

Magyar Tudomány

**GENOMIKA
A XXI. SZÁZAD ORVOSLÁSÁBAN**

Vendégszerkesztő: Gimes Júlia

Prosztatabetegségek

Hol teremnek az akadémikusok?

180 éves az MTA könyvtára

2006 • 3

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA FOLYÓIRATA. ALAPÍTÁS ÉVE: 1840

167. ÉVFOLYAM – 2006/3. SZÁM

Főszerkesztő:

CSÁNYI VILMOS

Vezető szerkesztő:

ELEK LÁSZLÓ

Olvasószerkesztő:

MAJOROS KLÁRA

Szerkesztőbizottság:

ÁDÁM GYÖRGY, BENCZE GYULA, CZELNAI RUDOLF, CSÁSZÁR ÁKOS, ENYEDI GYÖRGY,
KOVÁCS FERENC, KÖPECZI BÉLA, LUDASSY MÁRIA, NIEDERHAUSER EMIL,
SOLYMOSI FRIGYES, SPÁT ANDRÁS, SZENTES TAMÁS, VAMOS TIBOR

A lapot készítették:

CSAPÓ MÁRIA, GAZDAG KÁLMÁNNÉ, HALMOS TAMÁS, JÉKI LÁSZLÓ, MATSKÁSI ISTVÁN,
PERECZ LÁSZLÓ, SIPOS JÚLIA, SPERLÁGH SÁNDOR, SZABADOS LÁSZLÓ, F. TÓTH TIBOR

Lapterv, tipográfia:

MAKOVECZ BENJAMIN

Szerkesztőség:

1051 Budapest, Nádor utca 7. • Telefon/fax: 3179-524

matud@helka.iif.hu • www.matud.iif.hu

Kiadja az Akaprint Kft. • 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Tel.: 2067-975 • akaprint@akaprint.axelero.net

Előfizethető a FOK-TA Bt. címen (1134 Budapest, Gidófalvy L. u. 21.);
a Posta hírlapüzleteiben, az MP Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatóságánál (HELP) 1846 Budapest, Pf. 863,
valamint a folyóirat kiadójánál: Akaprint Kft. 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Előfizetési díj egy évre: 6048 Ft

Terjeszti a Magyar Posta és alternatív terjesztők

Kapható az ország igényes könyvesboltjaiban

Nyomdai munkák: Akaprint Kft. 26567

Felelős vezető: Freier László

Megjelent: 11,4 (A/5) ív terjedelemben

HU ISSN 0025 0325

TARTALOM

Genomika a XXI. század orvoslásában

Gimes Júlia: Bevezető	258
Venetianer Pál: Mi a farmakogenetika?	259
Füst György – Kramer Judit – Kiszél Petra – Blaskó Bernadette – Szalai Csaba – Guðmundur Jóhann Arason – Chack Yung Yu: A C4BQ0, egy génvariáns, amely jelentősen csökkenti az esélyt az egészséges öregkor megélésére	266
Oláh Edit: Molekuláris onkológia a rákgenomika első évtizedében	276
Kopper László: Molekuláris célpontok a daganatokban	286
Korányi László – Pánczél Pál: A cukorbetegség (diabetes mellitus) genetikája	295
Nagy Károly: Az AIDS genomikája: a HIV-fertőzés iránti fogékonyság genetikai háttere	305
Falus András – Buzás Edit – Petrányi Győző: Az immunogenomika alapjai és jövője – rendszerszemléletű biológia	313
Bán Zoltán – Papp Zoltán: Prenatális és preimplantációs diagnosztika	322

Tanulmány

Romics Imre: Prosztatabetegségek	330
Tigyi József: Hol teremnek az akadémikusok? – Az MTA tagjai számokban	344
Körmendy Kinga – Mázi Béla: A „G. Telekiek alapítványa” – 180 éves a Magyar Tudományos Akadémia Könyvtára	356

Vélemény, vita

Enyedi György: Alkalmazkodás a 21. század világához: az MTA szükséges megújulása	361
Vértes Attila: Néhány gondolat és javaslat a <i>Hogyan válasszunk akadémikust?</i> című, az MTA elnöksége által közzétett ajánlásokhoz	365

Tudós fórum

Jéki László: Tudománypolitikai fordulat Brüsszelben – Az Európai Unió már az alap kutatásokat is támogatja	367
---	-----

Megemlékezés

Klement Zoltán (<i>Kőműves Tamás</i>)	370
Kormányos József (<i>Bucsi Szabó Zsolt</i>)	372
Rózsa György (<i>Vámos Tibor</i>)	373

<i>Kitekintés (Jéki László – Gimes Júlia)</i>	374
---	-----

Könyvszemle (Sipos Júlia)

John Lukacs: A történelmi tudat avagy a múlt emlékezete (<i>Faragó Péter</i>)	378
Szentgyörgyi Zsuzsa: Egy közép-európai memórsors: Benedikt Ottó (<i>Vicsek Tamásné</i>)	383

Genomika a XXI. század orvoslásában

BEVEZETŐ

Gimes Júlia

újságíró, Magyar Rádió
gimes.julia@radio.hu

A betegségek okainak az örökletes anyag szintjén való felderítése, a veszélyeztetettek azonosítása, és ezzel a megelőzés lehetőségeinek bővítése, a betegségekért felelős genetikai hibák befolyásolására épülő gyógyítás, személyre szabott gyógyszerrendelés – egyebek között ezeket ígéri századunk tudománya, a genomika. Összeállításunkban megismerkedhetnek a gének sokaságát vizsgáló genomika gondolkodásmódjával, néhány konkrét orvosi célkitűzésével és eredményével. Venetianer Pál az ún. *farmakogenomikáról* ír: vajon milyen genetikai sajátságokkal magyarázható, hogy az egyes gyógyszerek nem mindenkiire egyformán hatnak? A mindössze néhány éve létező tudományterület megtekintheti annak lehetőségét, hogy egyszer majd senkit ne kezeljenek olyan gyógyszerrel, amely genetikai adottságai miatt számára nem lehet hatékony.

Füst György és munkatársai saját eredményeiket mutatják be: az általuk felfedezett „halálgén” hordozói jelenleg nemigen bízhatnak abban, hogy sokáig élnek.

Oláh Edit és Kopper László arról írnak, hogy a daganatokat génhibák okozzák, ezért

a rák valójában genetikai betegségnek tekinthető. Bemutatják, hogy ez a felismerés milyen szemléletváltozást, illetve milyen konkrét gyakorlati eredményeket hozott a daganatos kórképek kutatásában, gyógyításában.

Korányi László és Pánczél Pál egy másik népbetegség, a cukorbetegség genetikai hátterét elemzik, míg ha elolvassák Nagy Károly cikket, megtudhatják például, hogy milyen örökletes sajátságok tesznek valakit fogékonnyá az AIDS-fertőzésre, vagy épp ellenkezőleg, milyen genetikai konstelláció segíthet egy szervezetet a HIV legyőzésében.

Falus András munkatársaival bemutatja a védekezőrendszert vizsgáló immunológia és a genomika kapcsolatát, azt, hogy a gének „összhangzattana” hogyan segíthet az immunológia kérdéseinek megválaszolásában.

Összeállításunkat Bán Zoltán és Papp Zoltán írásával zárjuk: hogyan segíthet a genetika az örökletes betegségek magzati korban történő felismerésében, illetve még korábban. A beágyazódás előtti genetika lehetővé teszi, hogy ismert örökletes kórképekkel küszködő családokban ne jöhessen létre olyan terhesség, amelyből beteg gyermek születne.

MI A FARMAKOGENOMIKA?

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja, MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézet
venetianer@brc.hu

1975-ben a londoni Szent Mária kórház öt kutatója önkísérletet végzett a debriszokvin nevű új vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel. Mindegyikük 32 mg-ot vett be, de míg négy kutatonál semmilyen azonnali hatás nem mutatkozott, a laborvezető, Robert L. Smith hamarosan szédülni kezdett és elájult; vérnyomása hirtelen 70/50 Hgmm-re csökkent. A vizeletvizsgálat kimutatta, hogy míg a négy kolléga vizeletében megjelent a debriszokvin inaktív metabolitja, a 4-hidroxidebriszokvin, Smithnél ez az anyagcseretermék nem volt kimutatható. Az önkísérletet követően kilencvennégy orvostanhallgatónak és három család valamennyi tagjának adtak 10 mg debriszokvint, és a vizeletvizsgálat egyértelműen két csoportra osztotta a vizsgált személyeket, rossz és jó metabolizálóokra, nyilvánvalóvá téve, hogy a két csoport közti különbség genetikailag determinált (Smith, 1986).

Ez a kísérlet, noha látványosan és meggyőzően bizonyította, hogy gyógyszerhatás, gyógyszerérzékenység szempontjából jelentős genetikai különbségek léteznek ember és ember között, természetesen nem volt igazán új felfedezés, ilyen különbségek létét régen sejtették. Archibald Garrod, akit a tudománytörténet a „veleszületett anyagcserebetegségek” felfedezőjének tekint, már a huszadik század első felében így írt: „Minden aktív gyógyszer mérge, ha nagy adagban veszik be. Egyes egyedekben toxikus hatású olyan adag is, amely az emberek többsége számára ártalmatlan, míg mások kivételesen nagyfokú toleranciát mutatnak ugyanazon gyógyszerrel szemben” (Garrod, 1931).

A második világháborúban az amerikai katonák primakvint szedtek malária ellen. Ez a gyógyszer a fekete-amerikaiak 10 %-ánál súlyos hemolitikus krízist okozott, míg a fehér katonáknál ilyen komplikáció igen ritkán fordult elő. Alf Alving és munkatársai megállapították, hogy ezt az érzékenységet a glukóz-6-foszfát dehidrogenáz enzim működési hibája okozza (Carson et al., 1956). Ma már azt is tudjuk, hogy a gén, amelyik ezt az enzimet kódolja, az egyik legpolimorfikusabb emberi gén, több mint 135 mutánsát ismerjük, és a földön több mint 400 millió ember hordozza azt a variánszt, amely bizonyos gyógyszerek hatására hemolízist okoz.

Ezeket, és az irodalomban előforduló más hasonló adatokat először 1957-ben Arno Motulsky foglalta össze klasszikus *Drug Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics* című tanulmányában, és a megszülető új tudomány, a farmakogenetika első tankönyve 1962-ben jelent meg (Werner Kalow: *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs*).

Az első teljes genomszekvencia meghatározása (Fleischmann et al., 1995) óta használja a tudomány egyre szélesebb körben a *genomika* fogalmat, amely kezdi kiszorítani a *genetika* használatát szóösszetételeiben is. Noha alapjelentésben a két fogalom világosan elkülöníthető (az egyik az egyes génekkel, a másik a gének összességével, vagyis a genommal foglalkozik), összetételekben ez a különbségtétel nehézségeket okoz. Így manapság – ebben a cikkben is – többnyire farmakogenomikáról beszélünk, de senki

sem tudja pontosan megmondani, hogy ezt – a divaton kívül – mi különbözteti meg a farmakogenetikától.

A farmakogenetika (genomika) jelentőségének megértéséhez induljunk ki abból a közismert mindennapi tapasztalattól, hogy még a legjobb, legtöbbet használt gyógyszereink is hatástalannak bizonyulnak egyes betegeknek, és ártanak más betegeknek. Noha ez valóban mindennapos tapasztalat, a következő két táblázat adatai mégis megdöbbentőek.

Ezeket az egyedi különbségeket okozhatják a szer felvételében, a szövetek közti és sejten belüli eloszlásában, a célponttal való kölcsönhatásában, lebomlásában és kiválasztásában mutatkozó eltérések, és ezen eltérések mindegyikének lehet genetikai oka, meghatározottsága. A genetikai tényezők lehetnek (ritkán) tiszta mendeli öröklésmentet mutató monogénés allélikus különbségek, többnyire azonban multifaktoriálisak és kvantitatívak. A farmakogenetikai hatású genetikai polimorfizmusoknak olykor semmiféle más fenotipikus hatásuk nincs (azaz csak a kérdéses gyógyszer alkalmazása esetén észlelhetőek), más esetekben viszont a hatás pleiotrop, vagyis együtt jár más, fenotipikusan észlelhető különbségekkel vagy bizonyos betegségekre való hajlamban mutatkozó eltérésekkel.

A következőkben néhány konkrét példával szeretném illusztrálni az elmondottakat:

A CYP2D6 gén terméke egy fontos detoxifikáló enzim (citokrom p450), amely több mint száz ismert és fontos gyógyszer metabolizmusában (lebomlásában) játszik szerepet. A gén erősen polimorf, hetvenöt allélját ismerjük, és ezek közül tizenöt teljesen inaktív. Az afrikaiak és ázsiaiak 1-2 %-ánál és a fehérek (kaukázusiak) 6-8 %-ánál mindkét allél inaktív, ezek az egyének számos ismert kardiovaszkuláris gyógyszerre, antidepresszánsra és antipszichotikumra túlérzékenyek,

Fájdalom	80 %
Asztma	60 %
Depresszió	62 %
Cukorbetegség	57 %
Inkontinencia	40 %
Migrén	52 %
Csontritkulás	48 %
Skizofrénia	60 %

1. táblázat • Az adott tünetre, illetve kórképre alkalmazott, ma ismert legjobb gyógyszerek hatékonysága (Spear et al., 2002)

e drogoknak számukra toxikus hatása van (Meyer, 2004) (a korábban említett Robert L. Smithnél is ez okozta a debriszokvin-intoleranciát).

