe a fertőző mikroorganizmusok (baktériumok, vírusok, mikroszkopikus gombák) kimutatása. A DNS-chip technológia nemcsak az adott kórokozó azonosítását, de orvosi szempontból fontos jellegzetességeinek (pl. antimikrobiális szerekre való rezisztencia) gyors és érzékeny megállapítását is lehetővé teszi. Hatalmas jelentősége lesz a DNS-chip technikának szervátültetéseknél, a szervet

\* A DNS-chip technológiával foglalkozik kötetünkben *Dudits Dénes* tanulmánya is. —  
A szerk.

adó és kapó molekuláris genetikai azonosságainak megállapításában. Kiemelt szerepe lesz az igazságügyi orvostanban kriminalisztikai és apasági ügyek gyakorlatában.

Új típusú gyógyszermolekulák tervezésében, illetve a gyógyítás hatékonyságának elő-rejelzésében is felhasználhatóak DNS-chipek. Segítségükkel mód nyílik az egyes egvényekre jellemző gyógyszer metabolizmusban szerepet játszó gének polimorfikus formáinak meghatározására.

## Génterápia

A molekuláris genetikai eljárásoknak az orvosi megelőzés egyik sikertörténeténél, a *vakcinák* készítésénél is kiemelt szerep jut. Világszerte évente mintegy 3 millió halálesetet előznek meg vakcinálással. Új típusú vakcinák kerülhetnek bevezetésre a következő században. Az antibiotikumok alkalmazásával egyre több antibiotikum-rezisztens baktériumtörzs kialakulása újraélesztette a vakcinálás és a passzív immunizálás iránti érdeklődést. Az egyik legtöbb problémát okozó kórozó a staphylococcus törzsek különböző súlyosságú fertőzést okoznak, az egyszerű sebfertőzésektől a szepszisig vagy szívbelsőbélgyulladásig. Az új kutatási eredmények a staphylococcusoknak a szövetek extracelluláris hálózatahoz kötődést biztosító fehérjéjét rekombináns technológiával állítják elő és ezzel szemben alakítanak ki immunitást. Az olvasó néhány évtizeddel ezelőtt furcsának tartotta volna, hogy DNS-sel is lehet immunizálni. Ma már olyan genetikailag módosított növényeket (pl. banánt) állítanak elő, amelyekbe a harmadik világban a hasmenést okozó egyik leggyakoribb baktérium fehérjéjét meghatározó DNS szakaszt ültettek. A gyümölcsben jelen van a teljes baktérium ellen immunissá tevő fehérje, amely a gyümölcs elfogyasztása után fejti ki jótékony hatását. Génszintézeti úton módosított plazmid DNS-nek ún. génpuskával történő sejtekbe lövésével is sikerült immunizálást elérni. Ezeknek a „meztelen” DNS-ből álló génextpressziós kazettáknak a bevitelével a sejteket a bevitt gének olyan kicsiny produkáló gyáraivá alakítják, amelyek a plazmid által meghatározott antigént termelnek. Segítségükkel effektív citotoxikus T sejt válasz indukálható, amely olyan betegségek kivédésére alkalmas, ami ellen jelenleg még nincs hatásos immunizálás.

Ahogy a betegségek molekuláris biológiai okait megismerjük, úgy nyílik mód valódi oki gyógyításra, a *génterápiára*. Ez a kutatási terület érthetően a betegek és hozzátartozóik érdeklődésének középpontjába került. De a kutatások és klinikai kísérletek jelenlegi állapotában túlzó és felelőtlen lenne reményeket ébreszteni. A technológia lényege, hogy a hibás vagy hibásan működő gén helyett vigyük be az egészséges kópiát. Ez a viszonylag egyszerű séma azonban számos problémát hordoz. A legnagyobb ezek közül a hatékony génszintézeti út megtalálása. Ebben hatalmas verseny alakult ki világszerte, amelyben magyar kutatók is részt vesznek. A másik probléma a bevitt gén működésének biztosítása a megfelelő szövetekben és a megfelelő időben. Amíg ezeket az általános problémákat nem sikerül megoldani, addig sajnos csak kisszámú betegben és kísérleti jelleggel kerülhet sor erre, a jövőben kétségtelenül forradalmi eredményeket ígérő gyógyítási eljárásra.