A tiopurin-metiltranszferáz enzimet kódoló gén inaktív allélja a felelős azért, hogy a rákellenes és immunszuppresszív gyógyszerként használt merkaptopurin és azatioprin egyes pácienseknél súlyos, életveszélyes neutropeniát (a fehérvérsejtszám drasztikus csökkenése) okoz (a kaukázusiak 0,3 %-a homozigóta erre az inaktív allélra, és mintegy 11 % heterozigóta) (Szumlanski et al., 1996).

Az N-acetiltranszferáz hiánya az antituberkulotikumként használt izoniacid alkalmazásánál okoz egyeseknél súlyos hepatotoxikus tüneteket (Vatsis et al., 1991).

Ha a DRD3 gén által kódolt dopamin receptorban a peptidlánc kilencedik pozíciójában szerin van, akkor a beteg nem reagál a

- A betegek 9-90 %-ánál nem hatnak a rendelt gyógyszerek
- A felírt gyógyszerek évi 2 millió esetben bizonyulnak károsnak
- Ennek következtében évi 100 ezer ember hal meg
- Ennek gazdasági kártétele évi 100 milliárd dollár

2. táblázat • Adatok a gyógyszeralkalmazás káiról (USA)

klozapin nevű antipszichotikus gyógyszerre, ha glicin van ugyanitt, akkor hat a klozapin (Goldstein et al., 2003).

Az ALOX5 gén kódolja az 5-lipoxigenáz enzimet. Ennek az enzimnek a gátlószereit alkalmazzák az asztma gyógyítására. E gén promoterében (azaz a gén működésének intenzitását megszabó részen) van egy öt példányban ismétlődő szakasz, egy úgynevezett VNTR (Variable Number Tandem Repeat). Az emberek egy részében e szakaszok száma ötnél több, és akik homozigóták erre az eltérésre, azoknál erősen csökkent a gén kifejeződése, és ilyenkor sokkal kevésbé hatnak ezek a gyógyszerek (Palmer et al., 2002).

Az Iressa nevű új gyógyszer fogadtatása sokáig ellentmondásos volt, mert a tüdőrák nem-kissejtes formájánál a páciensek egy kis részénél csodát művelt, a többségre viszont egyáltalán nem hatott. Ma már tudjuk, hogy az Iressa azokban az esetekben hat, ahol az EGFR (epidermális növekedési faktor-receptor) gén mutációja okozta a rákot (Marx, 2004).

Egy másik rákgyógyszernél, az emlőrák ellen használt Herceptinnél is kimutatható, hogy csak azokban az esetekben hatásos (sajnos ott sem mindig), ahol az ERBB2 gén által kódolt tirozin kináz receptor túltermelődik (Noble et al., 2004).

A példákat természetesen igen sokáig lehetne sorolni, hiszen a farmakogenetikai szempontból releváns empirikus adatok mennyisége exponenciálisan nő, és ma már szinte áttekinthetetlen. A következőkben azonban ehelyett két kérdést tekintenek át: 1. Mit jelent a farmakogenetika a gyógyszerkutatás számára. 2. Mit jelent a farmakogenetika a gyógyszerrendelés és alkalmazás számára. Természetesen ezek nem csak, sőt nem elsősorban tudományos kérdések, hiszen gazdasági, egészségpolitikai, társadalmi, etikai problémákat is felvetnek.

Ami az első kérdést illeti: a farmakogenetikai ismeretek természetesen segítik a gyógyszerkutatás és fejlesztés „hagyomá-

nyos” stratégiáit is. Tehát, például, ha egy ismert gyógyszer-célpontban gyakoriak a hatást kedvezőtlenül befolyásoló mutációk, akkor megkísérrelhető egy másik, homológ célpont, illetve arra ható vegyület keresése. Ha a gyógyszer metabolizmusát befolyásolja károsan valamely mutáció, akkor kereshető hasonló hatásmechanizmusú, de eltérő metabolizmusú vegyület. Így például az a tény, hogy CYP2D6 lokusznak igen gyakori a null-allélje, és hogy az e gén által meghatározott enzim olyan sok gyógyszer méregtelenítésében játszik szerepet, arra indítja a gyógyszergyárakat, hogy kerüljék a jövőben az olyan vegyületeket, amelyeket ez az enzim metabolizálna. Minden esetben, amikor a farmakogenetikai különbségek rávilágítanak a gyógyszer hatásmechanizmusának valamely új vonására, ezek az ismeretek segíthetik új, jobb vegyületek tervezését. Nem tartozik szorosan véve e cikk tárgyköréhez, de feltétlenül megemlítendő, hogy a teljes humán genom-szekvencia ismerete – függetlenül az egyedi eltérésektől – önmagában is hihetetlenül kitágította a gyógyszerkutatás perspektíváit, új potenciális gyógyszer-célpontok keresésének lehetőségeit.

Ezen „hagyományos” gyógyszerkutatási utak és eljárások mellett nyilvánvalóvá vált, hogy a farmakogenomika egészen új megközelítésmódokat is szükségessé tesz. Az NIH (az USA Nemzeti Egészségügyi Intézete) támogatásával a közelmúltban tizenkét úgynevezett PGRN-centrum létesült (PGRN – Pharmacogenetics Research Network), amelyek arra hivatottak, hogy integrálják a farmakológiai, genomikai, bioinformatikai és klinikai szakértelmet és kutatási programokat. Ez a tizenkét centrum egységes hálózatot képez, egyikük, a Stanford Egyetemen létesült központ, felel azért, hogy létrehozza és fenntartsa a *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base*-t, amelynek honlapján az eredmények hozzáférhetőek (Weinshilboum, 2004. <http://www.pharmgkb.org>)

Természetesen nemcsak ezek az integrált programok járulnak hozzá a farmakogenomika gyors továbbfejlődéséhez. Miután a *Humán Genom Program* (HGP) sikeresen befejeződött, azaz megismertük az „Ember” teljes genetikai információtartalmát (DNS-szekvenciáját), az erőforrások most az egyedi genetikai variabilitás feltérképezésére koncentrálódnak. Több nagy gyógyszergyár és számos közpénzből finanszírozott kutatóintézet közös programja az *SNP-konzorcium*. Mint ismeretes, az egyes emberek között átlagosan mintegy ezer nukleotidonként találunk különbséget (azaz két nem-rokon egyed DNS-szekvenciája átlagosan 3 millió ponton tér el egymástól). Ezek az eltérések lehetnek az illető egyénél frissen fellépő, teljesen egyedi mutációk is, de nagyobb részük valamikor régebben keletkezett, ezért nagyszámú embemél megtalálható. Az ilyen, legalább 1 % gyakorisággal előforduló (az 1 % természetesen önkényesen meghatározott konvenció) eltéréseket már nem egyedi mutációnak, hanem genetikai polimorfizmusnak tekintik, ezeket nevezik SNP-nek (Single Nucleotide Polymorphism). A nyilvánosan hozzáférhető adatbázisokban jelenleg már mintegy hétmillió SNP-t tartanak nyilván, és számuk rohamosan nő. Az SNP-k eloszlása az egyes emberekben azonban nem teljesen véletlenszerű. Ha az emberi evolúció során valamikor, valahol egy mutáció történt, akkor ez a továbbiakban többé-kevésbé együtt öröklődött az annak az egyének DNS-ében előforduló más SNP-kkel (többé a közeliakkal, kevésbé a távoliakkal). Ezért az egyedek jelentős részében az SNP-mintázat többé-kevésbé hasonló, ezeket a nagy részben hasonló mintázatokat nevezik haplotípusoknak. Az SNP-k rengetegében tehát nagyon megkönnyíti a tájékozódást a fontosabb haplotípusok megismerése, és azoknak a különböző emberi populációkban (rasszokban, etnikumokban) való előfordulási gyakoriságainak ismerete. Ezt a

célt szolgálja a nemrégén indult *HAPMAP* program. Ennek keretében 270 véletlenszerűen kiválasztott nem-rokon egyed DNS-ét vizsgálják meg, akik az emberiség három nagyrasszát képviselik (90 nigériai yoruba, 45 japán, 45 kínai és 90 észak-európai származású amerikai). A 270 személy DNS mintájából 600 ezer ismert polimorf hely szekvenciájának meghatározásával fogják a haplotípusokat összeállítani (The International HapMap Consortium, 2003).

Arra a kérdésre, hogy a farmakogenomika hogyan fogja ténylegesen befolyásolni a jövő új gyógyszereinek kifejlesztését, nem egyszerű a válasz. Van ugyan néhány általános tanulság, de a specifikusabb farmakogenomikai eredmények felhasználásával kapcsolatban különböző az egyes nagy gyógyszergyárak attitűdje, illetve stratégiája. Egyfelől, minden cég abban érdekelt, hogy új gyógyszerének minél nagyobb legyen a piaca, célközönsége, tehát idegenkedik attól, hogy olyan gyógyszert dobjon piacra, amelynek felhasználói köre eleve szűkített. Másfelől viszont esetleg nagyon jelentős költségsökkenéssel járhat a potenciális páciensek számának ilyen korlátozása. Gondoljuk meg, hogy a fejlesztési fázisba bekerülő gyógyszerjelöltek több mint 80 %-a kudarcot vall, nem lesz belőle gyógyszer. Egy sikeres gyógyszer teljes fejlesztési költsége ma átlagosan 800 millió dollár, e költségnek több mint a felét a klinikai kipróbálás viszi el, abból pedig egy jelentős rész a harmadik fázis, amelyben elbukik a jelölteknek körülbelül a fele. Ebből az következik, hogy ha a klinikai harmadik fázis sikerének vagy kudarcának előrejelzése mindössze 10 %-kal javulna, ez önmagában 100 millió dollár megtakarítást eredményezne. Ugyancsak jelentős megtakarítást jelenthetne, ha a kudarc a harmadik klinikai fázis helyett már az elsőben vagy a másodikban kidertülne. Nyilvánvalóan ilyen eredményeket számos esetben el lehetne érni, ha genetikai tesztek alapján már az

első vagy a második fázisban elkülönítenék a páciensek túlreagáló és nem-reagáló csoportjait, és a harmadik fázisban csak a kiválasztott szűkebb populációt vizsgálnák (Lesko – Woodcock, 2004).

Jelenleg – ismereteim szerint – nincs még olyan gyógyszer a piacon, amelynek fejlesztésénél ezt a stratégiát alkalmazták volna. Retrospektíve azonban belátható, hogy esetenként milyen előnyös lehetett volna. Jó példa a már említett Iressa, amelynek engedélyezését a nem-kissejtes tüdőrák gyógyítására (2003-ban) sokan erősen vitatták, mivel csak a pácienseknek nem egészen 10 %-ánál hatott. Az, hogy az FDA mégis engedélyezte, annak volt köszönhető, hogy ezeknél a betegeknél szinte drámaian eredményes volt. Azóta az is kiderült, hogy Japánban a sikerráta jóval nagyobb (26 %), és hogy az Iressa jól használható bizonyos adenokarcinómák gyógyításánál is. Minthogy ma már azt is tudjuk, hogy a siker egyértelműen az EGFR gén egy mutációjától függ (hét nem gyógyuló beteg egyikénél sem volt jelen ez a mutáció, kilenc gyógyuló beteg közül nyolcnál viszont megvolt) nyugodtan állítható, hogy a klinikai kipróbálási fázist jelentősen rövidítette volna és számos életet megmenthetett volna az e mutáció jelenlétére történő előzetes szűrés.

A farmakogenomika egy másik lehetséges stratégiáját illusztrálhatja a következő példa. Egy gyógyszergyár új súlycsökkentő készítményét (pontosabban: jelöltjét) nagyszámú önként jelentkező szedte, akiknek súlyváltozását a kísérleti periódusban regisztrálták. A vizsgált egyedek többségénél a súlyváltozás csekély volt, normális eloszlást mutatott, és az eloszlási görbe gyakorlatilag azonos volt a placebót szedő kontrollcsoportéval. 15 %-nál azonban szignifikáns, többkilós csökkenés mutatkozott, ennek a csoportnak a súlyeloszlási görbéje teljesen elkülönült a többségétől, egy második, jól definiált csúccsal (Roses, 2004). Ennek az

(egyelőre nem publikus) kísérleti eredménynek az üzenete világos. A kérdéses vegyület általános fogyókúrás szerként nyilván nem alkalmazható. Amennyiben azonban sikerül megtalálni a reagáló szubpopulációban azt a mutációt vagy haplotípust, amely őket elkülöníti a többségtől, akkor elképzelhető egy bizonyos, genetikai teszttel azonosítható embercsoport számára igen hatásos új gyógyszer kifejlesztése.

Ezen a ponton rátérhetünk a második felvetett kérdés megválaszolására: hogyan hat a farmakogenomika a gyógyszerrendelésre és alkalmazásra. A jelenlegi helyzetet illetően egyszerű a válasz: sehoggy. Jelenleg sehol a világon nincs kötelezően előírt vagy széleskörűen, rutinszerűen alkalmazott genetikai tesztvizsgálat egyetlen ismert gyógyszer alkalmazása előtt sem, még azokban az e cikk elején említett esetekben sem, ahol pontosan ismerjük a gyógyszerhatás szempontjából jelentős mutációt és annak szerepét. Ennek számos oka van. Elsősorban: noha a farmakogenomika alapértéke az, hogy a gyógyszerhatásban észlelt egyedi különbség oka nagyrészt genetikai, nyilvánvalóan ez a genetikai determináció nem teljes, a gyógyszerhatás különbségeit befolyásolhatja a páciens neme, kora, testsúlya, életmódja, más betegségei, más szedett gyógyszerek stb. Más szavakkal: a gyógyszerhatásban mutatkozó fenotipikus különbség sohasem korrelál 100 %-ban valamely genotípussal. Ez azt jelenti, hogy például ha merkaptopurin-kezelés rendelése előtt genetikai teszt segítségével meggyőződik az orvos arról, hogy a páciens rendelkezik tiopurin-metiltransferáz enzimaktivitással (azaz nem homozigóta a TPMT*3A null-allélre), akkor is szükséges a kezelés során állandóan ellenőrizni a vérképet, hogy a kezelés következtében nem lép-e fel az életveszélyes neutropenia (a fehérvérsejtszám radikális csökkenése). Ezért lehet kérdéses, hogy érdekes-e a teszt előzetes elvégzése. Az is prob-

lémát jelent, hogy számos, egyértelműen farmakogenomikai jelentőségű mutáció esetében még nem áll rendelkezésre kereskedelmileg hozzáférhető teszt, vagy a teszt költségei – az alkalmazásával elérhető előnyhöz viszonyítva – megengedhetetlenül magasak. A farmakogenomikai tesztelés elterjedésének az is komoly akadálya, hogy a gyakorló orvosok, egészségpolitikusok és egészségügyi középkezderek túlnyomó többségének képzettsége nem elegendő a tesztek adekvát alkalmazásához és értelmezéséhez. Ez természetesen nemcsak nálunk van így, hanem a legfejlettebb, leggazdagabb országokban, így az USA-ban is. Az átlagos orvosnak bizony fogalma sincs arról, hogy mi az az SNP, a haplotípus vagy a VNTR. Problémát jelent a páciensek tájékoztatatlansága és felkészületlensége is. Meglehetősen nyilvánvaló, hogy ha a beteg ismerősei körében értesült egy divatos gyógyszer kiváló hatékonyságáról, akkor nehezen tudja elfogadni, hogy az orvos a gyógyszer felírását egy teszt elvégzésétől teszi függővé, s annak eredménye alapján esetleg megtagadja azt.

Az előbbieken elmondottak ellenére nyilvánvaló, hogy már ma is van tere bizonyos genetikai tesztek elvégzésének gyógyszeralkalmazás előtt, ezt a gyakorlatot olykor alkalmazkazzák, és előbb-utóbb valószínűleg általánossá válhat egyes ma is forgalmazott készítmények esetében. Különösen áll ez a két említett rákgyógyszerre, a Herceptinre és az Iressára, ahol a kúra igen magas költsége és a várható eredményben mutakozó drámai eltérés feltétlenül indokolhatja az előzetes genetikai tesztelést. És ezt az USA-ban már olykor valóban alkalmazzák. A bostoni Dana-Farber Rákkutató Intézet és a Massachusetts-i Általános Kórház kutatói már kidolgozták és szabadalmaztatták a kérdéses EGFR-mutációt kimutató tesztet, de természetesen képtelenek volnának minden beteget tesztelni (az USA-ban évente 140 ezer nem-kissejtes tüdőrákot diagnosztizálnak).

Most folynak a tárgyalások több céggel a kereskedelmileg hozzáférhető teszt előállításáról. Elképzelhető, hogy a nem is távoli jövőben ilyen típusú gyógyszereket már egy genetikai tesztikkel együtt fognak forgalmazni, és a szabályozó szerv (például az FDA) elő fogja írni a teszt kötelező alkalmazását. Az FDA 2003-ban már adott ki egy (nem kötelező) irányelvrendszert a farmakogenomikáról.

A farmakogenomika gyakorlati alkalmazásának távolabbi jövőjét döntően minden bizonnyal két tényező fogja meghatározni. Az egyik: hogy a nagy gyógyszercégek jövőbeni kutatási-fejlesztési programjaikban mennyire lesznek készek alkalmazni a farmakogenomikát, hogy meg fognak-e jeleni, és ha igen, mikor, olyan új gyógyszerek, amelyekre vonatkozóan már az engedélyezéskor meghatározzák a potenciális felhasználóknak egy genetikailag meghatározott szűkebb körét. Az is elképzelhető, hogy az új gyógyszerek egyszerre több változatát hozzák forgalomba, mindegyik változatot egy-egy pontosan definiált szubpopuláció számára. Erre vonatkozóan a szakirodalom becslései elég különbözőek. Az gyakorlatilag biztosra vehető, hogy ez a fordulat a nem is olyan távoli jövőben be fog következni, mértékére és jelentőségére vonatkozóan már eltérnek a vélemények. Az is valószínűnek látszik, hogy a már forgalomban lévő gyógyszerek felhasználásában nem lesz komoly változás, a cégek ugyanis nem érdekeltek abban, hogy már engedélyezett készítményeik piacát saját maguk szűkítsék, még akkor sem, ha ezáltal az alkalmazás hatékonysága javulna.

A másik tényező: hogy a technikai haladás mennyire fogja olcsóbbá és gyorsabbá tenni a genetikai tesztek elvégzését. Ez a haladás eddig drámai volt. A *Humán Genom Program* a teljes emberi DNS-szekvenciát tizenöt év alatt határozta meg, háttommilliárd dollár költséggel. Ma, a teljes átlagos (szakzsargonban: vad-típusú) szekvencia

ismeretében és a jelenlegi technikával, egy egyed teljes DNS-szekvenciáját már néhány hónap alatt meg lehetne határozni „mindösze” ötvenezer dollárért. A HGP vezetőinek jelenlegi célja az, hogy e költséget leszorítsák ezer dollárra (a cél elérését tíz éven belül remélik). Természetesen az összes farmakogenomikailag releváns információ megszerzéséhez nem lesz szükség a teljes szekvenciára, így az egyén teljes „farmakogenomikai profilja” elkészítésének költsége minden bizonnyal ennél jóval alacsonyabb is lehet. Ebben az esetben valóban remélhetjük, hogy egy-két évtized múlva minden

gyógyszerrendelés előtt az orvos megtekinti a páciens genomképét, s ennek figyelembe vételével írja meg a receptet. William Osler 1892-ben mondta: „... ha az emberek nem különböznenek annyira egymástól, akkor az orvoslás tudomány lehetne és nem művészet, mint ma.” Bár nem biztos, hogy ennek mindenki örülni fog, lehet, hogy a jövőben valóban inkább tudománnyá válik majd az orvosi gyakorlat.

Kulcsszavak: *farmakogenetika, genetikai polimorfizmus, SNP, HAPMAP, gyógyszerhatás*

IRODALOM

- Carson, P. E. – Flanagan, C. L. – Ickes, C. E. – Alving, A. S. (1956): Enzymatic Deficiency in Primaquine-Sensitive Erythrocytes. *Science*. **124**, 484–485.
- Garrod, Archibald E. (1931): *The Inborn Factors of Disease*. Oxford University Press, London
- Fleischmann, Robert D. et al. (1995) Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus Influenzae* Rd. *Science*. **269**, 496–512.
- Goldstein, David B. – Tate, S. K. – Sisodiya, S. M. (2003): Pharmacogenetics Goes Genomic. *Nature Reviews Genetics*. **4**, 937–947.
- Kalow, Werner (1962): *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs*. W. B. Saunders & Co., Philadelphia, USA
- Lesko, Larry J. – Woodcock, Janet (2004): Translation of Pharmacogenomics and Pharmacogenetics: A Regulatory Perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**, 763–769.
- Marx, Jean (2004): Why a New Cancer Drug Works Well, in Some Patients? *Science*. **304**, 658–659.
- Meyer, Urs A. (2004): Pharmacogenetics – Five Decades of Therapeutic Lessons from Genetic Diversity. *Nature Reviews Genetics*. **5**, 669–676.
- Motulsky, Amo (1957): Drug Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics. *The Journal of the American Medical Association*. **165**, 835–837.
- Noble, Martin E. – Endicott, J. A. – Johnson, L. N. (2004): Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. *Science*. **303**, 1800–1805.
- Palmer, Lyle J. – Silverman, E. S. – Weiss, S. T. – Drazen, J. M. (2002): Pharmacogenetics of Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **165**, 861–866.
- Roses, Allen D. (2004): Pharmacogenetics and Drug Development: The Path to Safer and More Effective Drugs. *Nature Reviews Genetics*. **5**, 645–656.
- Smith, Robert L. (1986): Introduction: Human Genetic Variations in Oxidative Drug Metabolism. *Xenobiotica*. **16**, 361–365.
- Spear, B. Brian – Heath-Chiozzi, M. – Huff, J. (2002): Clinical Application of Pharmacogenetics. *A Trends Guide to Genetic Variation and Genomic Medicine*. S43–S47.
- Szumilanski, Carol et al. (1996) Thiopurine Methyltransferase Pharmacogenetics: Human Gene Cloning and Characterization of a Common Polymorphism. *DNA Cell Biology*. **15**, 17–30.
- The International Hapmap Consortium (2003): The International Hapmap Project. *Nature*. **426**, 789–95
- Vatsis, Kostas P. – Martel, K. J. – Weber, W. W. (1991): Diverse Point Mutations in the Human Gene for Polymorphic N-Acetyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*. **88**, 6333–37. http://www.pnas.org/cgi/reprint/88/14/6333?max-toshow=&HITS=10&hits=10&RE-SULT-FORMAT=&fulltext=Vatsis&searchid=11377-65224-138_2531&FIRSTINDEX=0&jour-nalcode=pnas
- Weinshilboum, Richard – Wang, Liewei (2004): Pharmacogenomics: Bench to Bedside. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**, 739–748.

A C4BQ0, EGY GÉNVARIÁNS, AMELY JELENTŐSEN CSÖKKENTI AZ ESÉLYT AZ EGÉSZSÉGES ÖREGKOR MEGÉLÉSÉRE

Füst György

az orvostudomány doktora, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem ÁOK III. Sz. Belgyógyászati Klinika
fustge@kut.sote.hu

Kramer Judit

PhD, laborvezető
Jahn Ferenc Kórház Központi Laboratórium

Kiszel Petra

PhD-hallgató, Semmelweis Egyetem
ÁOK III. Sz. Belgyógyászati Klinika

Blaskó Bernadette

PhD, post. doc., Semmelweis Egyetem
ÁOK III. Sz. Belgyógyászati Klinika

Szalai Csaba

az MTA doktora, laborvezető
Semmelweis Egyetem Központi Genetikai Lab.

Guðmundur Jóhann Arason

PhD, assistant professor
Department of Immunology,
Institute for Medical Laboratory Sciences,
Landspítali University Hospital, Reykjavík, Izland,

Chack Yung Yu

D. Phil., laborvez., Center for Molecular and Human
Genetics, Columbus Children's Research Institute
and College of Medicine and Public Health,
The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Bevezetés

Az emberiség egyik érthető törekvése az, hogy megfejtse a hosszú élet titkát: megjósolhassa, kinek van arra esélye, hogy megérje a kilencvenedik vagy századik születésnapját. Jól tudjuk, ebben lényeges szerepet játszik az életmód: bizonyos káros szokások (dohányzás, mértéktelen ivás, egészségtelen táplálkozás) kerülése meghosszabbíthatja a várható élettartamot. Azonban ősi népi bölcsesség az, hogy hosszabb életre számíthatnak azok, akiknek szülei és nagyszülei is sokáig éltek, mint azok, akiknek felmenői korán meghaltak. A tudomány górcső alá vette és igazolta ezt a bölcsességet. Különböző nyugat-európai és amerikai populációkat vizsgálva bizonyítani lehetett, hogy azon emberek utódainak, akik igen hosszú életet

éltek meg, kétszer-négyszer nagyobb az esélyük arra, hogy maguk is sokáig éljenek, mint azoknak, akiknek szülei hatvanas-hetvenes éveikben haltak meg (Reed et al., 2003). A legegzezaktabb módja az ilyen vizsgálatnak az, hogy egy- és kétpetéjű ikrek csoportjait hasonlítják össze. A vizsgálatba lehetőség szerint egy-egy korosztály minden ikerpárját bevonják, és megvizsgálják, hogy van-e összefüggés az ikerpárok tagjainak élettartama között. Találtak ilyen összefüggést, és például a Dániában végzett számítások alapján kiderült, hogy kb. 25 %-ban határozzák meg a veleszületett, genetikailag determinált faktorok azt, hogy ki mennyi ideig fog élni (Herskind et al., 1996). Igen sok olyan vizsgálatot végeztek az elmúlt évtizedekben, amelyekben bizonyos génvariánsok (allélek) előfordulási gyakoriságát hasonlították össze

középkorú, illetve extrém hosszú életkort megért (legalább kilencven- vagy százéves) emberekben. A legutóbbi néhány évtől eltekintve, amikor a vizsgálatok fegyvertárába bevonták a legmodernebb eljárásokat (a teljes humán genom „végigpásztázása”), egyetlen génről sikerült egyértelműen bizonyítani, hogy meghatározásával az extrém hosszú életkor előre jelezhető (Rea et al., 2001). Ez a zsíranszagcserét szabályozó egyik legfontosabb gén, az ún. apolipoprotein E gén. A génnek három gyakori variánsa (ε2, ε3 és ε4) létezik. Sok kaukázusi, sőt ázsiai népcsoportban végzett vizsgálat egybehangzóan igazolta: az ε2 variáns hordozóinak lényegesen nagyobb, míg az ε4 variáns hordozóinak lényegesen kisebb az esélyük arra, hogy hosszú életűek legyenek, mint azoknak, akik csak a leggyakrabban előforduló ε3 variánst hordozzák. A különbség fő oka, hogy az ε4 variáns hordozóiban gyakrabban észlelhetők a zsíranszagcsere rendellenességei. A legutóbbi évek vizsgálataiból azonban világossá vált, hogy az igen hosszú élettartam genetikai meghatározói között az apolipoprotein E gén csak az egyik a legalább ugyanolyan fontos vagy még lényegesebb gének között. Amerikai kutatók a teljes emberi génkészlet végigpásztázásával összehasonlították több mint háromszáz 98 éves vagy annál idősebb ember génjeit ötven éven aluli kontrollkéval. Egy, a 4. kromoszómán kódolt régióban találtak különbséget, és legújabbban azt is igazolták, hogy ez a génvariáns, amely 3,65-szörösére emeli az extrém hosszú élet valószínűségét, az apolipoprotein E-hez hasonlóan szintén a lipoproteinek anyagcseréjében játszik kulcsszerepet.