Mint minden újszerű biológiai megközelítésnek, a molekuláris biológiai orvosi alkalmazásának is számos olyan *etikai* vonzata van, amelyre eddig nem gondoltunk. Ezért szükséges a problémák megbeszélése szakemberekkel, a társadalom tárgyyszerű tájékoztatása. Ugyanis csak kellően tájékozott társadalom képes szembenézni a lehetséges rizikóval és megfelelő szabályokat kidolgozni az emberközpontú alkalmazásokra. *Különösen fontos, hogy elkerüljük a technológiák szenzációhajhász tálalását és az emberek elrettentését ezektől a valóban ígéretes eredményektől.*

\*\*\*

A legtöbb eddig vizsgált mutató szerint hazánk lakosságának egészségi állapota siralmas helyzetet tükröz. Ennek megváltoztatása minden ésszerűen gondolkodó szakembernek (és politikusnak) elsőrendű feladata. Napjainkban ismét fellángolt a vita, hogy szükség van-e magyar tudományra és az milyen prioritások mentén dolgozzon. A fentiek alap

ján úgy gondolom, nyilvánvalóvá vált, hogy az egészségügyi szakemberek oktatásában, de a kutatómunkában is sokkal jelentősebb szerepet kell adni a molekuláris genetikának. Lehet, hogy a magyar kutatók hozzájárulása ehhez a területhez nemzetközi szinten csekély, de ha nem lesznek a modern technológiákat értő, ismerő és alkalmazni is tudó szakembereink, akkor a jövőben a magyar polgárok úgy fognak az új eredményekre rácsodálkozni, mint kisgyerek az üvegyöngyre, és az ország egészségügye menthetetlenül a harmadik világ szintjére süllyed.

*Somfai Béla*

## Etikai kérdések a genetikában

*A közelmúlt történelme ismételten bizonyította az emberi fejlődés rejtélyes sajátosságát: biztosabbá és ugyanakkor bizonytalanabbá is teszi jövőnket. Az atomfizikával együtt a genetikai ismeretek rohamos gyarapodása és a géntechnológia fejlődése is ezt bizonyítja. Ezek birtokában nemcsak a túlszaporodó emberiség élelmiszer-szükségletét biztosíthatjuk a következő évszázadban, hanem az élet további fejlődésének irányát is befolyásolhatjuk, eddig soha nem ismert hatékonysággal. Mindez megteremtette a végzetes tévedések vagy rossz szándékú visszaélések új lehetőségeit is. Nem véletlenül nevezték már a hetvenes években az akkor még csak kibontakozóban lévő genetikai forradalmat a „teremtés nyolcadik napjának”.<sup>1</sup> Ez a rohamos fejlődés, a magfizika forradalmához hasonlóan, újfent megelőzte annak erkölcsi és jogi értékelését. Ebben a tanulmányban az orvosetika és a zsidó-keresztény erkölcsi felfogás fényében vizsgálók meg néhány kérdést. A genetikai szűréssel és felméréssel kapcsolatos az összejt- és az embrionális-kutatás néhány fontos problémája és a klónozással problémák követik. A génterápia, valamint az eugénia egyelőre elméleti problémája alkotja az utolsó problémakört. Előre kell bocsátanom, hogy több kérdésben az erkölcsileg helyes álláspontnak csak a valószínűségét lehet megállapítani.*

**Bevezetésként** a genetika haladásának mértékével arányosan növekvő erkölcsi felelősség kérdését kell tisztáznunk. A tudományág képviselői között vannak olyanok, akiket aggodalommal tölt el az a történelmi tapasztalat, hogy a tudományos kutatásból származó ismereteket és hatalmat nem mindig használták az emberiség javára. Nemegetszer éppen az ellenkezője történt: ismételten beigazolódott, hogy nem lehet feltétel nélküli bizalmat kölcsönözni embertársainknak. Az evolúció célját sem lehet egyértelműen meghatározni. Az sem bizonyítható tehát, hogy a fejlődés szükségszerűen az emberiség javát szolgálja. Az élet megelőzte az ember megjelenését és valószínűleg hosszú ideig folytatódik az emberi élet megszűnte után is. Nem vagyunk képesek megállapítani, még kevésbé megtenni az emberiség jövőjének biztosításához szükséges lépéseket; gondoljunk csak a népességnövekedés vagy a környezetszennyezés megoldhatatlannak látszó problémáira. Jövőnk bizto-