Valószínűleg egészen más mechanizmus útján fejt ki hatását az olasz kutatók által 2003-ban leírt, human sirtuin 3-nak nevezett gén, amelynek az egyik variánsát hordozó férfiak sokkal hosszabb, míg a másik variánsát hordozó férfiak sokkal rövidebb élettartamra számíthatnak. Ez a gén egy igen fontos sejt-

alkatrész, a mitokondrium egyik fehérjét kódolja, és hibás működése az állatkísérletek szerint a sejtek életfunkcióit rontja le.

Ez csupán a kezdet, hiszen az igen hosszú életű emberek és a fiatalabb populáció génállományának összehasonlítása gőzerővel indult meg a legutóbbi évek során. Az EU által szponzorált *Genetics of Human Ageing* (GEHA) vizsgálat (Skytthe et al., 2003) során 2800 több mint kilencvenéves ikerpár és hasonló számú fiatalabb kontroll génállományát hasonlítják majd össze, és hasonló vizsgálatokat terveznek Kínában is. Így joggal remélhető, hogy kb. 2010-re felderítjük az igen hosszú élet öröklésének a titkát. Ez a már említett 25 %-on (amelyben a genetikai tényezők szerepet játszanak az öröklődésben) felül is eredményekkel kecsegtet, mert elsősorban az öröklött és a környezeti tényezők kölcsönhatása határozza meg, hogy ki számíthat arra: megéri 90. vagy 100. születésnapját.

Ezek a vizsgálatok azonban háttérbe szorították egy másik fontos kérdés tanulmányozását, azt, hogy vannak-e olyan genetikai tényezők, amelyek a középkorúak korai, idő előtti (angolul: *premature*) halálzásáért felelősek. Természetesen igen sokan tanulmányozták, és a legmodernebb módszerekkel tanulmányozzák ma is az egyes, a középkorúak halálzásáért felelős betegségekre hajlamosító géneket.

Az a kérdés azonban, hogy *van-e olyan génvariáns, amelynek hordozóinak sokkal kisebb vagy nagyobb az esélyük arra, hogy egészségesen érvék meg hatvanadik vagy hetvenedik születésnapjukat*, még megválaszolásra vár. Jelen dolgozatban azokat a másfél évtizedes kutatómunka során nyert eredményeinket szeretnénk bemutatni, amelyek erre a kérdésre kínálnak választ. Megtaláltunk egy, a 6. kromoszóma rövid karján kódolt gént, amelynek egyik variánsának hordozói az egészséges hatvanévesnél idősebb populációban háromszor ritkábban

fordulnak elő, mint a negyvenöt éven aluli felnőtt kontrollokban, tehát a génavariáns hordozóinak lényegesen kisebb az esélyük arra, hogy egészségesen éljék túl középkorú éveiket, mint a nem hordozóknak. A továbbiakban ezeket a vizsgálatokat és az eredmények lehetséges magyarázatait írjuk le.

A C4 komplement fehérjét kódoló két gén (C4A és C4B) helye a 6. kromoszóma rövid karján, az ún. centrális MHC régió belüli.

A C4BQ0 génavariáns definíciója.

A 6. kromoszóma rövid karján találjuk az emberi genomnak az immunrendszer funkciója szempontjából talán legfontosabb részét, az ún. MHC-t (major histocompatibility complex). Az MHC-ben kódolt gének legnagyobb csoportjának, amelyeket emberben HLA-nak (human leukocyte antigen) nevezünk, a transzplantáció szempontjából van kiemelt jelentősége. Ha ugyanis egyik emberből másikba szövetet vagy szervet ültetnek át, akkor ezek között az antigének közötti egyezés mértéke határozza meg a transzplantáció sikerét. Minél nagyobb az egyezés, annál valószínűbb, hogy a recipiens szervezet nem löki magából ki a donorból származó szövetet vagy szövetet.

Az MHC három nagy régióra tagozódik, az MHC II régióra (HLA II. osztály), az MHC III vagy centrális régióra és az MHC I régióra (HLA I. osztály). A transzplantáció előtti vizsgálatnál a HLA I és II osztály génei által kódolt génavariánsokat is meghatározzák, ma már legnagyobb részt molekuláris biológiai (DNS) technológiával. Az MHC II régió ezen kívül olyan géneket is tartalmaz, amelyek egyes variánsai a külső antigének (pl. mikroorganizmusok vagy oltóanyagok) elleni erős vagy gyenge immunválasszal kapcsolatosak.

Az MHC centrális régió az I és II régióval ellentétben mai tudásunk szerint nem lényeges a transzplantáció szempontjából. E régióban elsősorban olyan fehérjék vannak

kódolva, amelyek a szervezet gyulladáshoz való válaszában játszanak szerepet. Ilyenek az immunrendszer sejtjei által termelt ún. citokinek és a szervezet egyik legösszebb védekezőrendszerének, a komplementrendszernek a fehérjéi. (A komplementrendszer a vérplazmában található fehérjékből áll, amelyek egymást meghatározott sorrendben, általában enzimatis reakciók [fehérjeaktiválás] révén aktiválják. A komplementrendszer veleszületett vagy szerzett zavarai elsősorban a szervezet bakteriális fertőzések elleni védekezőképességét rontják le. A vérplazmában húsz különböző, a komplementrendszerhez tartozó fehérjét különböztetünk meg. Ezek egyike a C4, a komplementrendszer negyedik komponense. A C4 speciális tulajdonsága, hogy két gén kódolja, amelyeket C4A-nak és C4B-nek nevezünk. A két gén által kódolt C4 fehérje legtöbb tulajdonságában azonos, de lényeges különbségek is vannak közöttük, bár csak négy aminosavban térnek el egymástól (Chung et al., 2002).

A C4A és a C4B gének a centrális MHC régióban találhatók ún. RCCX modulban vannak kódolva

Azért nevezzük az emberi genomnak ezt a rövid szakaszt modulnak, mert a szakasz különböző számban (leggyakrabban 2, nem ritkán 1 vagy 3, igen ritkán 4) fordulhat elő, és a modulok (akárhány példányban is vannak jelen) a C4 géneken kívül még három egyéb és egészen különböző funkciójú fehérjét kódoló gént is tartalmaznak. Ide tartoznak a szervezet szteroid anyagcseréjében, a stressz elleni adaptációs válaszban kulcsszerepet játszó 21-hydroxiláz génei. E gének a C4-hez hasonlóan szintén van A és B változatuk, de csak a B változat kódol fehérjét, az A nem, ez ún. pseudogén (álgén). Az RCCX modul másik két génje a tenascin és az RP, ezek a sejtanyagcserében játszanak szerepet.

A moduláris szerkezetnek megfelelően a C4 gének száma és ezen belül a C4A és C4B gének száma változhat. Ha monomoduláris

a szerkezet, akkor egyetlen C4 gén van jelen, amely C4A vagy C4B lehet. Bimoduláris RCCX két C4 génnel jár, leggyakoribb, hogy ezek egyike C4A, a másik C4B, de lehet mindkettő C4A vagy C4B is. Végül, a trimoduláris RCCX-ben két C4A és egy C4B, vagy két C4B és egy C4A gén lehet jelen (három egyforma gént eddig még nem találtak). (Chung et al., 2002)

Mint már említettük, munkacsoportunk megfigyelései az ún. C4B*Q0 génvariánsra vonatkoznak. Ez a variáns mai tudásunk szerint azt jelenti, hogy az illető egyén genomjában több C4A, mint C4B gén van jelen. Számoljuk ki most együtt (*1. táblázat*), hogyan jöhet ez létre, nem felejtve, hogy génjeink párban fordulnak elő, melyek egyikét anyánktól, a másikat viszont apánktól örököltük.

Mivel ezek egymástól függetlenek, az RCCX modulok száma a két DNS-szálon nagyon különböző lehet. Elméletileg, mint ezt a táblázat mutatja, huszonkétféle variáció fordulhat elő. Ezek közül a vastag betűvel szedett kilencféle variáció felelhet meg a C4BQ0 génvariánsnak, amelyek közül hatfelét meg is találtunk az általunk vizsgált minták között. Mivel a génszám-meghatározás nagyon bonyolult, és megbízható módszert (Blanchong, 2000) csak 2000-ben dolgozott ki e cikk szerzői egyikének (Chack Yung Yu) munkacsoportja, a kutatók többsége még ma is az ún. fenotípezálást használja. Ekkor a vizsgálandó enzimekkel előkezelt plazma-mintát elektromos térben megfuttatjuk, és előhívjuk C4 ellenes antitesttel. Csíkokat lá-

Modulszám apai/anyai vagy anyai/apai	C4A génszám	C4B génszám	C4A génszám/C4B génszám arány		
			C4A=C4B (egyensúly)	C4A<C4B (C4AQ0)	C4B<C4A (C4BQ0)
1/1	1	1	+	-	-
1/1	2	0	-	-	++
1/1	0	2	-	++	-
1/2	3	0	-	-	++
1/2	0	3	-	++	-
1/2	2	1	-	-	+
1/2	1	2	-	+	-
1/3	3	1	-	-	+
1/3	1	3	-	+	-
1/3	2	2	+	-	-
2/2	4	0	-	-	++
2/2	0	4	-	++	-
2/2	3	1	-	-	+
2/2	1	3	-	+	-
2/2	2	2	+	-	-
2/3	4	1	-	-	+
2/3	1	4	-	+	-
2/3	3	2	-	-	+
2/3	2	3	-	+	-
3/3	4	2	-	-	+
3/3	2	4	-	+	-
3/3	3	3	+	-	-

1. táblázat • A C4A és C4B gének lehetséges száma az emberi genomon belül

tunk két (C4A és C4B) régióban, és szemmel vagy géppel összehasonlítjuk a két régióban elhelyezkedő csíkok vastagságát. Ha nincs a C4 régióban csík, de a C4A régióban van, akkor ez a homozigóta C4BQ0-nak felel meg. Ha viszont mindkét régióban látunk csíkot, de a C4A régióban található vastagabb, mint a C4B régióban lévő, akkor heterozigóta C4BQ0-ról beszélünk. Így végeztük mi is valamennyi e cikkben szereplő vizsgálatot. Tudjuk azonban, hogy éppen a C4BQ0 esetében a fenotipizálás nagyon megbízható: hetvenhét olyan minta esetében, amelyet a fenotipizálás alapján C4BQ0-nak minősítettünk, a párhuzamosan végzett genotipizálás során kettő kivételével mindegyikben azt találtuk, hogy a C4A gének száma nagyobb, mint a C4B géneké. 2005-ben kidolgoztunk két olyan módszert, amelyekkel a C4A és a C4B gének száma sok mintán is aránylag gyorsan és megbízhatóan meghatározható.

*Az alapmegfigyelés (1990): a C4B*Q0 allél hordozói sokkal kisebb gyakorisággal találhatók meg az egészséges öregek, mint az egészséges fiatalok között.*

Munkacsoportunk, amely ekkor még csak hazai kutatókból és klinikusokból állt, másfél évtizede vezette be a C4 fenotipizálási eljárást. A módszert Kramer Judit Georges Hauptmann strasbourgi laboratóriumában sajátította el. Mivel ekkor már igen sok adat támasztotta alá, hogy a komplementrendszer nagy szerepet játszik a különböző kóros folyamatokban, lényegesnek látszott a C4 gének különböző változatai és az egyes betegségek közötti kapcsolat tanulmányozása. Ekkor határoztuk el, hogy összehasonlítjuk a C4 génvariánsok előfordulási gyakoriságát az egészséges, különböző korú férfiak és nők körében. Számunkra is váratlan volt az a különbség, amelyet az egészséges fiatal és idős egyének között találtunk. Előzetes eredményeinket 1989-ben, a végleges, 252 fiatal (18–45 éves) és közel 500 idős (>60 éves) egyénben kapott

eredményeket 1991-ben közöltük (Kramer, 1991), mindkettőt nemzetközi folyóiratban. Azóta elvégeztük a 45–60 év közötti egészséges egyének C4 fenotipizálását is. Lényeges életkori különbséget csak a C4B génben, és ennek is csak a C4BQ0 variánsának esetében találtunk. E génvariáns gyakorisága a fiatal csoportban mért 16 %-ról az egészséges hatvan éven felüliekben 5,4 %-ra csökkent. A középkorúakban köztes értéket találtunk. A fiatal korcsoportban talált 16 %-os gyakoriság megfelel azoknak az értékeknek, amelyet más, a kaukázusi népcsoportba tartozó populációkban mértek. (Egészséges idős egyénekben addig még senki sem határozta meg a C4 génvariánsok gyakoriságát.) Hangsúlyozni kell, hogy a vizsgálatban szereplő idős egyének is egészségesek voltak, kiválasztásuk amelyet a jelenleg Kanadában dolgozó Fülöp Tamás végzett – a szigorú SENIEUR Protocol szerint történt. Ennek a protokollnak a követelményeit csak a valóban egészséges idősök tudják teljesíteni.

Még érdekesebb eredményeket kaptunk, amikor a férfiakat és a nőket külön-külön értékeltük. A férfiak esetében igen nagyfokú volt a C4BQ0 variáns gyakoriságának életkori csökkenése: a 45 éven aluliakban talált 17,6 %-ról 3,4 %-ra, tehát egyötödére csökkent a C4BQ0 variáns hordozóinak aránya, míg a nők esetében sokkal kisebb volt a különbség.

*Az első magyarázat (1991): a C4B*Q0 génvariáns hordozói kiszelektálódnak az egészséges idős egyének csoportjából, mert hajlamosabbak a középkorúakat megtizedelő megbetegedésekre*

Azt a tényt, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozóinak arányszáma drámaian csökkent az egészséges idős emberek csoportjában, csak úgy lehet magyarázni, hogy a hordozók fokozatosan kiszelektálódnak az egészséges népességből. Ez vagy azért következik be, mert meg sem éltek hatvanadik születésnapjukat, vagy ha életben vannak is, már nem

egészségesek, nem elégítik ki a SENIEUR Protocol szigorú kritériumait, és így nem kerülhetnek be az egészséges idősök csoportjába. A szelektáló tényező tehát egy vagy több betegség lehet. Olyan betegség vagy betegségek, amelyek jelentős mértékben felelőssé tehetőek a középkorú egyének korai halálzásáért, amelyek gyakrabban fordulnak elő férfiakban, mint nőkben, és amelynek túlélői sem tekinthetők tovább egészségesnek. Legjobban a középkorúak halálzásában igen jelentős szerepet játszó miokardiális infarktus felel meg a hámas követelménynek, mivel férfiakban gyakoribb, mint nőkben, és egy olyan egyént, akinek már volt miokardiális infarktus (bár teljes életet élhet), nem tekintjük többé a fenti szigorú kritériumok szerint egészségesnek.

Tehát feltételezésünk szerint a C4BQ0 génvariáns hordozóinak sokkal nagyobb az esélyük arra, hogy miokardiális infarktust kapjanak, mint a nem hordozóknak. Ha ez a feltételezés igaz, akkor azonos korú és nemű egészséges egyének és miokardiális infarktusban szenvedők összehasonlításakor nagyobb százalékban kell találnunk C4BQ0 génvariáns-hordozókat a betegek, mint a kontrollok között. A következő, tizenkét éve a *British Medical Journal* folyóiratban közzétett vizsgálatunkban (Kramer et al., 1994) ezt a feltételezést ellenőriztük.

Az első hazai megerősítő vizsgálat (1993): a C4BQ0 génvariáns hordozói halmozottan fordulnak elő miokardiális infarktusos betegekben, a hordozók halálzási aránya is sokkal magasabb, mint a nem hordozóké

Összehasonlítottuk a C4BQ0 génvariáns hordozóinak gyakoriságát hatvanhárom olyan, 61-80 éves férfi betegben, akiket miokardiális infarktus miatt kórházi kezelésre vettek fel, és akiknél a kórházban ezt a diagnózist meg is erősítették. Kontrollként 133 azonos korú (61-80 éves) egészséges férfi szolgált. A betegek közül huszonnégy (38%), míg az egész-

séges kontrollok közül csak tíz (8 %) bizonyult C4BQ0 hordozónak. A különbség igen erősen szignifikáns ($p < 0,0001$) volt.

Ezután megvizsgáltuk, hogy a C4BQ0 hordozás befolyásolja-e a betegek rövid távú (a kórházban töltött idő alatt bekövetkező) halálzását (Kramer et al., 1994). Drámai különbségeket észleltünk az egyes csoportok között. Hat beteg örökölte mindkét szülőjétől a C4BQ0 génvariáns, közülük három meghalt. Nyolc beteg (21 %) halt meg azon harmincnégy beteg közül, akik a génvariáns egy kópiáját hordozták, míg a C4BQ0-t nem hordozó 137 beteg közül csak tizenhét (12 %) exitált. A különbség ismét szignifikáns ($p = 0,025$) volt. Ezek az eredmények tehát azt mutatták, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozó egyének nemcsak hajlamosabbak arra, hogy miokardiális infarktust kapjanak, de ha megbetegednek, rövid távú halálzásuk is lényegesen nagyobb, mint a nem hordozóké.

*A második és a harmadik megerősítő hazai vizsgálat (2000–2002): a C4B*Q0 allél hordozói halmozottan fordulnak elő szélhártyás (stroke-os) és súlyos koszorúér betegségben szenvedő betegek között is*

Az első, 2000-ben közzétett vizsgálatunk során, amelyet dr. Harcos Péterrel (Szt. Imre Kórház Neurológiai Osztály) közösen végeztünk, összehasonlítottuk a C4BQ0 génvariáns gyakoriságát 191, 60 évnél idősebb stroke-os betegben és 470, hatvan éven felüli egészséges kontroll egyénben (Kramer et al., 2000). A betegek 11,3 %-a, míg a kontrolloknak csak 5,4 %-a hordozta a C4BQ0 génvariáns, a különbség a két csoport között extrém módon ($p = 0,0003$) szignifikáns volt.

Egy másik vizsgálatunkban (Szalai et al., 2002) 318, $57,6 \pm 6,2$ éves, súlyos koronária-betegségben szenvedő, *by-pass* műtéten átesett betegben és 248 azonos korú ($57,2 \pm 5,8$ éves) egészséges kontrollban határoztuk meg a génvariáns előfordulási gyakoriságát.

Hetvenhat (24 %) betegben, de csak negyvenhat (19 %) kontrollban találtuk meg a C4B*Q0 génvariánszt ($p=0,02$). Az aránylag kicsi különbség abból adódik, hogy mind a betegek, mind a kontrollok az előző két vizsgálatban szereplőkhöz képest lényegesen fiatalabbak voltak, és ebben a korcsoportban, mint láttuk, még csak kisebb mértékben ment végbe a génvariáns hordozóinak kiszelektálódása.

*Megerősítő vizsgálat Izlandon (2003):
a C4B*Q0 allél hordozói kiszelektálódnak
az egészséges izlandi egyének közül is*

1994-ben zajlott le Francia-Svájcban egy komplement konferencia, ahol először találkozott a magyar munkacsoport két tagja, Füst György és Kramer Judit egy izlandi kollégával, Guðmundur Jóhann Arasonnal. Megállapodtunk abban, hogy megvizsgáljuk: az addig publikált eredmények vajon csak Magyarországon érvényesek-e, vagy a nálunk sokkal gazdagabb Izlandon is, amelynek lakói lényegesen tovább élnek, mint a magyarok. Ezt az elhatározást hosszú szervezőmunka, majd a közös vizsgálatok kiértékelése követte. Eddig egy publikált eredmény születt a vizsgálatokból (Arason et al., 2003). Ebben az egészséges izlandi populáció különböző korcsoportjaiban végzett komplement genetikai vizsgálatokról számoltunk be. Az eredmények arra mutattak, hogy a magyar populációhoz hasonlóan, Izlandon is jelentősen csökken az egészséges idősök között a C4BQ0 génvariáns hordozóinak az arányszáma. 87/365 (23,8 %) 17-54 éves, de csak 3/55 (5,5 %) 55-74 éves egészséges izlandi hordozta ezt a génvariánszt. Az izlandi populációban azonban nem tudtuk reprodukálni azt a hazai megfigyelést, hogy a C4BQ0 hordozók életkorral párhuzamos kiszelektálódása lényegesen nagyobb mértékű a férfiak, mint a nők között. (Érdekes módon viszont – és ennek a továbbiak szempontjából lehet nagy jelentősége – Izlandon

igen, de Magyarországon nem, egy másik, a C4B gén közelében kódolt komplement fehérje, a B faktor génje B^F*F jelzésű variánsának hordozói is kiszelektálódtak az egészséges idős populációból.)

A további, eddig még nem publikált izlandi vizsgálatok (ezekről a 2004 októberében Budapesten tartott *1st International Conference on Basic and Clinical Immunogenomics* konferencián számoltak be) is teljes mértékben megerősítették az először a magyar populációban talált eredményeket. Az izlandi ötvenöt évnél idősebb koszorúsér betegekben is többszöröse volt a C4BQ0 génvariáns hordozóinak gyakorisága a hasonló korú egészséges emberekben talátnál. Amikor pedig az életük első miokardiális infarktusaiban megbetegedett embereket vizsgáltuk, azt találtuk, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozóinak több mint tízszer nagyobb az esélyük arra, hogy az infarktus kezdete utáni fél éven belül meghaljanak, mint a nem hordozóké. Érdekes módon azonban Izlandon ezek a különbségek csak a dohányzó egyének esetében voltak kimutathatók, sőt egy legújabb, közlés alatt álló vizsgálatunkban az aránylag fiatal, zömmel ötven és hatvan év közötti egészséges egyének esetében a dohányzók és nem dohányzók közötti különbséget a C4B*Q0 hordozók gyakoriságában Magyarországon is ki tudtuk mutatni.

*A C4B*Q0 allél és a korai szív-érrendszeri megbetegedési és halálozási esély közötti kapcsolat lehetséges magyarázatai (2005). A komplement szerepe az érelmeszesedésben. A szomszéd gén, a 21-hidroxláz és rossz funkciójának súlyos következményei*

Így tehát két erőteljesen különböző életszínvonalú országban, két teljesen más eredetű kaukázusi populációban is egybehangzó eredményeket kaptunk, amelyek szerint a C4BQ0 génvariáns hordozása jelentősen csökkenti annak az esélyét, hogy valaki megéleje,

illetve egészségesen élje meg idős korát. Így kissé bombasztikusan a C4BQ0 akár „halál génvariánsnak” (© Palugyai István), vagy a rövid élet titkának is nevezhető. A nagy és minden további kutatás szempontjából döntő jelentőségű kérdés az, hogy hogyan lehet ezt megmagyarázni.

Három, egymást ki nem záró hipotézis vethető fel magyarázatként:

1. Több vizsgálat is alátámasztja, hogy a C4BQ0 génvariáns hordozóiban nem működik olyan jól a komplementrendszer, mint azokban, akik ugyanannyi C4A, mint C4B gént hordoznak. Ezeket a vizsgálatokat azonban nem mindig sikerült megerősíteni, és az észlelt különbségek inkább kismértékűek voltak. A másik probléma az, hogy csaknem minden adat, amely a komplementrendszer és a miokardiális infarktus vagy a szélütés közötti kapcsolatra vonatkozik, arra mutat, hogy a komplement aktiválódása elősegíti, és nem gátolja ezeknek a betegségeknek a keletkezését és súlyosbodását. Németországi kutatók legújabb eredményeinek fényében (Bhakdi, 2003), amelyek szerint bizonyos körülmények között a komplementrendszer védő hatása is lehet az érrelmeszesedésen alapuló érbetegségek kifejlődésével szemben, ezt a lehetőséget sem vethetjük el teljesen.
2. Elvileg az is elképzelhető, hogy a C4BQ0 egy ún. kiterjesztett haplotípus (Dawkins et al., 1999) része. Ez az MHC régióra jellemző vonás, lényege az, hogy a régióba eső DNS aránylag hosszú szakaszon „befagyott”, azaz az ebbe a régióba eső gének variánsai (alléljai) igen gyakran együtt öröklődnek. Ezeket a speciális allélkombinációkat nevezzük kiterjesztett haplotípusoknak. Nevezhetjük – és nevezik is – őket ősi kiterjesztett haplotípusnak is, mivel kialakulásuk az emberi fajjal egyidős, és

azóta változatlanok. Ha a C4BQ0 egy ilyen ősi kiterjesztett haplotípus része, akkor lehetséges, hogy nem is maga a génvariáns, hanem egy vele együtt öröklődő, esetleg tőle távol lévő gén allélja lenne az észlelt jelenségekért felelős. Az egyetlen probléma az, hogy ismert: a C4B*Q0 nem egyetlen, hanem legalább hatféle ősi kiterjesztett haplotípus része lehet, de ezek egyikének sem olyan nagy a gyakorisága, hogy ez a C4B*Q0 hordozók nagy részét érintő, fent leírt összefüggéseket magyarázhatná.

3. Végül van még egy magyarázat, amely a legvalószínűbbnek látszik, noha ismételt hangsúlyozni szeretnénk, hogy a többi, eddig felsorolt magyarázat sem vethető el teljesen. Az RCCX modulon belül a C4B-vel szomszédos gén, a 21-hidroxiláz enzimet kódolja. Feltételezhető, hogy azokban az egyénekben, akik a C4B*Q0 genotípust hordozzák, a 21-hidroxiláz génben aránylag sok mutáció fordul elő. (Az e hipotézis bizonyítására irányuló vizsgálataink 2006 első felében fejeződnek be). Ha legalább két ilyen mutációt örököl valaki a szüleitől, az súlyos, sokszor az életet veszélyeztetett betegséggel (a mellékvese veleszületett alulműködése) jár együtt. Az biztos, hogy az egyetlen mutáció hordozása, azaz az ún. heterozigóta állapot nem jár együtt az enzimműködés olyan durva zavarával, amely már betegséget okoz. Azonban azt még senki sem tanulmányozta, hogy ez az állapot kisebb mértékű, esetleg csak az élet kritikus szakaszaiban manifestálódó zavarokat nem idéz-e elő. Ha ez igaz lenne, akkor eredményeinket sokkal könnyebb lenne megmagyarázni. Ismert ugyanis, hogy a 21-hidroxiláz enzim a szteroid anyagcsere kulcsenzimje. Ha nem működik megfelelően, akkor a kritikus egészségi állapotokban lévő betegekben nem következik be az egyes

szteroid mellékvesekéreg-hormonok szintjének emelkedésében is megnyilvánuló adaptív válasz, amely e kritikus helyzet megoldásához szükséges. Ha az adaptációs válasz nem zajlik le megfelelő mértékben, akkor annak az esélye, hogy a beteg meghal, sokszorosára nő.

Tisztában vagyunk azzal, hogy ez csak hipotézis, amelyet bizonyítani kell. A nemzetközi munkacsoport munkájának jelentős részét a következő években a bizonyításra irányuló munka teszi majd ki.

A nemzetközi kutatócsoport tervei (2005-2008)

1. Újabb minták gyűjtése és vizsgálata, az eddigi eredmények modernebb módszerrel történő megerősítése céljából. A) Idős (60-80 éves), egészséges, ismert dohányzási szokású egyénekől történik mintavétel családorvosok közreműködésével. A kitűzött cél: 250-300 egyéntől mintavétel és rövid kérdőív. B) Csontvelő-transzplantációra váró betegek családjától történő mintavétel, rövid, de részletes, a dohányzásra vonatkozó kérdőív és néhány alapvető egészségügyi adat felvételével, családfa. Minden vizsgált egyén esetében megtörténik az MHC I és II régiójának tipizálása is. Kitűzött cél: 100-150 családból 250-350 minta.
2. Kb. száz medikus-önkéntes behívása (etikai engedély megszerzése után). Vérté-

tel, családi anamnézis, egyszerű orvosi vizsgálat (hipertónia, testtömeg index, cukorbetegség, dohányzási szokások) rögzítése. Második lépésben a várható 12-15 C4BQ0 génvariánsot hordozó és kétszer annyi nem hordozó önkéntes ismételt behívása, és náluk az ACTH teszt elvégzése. Az ACTH hormon beadása után a normális szteroid anyagcseréjű emberekben a vérben mérhető kortizonszint megemelkedik. Ha munkahipotézisünk igaz, akkor a C4BQ0 hordozókban a kortizonszint-növekedés elmarad, vagy nagyon kismértékű lesz.

3. Kórházi felvételre kerülő, szepszises betegektől DNS-vizsgálatra vérvétel történik, a betegeket nyomon követik, és vizsgáljuk a C4BQ0 génvariáns és a halálozás közötti viszonyt. Legalább 150-200 beteg vizsgálata szükséges, a minták összegyűjtése már megtörtént.

Tervezünk még bonyolult molekuláris biológiai vizsgálatokat is, és a már bevezetett genetikai módszereink segítségével tanulmányozni szeretnénk a C4B gén tágabb környezetét is. Reményeink szerint az alábbi szereplő időszakok végére eredményeinket sokkal jobban leszünk képesek megmagyarázni.

Kulcsszavak: *genetika, öregedés, az öregedés genetikája, komplement, C4, C4BQ0, miokardiális infarktus, kardiovaszkuláris betegségek, Magyarország, Izland*

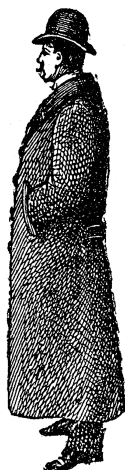
IRODALOM

- Arason, Guðmundur Jóhann – Böðvarsson, S. – Sigurðarson, S. T. – Sigurðsson, G. – Þorgeirsson, G. – Guðmundsson, S. – Kramer, J. – Füst G. (2003): An Age-associated Decrease in the Frequency of C4B*Q0 Indicates That Null Alleles of Complement May Affect Health Or Survival. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1010, 496-499.
- Bhakdi, Sucharit (2003): An Hypothesis for the Immunopathogenesis of Atherosclerosis. *Clinical Nephrology*. 60 Supplement. 1, S49-52.
- Blanchong, Carol A. – Zhou, B. – Rupert, K. L. – Chung, E. K. – Jones, K. N. – Sotos, J. F. – Zipf, W. B. – Ren-

nebohm, R. M. – Yung, Yu C. (2000): Deficiencies of Human Complement Component C4A and C4B and Heterozygosity in Length Variants of RP-C4-CYP21-TNX (RCCX) Modules in Caucasians. The Load of RCCX Genetic Diversity on Major Histocompatibility Complex-Associated Disease. *Journal of Experimental Medicine*. 191, 2183-2196.

Chung, Erwin K. – Yang, Y. – Rupert, K. L. – Jones, K. N. – Rennebohm, R. M. – Blanchong, C. A. – Yu, C. Y. (2002): Determining the One, Two, Three, Or Four Long and Short Loci of Human Complement C4 in a Major Histocompatibility Complex Haplotype Encoding C4A Or C4B Proteins. *American Journal*

- of Human Genetics. 71, 810–822.
- Dawkins, Roger L. – Leelayuwat, C. – Gaudieri, S. – Tay, G. – Hui, J. – Catley, S. – Martinez, P. – Kulski, J. (1999): Genomics of the Major Histocompatibility Complex: Haplotypes, Duplication, Retroviruses and Disease. *Immunological Reviews*. 167, 275–304.
- Herskind, Anne Maria – McGue, M. – Iachine, I. A. – Holm, N. – Sørensen, T. I. – Harvald, B. – Vaupel, J. W. (1996): Untangling Genetic Influences on Smoking, Body Mass Index and Longevity: A Multivariate Study of 2464 Danish Twins Followed for 28 Years. *Human Genetics*. 98, 467–475.
- Kramer Judit – Fülöp T. – Rajczy K. – Anh-Tuan, N. – Füst G. (1991): A Marked Drop in the Incidence of the Null Allele of B Gene of the Fourth Component of Complement (C4B*Q0) in Elderly Subjects: C4B*Q0 As a Probable Negative Selection Factor for Survival. *Human Genetics*. 86, 595–598.
- Kramer Judit – Rajczy K. – Hegyi L. – Fülöp T. – Mohácsi A. – Mezei Zs. – Keltai L. – Blaskó G. – Ferenczy E. – Anh-Tuan, N. – Füst G. (1994): C4B*Q0 Allotype As Risk Factor for Myocardial Infarction. *British Medical Journal*. 309, 313–314.
- Kramer Judit – Harcos P. – Prohászka Z. – Horváth L. – Karádi I. – Singh, M. – Császár A. – Romics L. – Füst G. (2000): Frequencies of Certain Complement Protein Alleles and Serum Levels of Anti-Heat-Shock Protein Antibodies in Cerebrovascular Diseases. *Stroke*. 31, 2648–2652.
- Rea, I. Maeve – McDowell, I. – McMaster, D. – Smye, M. – Stout, R. – Evans, A. (2001): MONICA Group (Belfast). Monitoring of Cardiovascular Trends Study Group. Apolipoprotein E Alleles in Nonagenarian Subjects in the Belfast Elderly Longitudinal Free-Living Ageing Study (BELFAST). *Mechanisms of Ageing and Development*. 122, 1367–1372.
- Reed, Teny – Camelli, D. – Robinson, T. S. – Rinehart, S. A. – Williams, C. J. (2003): More Favorable Midlife Cardiovascular Risk Factor Levels in Male Twins and Mortality after 25 Years of Follow-Up Is Related to Longevity of Their Parents. *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 58, 367–371.
- Skytthe, Axel – Pedersen, N. L. – Kaprio, J. – Stazi, M. A. – Hjelmborg, J. V. – Iachine, I. – Vaupel, J. W. – Christensen, K. (2003). Longevity Studies in Genomeutwin. *Twin Research*. 6, 448–454.
- Szalai Csaba – Füst G. – Duba J. – Kramer J. – Romics L. – Prohászka Z. – Császár A. (2002): Association of Polymorphisms and Allelic Combinations in the Tumour Necrosis Factor-Alpha-Complement MHC Region with Coronary Artery Disease. *Journal of Medical Genetics*. 39, 4651.



MOLEKULÁRIS ONKOLÓGIA A RÁKGENOMIKA ELSŐ ÉVTIZEDÉBEN

Oláh Edit

az MTA doktora, Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztály
e.olah@oncol.hu

Ma mintegy huszonhét évvel tovább élünk, mint száz évvel ezelőtt. A rákos megbetegedések azonban továbbra is óriási népegészségügyi problémát jelentenek. Sőt, a helyzet további romlásával számolhatunk, mivel a népesség előregedése miatt a megbetegedések számának tényleges növekedése várható. Ma még a rák a betegek mintegy felének a halálát okozza a gazdaságilag fejlettebb országokban. A kedvezőtlen előrejelzések ellenére minden korábbinál nagyobb lehet a reményünk arra, hogy fordulóponthoz értünk a betegség elleni küzdelemben. Ugyanis a ráksejtek genetikai állományának, génjeinek tanulmányozása az utóbbi években bevezetett új genomikai technológiákkal annyi új ismeretet tárt fel a rák genetikai alapjairól, hogy az új tudás már az előttünk álló évtized(ek)ben az onkológiai klinikai gyakorlat forradalmi átalakítását ígéri.

A referátum a rákkutatás területén az utóbbi évtizedben végbement óriási fejlődést próbálja érzékeltetni, bemutatva a friss tudományos ismeretek első klinikai alkalmazásait és azok perspektíváit. Szó lesz az EU nagy prioritású programjairól, amelyek a genomikai megközelítések révén nyert kutatási eredmények gyors klinikai alkalmazását kívánják elősegíteni a rák legyőzése céljából.

A daganatképződés genetikai/genomikai alapjai

A nyolcvanas évek végéig tartotta magát az a nézet, hogy a rák kialakulásáért szinte kizá-

rólag környezeti és életmódbeli tényezők felelősek. A genetikai tényezők szerepét elhanyagolhatónak ítélték. Valóban igaz, hogy a daganatos betegségek jelentős hányada megelőzhető lenne a provokatív rákkeltő hatások megszüntetésével. Gondoljunk csak a dohányzás ártalmaira a légúti és szájüregi rákok kialakulásában. A 90-es évekre azonban kiderült, hogy a genetikai változások alapvető fontosságúak a sejtek rákos átalakulásában.

Bár a rák rendszerint nem örökletes, mindig génhiba következménye, létrejötté során bizonyos gének mutációja – változása – következtében a sejtek elvesztik ellenőrzésüket a normális sejtosztódás és sejtnövekedés felett.

A rák nem egyetlen gén mutációjának következménye. A rák kialakulása sokkal inkább egy többlépcsős, több gént érintő folyamat, amely magába foglalja az örökletes és környezeti tényezők (például kémiai rákkeltő anyagok) összetett kölcsönhatásait. A rák soktényezős kórereditét támasztja alá az a tény, hogy előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával növekszik. Emellett, kimutatott örökletes hajlam esetén sem mindig fejlődik ki a betegség.

Amikor az első génhiba öröklött, a rákot örökletesnek tekintjük. Ezzel ellentétben, nem örökletes ártalmak miatt bekövetkező mutáció esetén a rákot szerzettnek nevezzük, a szerzett daganatok rendszerint sporadikus előfordulásúak. Az örökletes daganatok – a

minden testi sejtben jelen lévő öröklött káros mutáció miatt – gyakran családi halmozódást mutatnak, és a daganatos megbetegedések a szerzett daganatokhoz hasonlóan fiatalabb korban alakulnak ki. Az első mutációt továbbiak követik, és a felhalmozódó mutációk túlélési, illetve szaporodási előnyt biztosítanak az érintett sejteknek és végül a kialakult ráksejteknek. Mivel a daganatok kialakulásának fő hajtóerejét a testi sejtekben felhalmozódó mutációk adják, a rákot napjainkban genetikai betegségként határozzuk meg. Aráka genetikai betegségek leggyakoribb előfordulási formája, lényegében az egyetlen genetikai betegség, amely a születés után szerzett mutációk következménye. Most lássuk a káros mutációkat hordozó rákgéneket.

Daganatképző gének

A *rákgének* (*cancer genes*) megnevezés az emberi genom olyan génjeit jelöli, amelyek bizonyos mutációk megszerzése után közvetlenül járulnak hozzá a daganatképződéshez, így annak kóroki meghatározóiá válnak. Eddig az emberi genom mintegy 25 ezer kódoló (fehérjét meghatározó) génje közül mintegy háromszázról igazolódott, hogy káros mutációik révén részt vesz a daganatképződésben. Ez azt jelenti, hogy az emberi génlálmány több mint 1 %-a rákgénné alakulhat.

A daganatképződéssel kapcsolatban a gének három nagy csoportját különböztetjük meg: onkogének, tumorszuppresszorgének és stabilitásgének. Az *onkogének* a humán genom proto-onkogénjeiből funkciónyeréssel járó mutációk következtében kialakuló gének. A sejtek szintjén egyetlen hibás allél (génváltozat) jelenléte már befolyásolja a sejt megjelenő tulajdonságait (fenotípusát). A *tumorszuppresszorgének* funkcióvesztéssel járó mutációk révén vesznek részt a daganatképződésben. A sejtek szintjén mindkét allél inaktivációja vagy csökkent működése szükséges a malignus fenotípus megjelenéséhez. A tumorszuppresszorgének, mint például a RB1,

APC, VHL, TP53 gének mindkét allélját érintő inaktiváció elsődleges fontosságú, mondhatjuk sebességhatározó a daganatképződés szempontjából (ezért *gatekeeper*, magyarul 'kapuőr' géneknek is hívják őket). A *stabilitásgén*ek (más néven *caretaker* vagy magyarul 'gondnok' gének) lényegében közvetett szuppresszorok, hiszen különböző DNS-hibajavítási rendszer tagjai, és a genom integritásának fenntartásában vesznek részt. Meghibásodásuk a mutációk felhalmozódását teszi lehetővé szerte a genomban. Más stabilitásgének a sejtosztódás különböző folyamatait szabályozzák (pl.: BRCA1, BLM, ATM).

Bár potenciálisan minden gén működését érintő mutáció jelentős lehet a daganatképzésben, ma úgy gondoljuk, hogy kizárólag az *onkogének* és a *tumorszuppresszorgének* mutációi képesek közvetlenül befolyásolni a nettó sejt szaporodást, ezáltal biztosítva a szelektív szaporodási előnyt a mutáns sejteknek. Ez azzal magyarázható, hogy az onkogéneket és a szuppresszorgéneket érő mutációk közvetlen hatást fejtenek ki a daganatképződésre a jelátadó útvonalakon működő fehérjetermékek révén.

Az onkogének és a tumorszuppresszorgének mutációinak élettani hatására alakulnak ki a ráksejtek legjellemzőbb tulajdonságai, mint a szabályozástól függetlenné vált sejt szaporodás, a halhatatlanság, azaz a végtelen szaporodás képességének megszerzése, a gátolt differenciálódás (speciális feladatok végzése), új erek képzése, szöveti invázió és áttétképződés, valamint az apoptózis (genetikailag programozott sejthalál) elkerülése.

A rákgének szabályozása alatt álló útvonalak

A fokozott vagy csökkent működés miatt rosszul működő szignálpályák jelentik a fő hajtóerőt a rákos növekedés, túlélés, terjedés és áttétképződés számára.

A jelátadás folyamata az élővilág sejtjeiben genetikailag determinált. A jelpályákat és

azok bonyolult hálózatait csak az utóbbi évtizedben kezdték feltárni. A rákgének (aktivált onkogének és inaktivált tumorszuppresszorgének), fehérjetermékeik révén kisajátítják maguknak a daganatképződés szempontjából meghatározó jelpályákat. A hiba nélkül működő onkogének és szuppresszorgének fehérjetermékei normális esetben a sejtek osztódását, differenciálódását, halálát és a sejtek közötti kommunikációt irányítják, hibás működésükkel tehát ezek a kulcsfolyamatok sérülnek.

A normálisan működő onkogének az autók gázpedáljához hasonlíthatóan a haladást biztosítják, a tumorszuppresszorgének pedig a fék szerepét töltik be. Ráksejtekben a gázpedál beragadt, a fék is elromlott, az autó pedig ellenőrizetlenül száguld. Michael Bishop, az első onkogén egyik Nobel-díjas felfedezője sokkal szebb hasonlattal élt, amikor az egészséges sejtek jelátadó folyamatait pontosan szabályozó géneket egy egyszerűen működő zenekarhoz hasonlította. Ebben valamennyi zenész hibátlanul muzsikál, aminek az eredménye csodálatos harmónia. Egy gén hibája még csak fals hang a zenekarban, több gén hibájáról tudjuk, hova vezet.

A jelátadó utak egymással sok ponton kapcsolódnak, bonyolult, a sejtet átszövő hálózatokat alkotnak, amelyek bemutatására egy falfelület is kevés lenne (Oláh et al., 2006).

Mostanában különösen sok figyelem fordul a daganatok kialakulásának kezdeti és végső történéseire. A daganatos átalakulás akkor kezdődik, amikor egy szaporodásra képes sejtet (őssejtet vagy az őssejt részlegesen differenciálódott utódsejtjét) mutáció éri a „kapuőr” (gatekeeper) útvonalon. Néhány rák esetében azonosították a gatekeeper géneket (RB1 a szem, APC a vastagbél, VHL a vese, NF1 pedig az idegrendszer rosszindulatú megbetegedéseiben). A legtöbb, gyakori előfordulású daganat esetében azonban nem ismerjük ezeket a korán meghibásodó kulcsgeéneket. Azt sem tudjuk, hogy például

a tüdőrák, emlőrák, prosztatarák, hólyagrák vagy az agy rosszindulatú daganatai több gatekeeper-útvonal valamelyikén keresztül iniciálódnak-e, vagy csak egyetlen útvonalon. A legtöbb gatekeeper gént a családi rák-szindrómák tanulmányozása során fedezték fel az elmúlt években. Az emlőrákkal kapcsolatos rákgének (BRCA1, BRCA2) felfedezésében munkacsoportunk is részt vett, erről a *Magyar Tudományban* korábban már beszámoltunk (Oláh, 2005). Legújabbán pedig – széleskörű nemzetközi együttműködésben – a hererákra hajlamosító első genetikai változásokat sikerült azonosítani (Nathanson et al., 2005). (A *Nature Genetics* folyóirat 2005. novemberi számának Research Highlights fejezete hívja fel a figyelmet erre a közleményre – a szerkesztő megjegyzése.)

Kevés szó esett eddig a daganatos halálzásban leginkább bűnös *áttétképződésről*. Úgy tűnik, hogy nincsenek olyan rákgének, amelyek kifejezetten az áttétképződéssel lennének kapcsolatban. Az áttétképződés korai szakaszait jellemző biokémiai folyamatok némelyikét, köztük a sejtek fokozott mozgékonyágát és a matrixbontó proteázok temelését (utóbbi enzimek segítenek a ráksejteknek a környező szövetek feloldásában, így a terjedésben) alaposan tanulmányozták. A háttérben álló genetikai változásokról azonban nem sokat tudunk. Ma úgy gondoljuk, hogy a kialakult daganatban az áttétképződéshez nincs szükség újabb genetikai rendellenességekre, és hogy a daganatos folyamatnak inkább a korai, mint a késői szakaszában dől el az, hogy a daganat áttéteket képez-e vagy sem. Ez látszólag ellentmond annak, hogy a rák genetikai betegség, amelynek kifejlődése szomatikus szinten történik. A makroevolúció folyamatához hasonlóan a ráksejt evolúciója sem áll meg, ezért újabb és újabb tumorsejtvariánsok képződnek, amelyeknek egyre nagyobb a terjedési és áttétképző képességek.

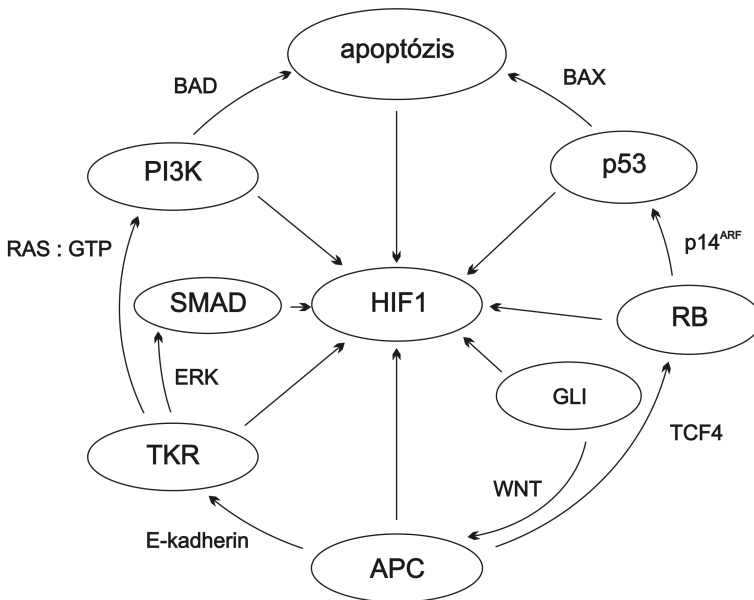
Az elsődleges és az áttéti daganatok növekedéséhez is szükség van a tápanyagel-

látást biztosító új erek kialakulására (*angiogenezisre*). Az új erek a daganatsejtek és a gazdaszervezet – a tumorban is jelen lévő – kötőszöveti sejtei közötti kölcsönhatás eredményeként alakulnak ki. Az utóbbi időszak fontos eredménye az angiogenezis molekuláris ellenőrző folyamatainak feltárása. A VHL gén (veserák tumorszuppresszor génje) által kódolt fehérje része a HIF1 α lebontását – oxigén jelenlétében – végző ubiquitin ligáz komplexnek. Oxigénhiányos állapotban vagy a VHL mutációja esetén a HIF1 α transzkripciósfaktor stabil marad, ami citokinek (például VEGF) kifejeződéséhez és végül angiogenezishez vezet. Kiderült, hogy valamennyi onkogén és tumorszuppresszor-út vonal kisebb-nagyobb mértékben kapcsolódik az angiogenezishez. Ezt szemlélteti a

HIF1 út vonal központi helyzete a 1. ábrán. A daganatok érképződésének, vér- és oxigénellátásának hátterében álló folyamatok megértése és ehhez kapcsolódóan a tumor-gazdaszervezet kölcsönhatása egyre nagyobb figyelmet kap a daganatok biológiájának tanulmányozásában és új terápiák tervezésében.

Az új rákgenetikai/genomikai ismeretek klinikai alkalmazása

Az utóbbi évtizedben a technológiák forradalma övezte a betegségek kutatását. A betegség molekuláris mintázatának (profiljának) meghatározásában elért óriási fejlődés egyértelműen az onkológia területén éreztette leginkább a hatását. A daganatprofilok



1. ábra • A sejt szaporodást és sejtvesztést szabályozó fontosabb – a „rák gének” által használt – genetikai út vonalak (oválisok). Figyelemre méltó, hogy az összes onkogén és tumorszuppresszor gén által használt út vonal részt vesz a rák sejtek tápanyagellátását biztosító új erek képzésében – az angiogenezis folyamatában –, amit a HIF1 út vonal központi helyzete mutat (Vogelstein – Kinzler, 2002 után). *Rövidítések:* APC – adenomatosus polyposis coli; GLI – glioma-asszociált onkogén; HIF1 – hipoxiával indukálható transzkripciósfaktor; PI3K – foszfoinozítid 3 kináz; TKR – tirozin kináz receptor.

meghatározására kidolgozott *microarray* technológiákat a DNS (genomika), az RNS (transzkriptomika) és legújabban a fehérjék (proteomika) szintjén is bevezették. A *microarray* technológia robusztus megközelítést jelent, gének és géntermékek ezreinek egyidejű elemzését téve lehetővé. A *rákgenomika* a ráksejtek molekuláris mintázatát hasonlítja össze az egészséges sejtekével a sokak által csak *machine research*-nek nevezett kutatások során. Láttuk, hogy a rák „sokgének” betegség, a genom és a proteom betegségként is meghatározható. DNS-szinten a daganatokat több tucat változás jellemzi, ezek száma az RNS-kifejeződés szintjén több száztól több ezerig változik. Nem könnyű feladat az óriási adathalmazban az „ocsút a búzától elkülöníteni”, de mondhatjuk, hogy az új nagy áteresztőképességű technológiákat éppen a rák titkainak kutatására találták ki. A kutatás első éveit követően már imponáló a fontos felfedezések listája:

- rákra hajlamosító gének felfedezése
- szignálutak feltárása
- terápiás célpontok kijelölése
- a körlefolyást jelző génkifejeződési profilok, „prognózis gének” meghatározása
- a daganat egyéni molekuláris osztályozása, amitől a jövőben egyénre szabott terápiát várunk.

Napjainkban óriási erőfeszítéskörtörténnek a célból, hogy a nagyszerű kutatási eredményeket minél hamarabb hasznosítsák a klinikai gyakorlatban. A következőkben ezek lehetőségeiről és korlátairól olvashatunk. Előtte azonban tisztázzuk a *rákgenomika* és a molekuláris *rákgenetika* hozzájárulását.

A kutatás minden szintjén, az alap- és klinikai kutatásokban is alkalmazzuk a *rákgenomikai* megközelítéseket. Ezeknek köszönhetően egyre több adat támasztja alá azt az elképzelést, hogy minden egyes rák-beteg a kóros molekuláris átrendeződések sajátos együttesével jellemezhető. A klinikai rutin gyakorlatban (molekuláris diagnosztika,

prognosztika, terápia területén) a beteg (vagy egészséges) emberek egyedi eseteiben molekuláris genetikai módszerekkel elemezzük a genomikai kutatásokkal feltárt genetikai változások jelenlétét vagy hiányát. Vegyük például az öröklött rákhajlam kimutatásának esetét. Genomikai elemzésekkel sikerült a betegségre hajlamosító egyes rákgéneket felfedezni, de annak kimutatása, hogy a humán genom egészséges génje van-e jelen, vagy egy káros mutáció következtében rákra hajlamosító gént örökölt-e a vizsgált személy, azt molekuláris genetikai vizsgálatokkal döntjük el. Hasonló a helyzet a farmakogenomikai-farmakogenetikai elemzésekkel.

A rákra hajlamosító gének felfedezése szolgáltatta az első példát a kutatási eredmények klinikai hasznosítására, lehetővé téve a nagy kockázatban levők azonosítását, a betegség megelőzését vagy korai észlelését. E területen szerzett tapasztalatainkról a *Magyar Tudomány* hasábjain a közelmúltban beszámoltunk (Oláh, 2005). Jelen helyen a daganatok molekuláris „kézjegyének” meghatározásával és a klinikai hasznosítás perspektíváival foglalkozunk.

A tumorszövetek molekuláris osztályozása DNS microarray-ek segítségével

Az előrehaladott daganatokat bonyolult genetikai és proteomikai változások jellemzik, ezek az egyes daganatok és betegek szintjén nagyfokú klinikai heterogenitásban nyilvánulnak meg. A bonyolult változások (profilok) meghatározása meghaladja a hagyományos kórtani osztályozás lehetőségeit (utóbbi a daganat morfológiáján, differenciáltságának fokán és az áttét jelenlétén vagy hiányán alapul).

Az utóbbi időben nagyon sok közlemény jelent meg azt bizonyítva, hogy a DNS *microarray*-ek alkalmasak a daganatok elemzésére és új, molekuláris alapú osztályozására. 1999-ben a vérképzőrendszer daganatainak végzett vizsgálatokkal igazolták először, hogy a génkifejeződési profilok meghatá-

rozásával új lehetőség nyílt a tumorosztályok finom megkülönböztetésére és a kórlefolyás előrevetítésére. Ötven génből álló génkészlet segítségével az akut mieloid leukémiát (AML) és az akut limfoid leukémiát (ALL) sikerült nagyon pontosan megkülönböztetni. Ezt követően sokféle tumoron végeztek ilyen profilmeghatározást. Köztük a nyirokrendszer, az emlő, tüdő, petefészek, prosztata, gyomor és az agy rosszindulatú daganatai esetében is elkülöníthetővé váltak a kedvező kórlefolyású, hosszabb túlélést eredményező daganatok a rossz prognózisú esetekből. Nem hagyható említés nélkül Laura van 't Veer munkacsoportjának úttörő közleménye (2002), amelyben nyirokcsomóáttét nélküli fiatal emlőrákos betegek tumorszöveteiben rossz prognózist előrejelző génkifejeződési mintázatok feltárásáról számoltak be. Ezek a hagyományos klinikai paraméterekkel nem azonosítható „rossz prognózis” mintázatok lényegében arra hívták fel a figyelmet, hogy az áttétképző fenotípus már a daganat előrehaladás korai szakaszában beprogramozódott. A klinikai és szövettani paraméterek alapján a nyirokcsomó érintettségét nem mutató, fiatal emlőrákos betegek 90 %-a részére a daganat sebészi eltávolítását követően ma ismételt gyógyszeres kezelést írnak elő. E fiatal nők többségében azonban kezeléseknélkül sem fejlődne ki áttétes daganat, így részükre a kezelés semmilyen előnnyel nem jár, sőt kénytelenek elszemvedni annak mellékhatásait. Kiderült, hogy a „rossz prognózis” profil ugyanolyan megbízhatóan elkülönítette az áttétképzésre nézve nagy kockázatban lévő csoportot, mint ahogy az a hagyományos klinikai-patológiai osztályozással megtehető.

Az új molekuláris tumorosztályozás óriási előnye, hogy csökkenti a felesleges kezelések számát. A bemutatott tanulmány világosan szemlélteti a génkifejeződési profilvizsgálatok lehetséges hatását a kezeléssel kapcsolatos döntésekre és végső soron a betegség kimenetelére nézve.

Nem fér kétség ahhoz, hogy igen nagy a génkifejeződési profilmeghatározások jelentősége a betegség osztályozásában és a kórjóslat (prognózis) felállításában. Számos nehezítő körülményt kell azonban figyelembe venni, mielőtt az új technikák rutin klinikai alkalmazásra kerülhetnek. Nagy előrelépés szükséges e területen a módszerek, elemzések és a felhasznált kontrollok standardizálásának vonatkozásában, valamint az adatok validálásában. További problémát jelent, hogy az eddigi tanulmányok kisszámú beteg eset kiértékeléséből születtek, ami jelentősen limitálja sok molekuláris osztályozó statisztikai jelentőségét.

Célzott kezelések, gyógyszer-érzékenységi és rezisztencia-profilmeghatározás

A diagnosztikai és prognosztikai célú felhasználás mellett a genomikus profilvizsgálatokat gyógyszerkifejlesztésre, a gyógyszer-érzékenység és rezisztencia-profiljának meghatározására is használják a kutatók.

A génkifejeződési profilozás (expression profiling) új kezelési célpontok azonosításához és számos, célzottan ható terápiás készítmény kifejlesztéséhez és elfogadásához vezetett. Ilyen szer például a *trastuzumab* (Herceptin), mely az ErbB2 fehérjét fokozottan termelő emlő- és petefészekdaganatok ellen hat, az *imatinib mesilate* (Gleevec), amely a Bcr-Abl fúziós kináz és a c-Kit kináz ellen határos krónikus mieloid leukémiában (CML), akut limfoid leukémiában (ALL) és gasztrointesztinális sztróma tumorokban (GIST). Végül említethetők a sejtfelszíni tirozin kináz gátlók, például az *erlotinib* (Tarceva), amelyek az epidermális növekedési faktor receptorát (EGFR) támadják. A témában érdeklődők kitűnő olvasmányt találnak Jeney András és Kralovánszky Judit (2005) szerkesztésében megjelent könyvben.

Ezek a gyógyszerek a racionális gyógyszertervezés új korszakának kezdetét jelzik, amelyben jól kiválasztott molekuláris célpont-

tok a gyógyszerfejlesztési folyamat mozgatórugói. Bár az előrehaladott betegséget ezen új készítmények sem gyógyítják meg, de jelentősen javíthatják az életminőséget és a betegség folyamatának jelentős lelassításával meghosszabbítják az életet.

Az új készítmények használata kapcsán tanultuk meg, hogy *a DNS-szintű változások (mutációk) sokkal megbízhatóbban jelzik a molekuláris célpontot, mint a génkifejeződés rendellenességei*. Példaként említhető a GIST, ahol a legtöbb esetben a Kit fehérje nagyon erős kifejeződése látható a sejtekben, de csak azok a daganatok válaszolnak jól az imatinib kezelésre, amelyekben a KIT gén mutált. Ugyanezt figyelték meg a gefitinib (Iressa) kezelése során: csak olyan viszonylag ritka előfordulású tüdőrák ellen használ a gyógyszer, amelyben az EGFR gén mutációt szenvedett; a csupán fokozott EGFR-kifejeződésű tüdőrákos esetekben hatástalan (Paez et al., 2004). A készítmény alkalmazásának lehetőségeit, kritériumait ezért tovább vizsgálják, és egyelőre az USA-ban és Európában visszavonták.

Az emberi genomszekvencia megfejtése a *gyógyszerérzékenység és rezisztencia* molekuláris alapjainak újabb széles skálájú elemzését teszi lehetővé. A *kémiai genomika* a bonyolult genetikai hozzájárulások feltérképezését jelent teljesen új megközelítést (Huang – Sadee, 2003). Nagy előrehaladás várható a *Humán Genom Project* melléktermékeként megismert több millió, az egyes nukleotidokat érintő polimorfizmusok (SNP) azonosításától és elemzésétől, azaz hogy azok milyen mértékben befolyásolják az egyes betegek esetében a gyógyszerkezelésekre adott választ.

Hatvan évvel az első rákgyógyszerek bevezetése után még napjainkban sem tudjuk megmagyarázni azok *szelektív* hatását. Vajon miért érzékenyebbek a ráksejtek ezekre a készítményekre, függetlenül attól, hogy milyen hatásmechanizmusú gyógyszert alkalmazunk (antimetabolitot, DNS-keresztkötőt, alkiláló szert vagy topoizomeráz gátlót).

Még a legújabb célzott hatású készítmények kapcsán sincs magyarázat a szelektív gyógyszerhatásra. Az ERBB2 és ABL tirozin kinázok például a legtöbb egészséges sejtben kifejeződnek. Miért várjuk akkor azt, hogy a géntermékek működésének gátlását célzó terápia különbséget tesz a ráksejtek és a normális sejtek között? Vannak javaslatok a „sejtfüggés” jelenségére, bár molekuláris alapja ennek sem ismert.

Egyre gyakrabban jut eszünkbe James Watsonnak, a DNS kettős spirál felfedezőjének egyik korábbi megállapítása, miszerint a rákot akkor tudjuk legyőzni, ha válaszolni tudunk arra a kérdésre, hogy „Mitől sejt a sejt?”. A kérdés megválaszolásában sokat várhatunk a sejtálózatok tanulmányozásától. (Az új rendszerbiológiai kutatások élvonalában öröndetesen gyakran találkozunk magyar szerzői nevekkal: lásd Barabási – Oltvai, 2004; Almaas et al., 2004).

Az egyénre szabott terápia jövője

A rákterápia jelenleg egyes molekuláris célpontok ellen irányul. Elképzelhető, hogy a jövőben a rákgének által ellenőrzött szignálutak több csomópontját veszik célba. Ilyen megközelítéssel – legalábbis elméletben – kisebb gyógyszeradagokkal nagyobb hatékonyság és kevesebb toxikus mellékhatás érhető el. Könnyen lehetséges ugyanis, hogy a szignálutak különböző pontjain ható, jól kiválasztott gátlószereknek a hagyományos kezeléseknél lényegesen alacsonyabb koncentrációjával is elérhető lesz a célzott útvonal teljes kikapcsolása. A megvalósítást az tenné lehetővé, hogy a gátlószerek az útvonal különböző pontjait gátolják. A vázolt elképzelések alapján a molekuláris profil meghatározások újrafogalmazott célkitűzése a sejtálózatok feltérképezése, mivel azok kijelölik az egymással kapcsolatban álló gyógyszer-célpontok optimális készletét. Az új kombinációs terápiák használatától a nem kívánatos toxikus mellékhatások elkerülése

is várható. Az új elgondolások helyességét azonban igazolni kell egészséges sejteken is, ahol meg kell határozni a gyógyszerek kombinált toxikus hatásait.

A kulcsfontosságú jelátadó útvonalak működési állapotának feltérképezése az egyénre szabott terápia kiindulópontja lesz. A vázolt forgatókönyv alapján a terápiát az egyes daganatokra jellemző molekuláris hibákra tervezhetjük. Annak függvényében leszünk képesek új kombinációs vagy célzott terápiák kifejlesztésére, hogy mennyi új információval szolgálnak az újonnan formálódó robusztus technológiák (fehérje array-ek, RNSi) a jelátadásról (benne a fehérje–fehérje, fehérje–DNS és/vagy a fehérje–RNS kölcsönhatásokról). A kezelés hatékonyságának meghatározása a kezelések korai fázisában várhatóan elősegíti a korai beavatkozások megtételét és a beteg számára a pozitív kifejeletet.

A következő évtized – Európa a rák ellen

A rákkutatóknak a következő évtized is bőven ad munkát. Az európai rákkutatás versenyképességének fokozására és az új tudományos eredmények gyakorlati rákszerzésének elősegítésére az európai rákszervezetek vezetői (a szerző részvételével) egy megvalósíthatósági tanulmányt készítettek. Az EU-támogatást élvező (EUROCAN+ PLUS) csoport vállalta, hogy a következő két évben feltárja a tagországokban folyó rákkutatás legfontosabb akadályait, segíti a nemzeti rákkutatások európai integrálását, javaslatot tesz az EU 7. Keretprogramjának témaprioritásaira.

A genomikai kutatások támogatása és az eredmények egészségügyi hasznosításának elősegítése az EU jelenlegi (2002–2006 közötti) 6. Keretprogramjának első számú prioritása. A rák leküzdésére (Combating Cancer) az EU 435 millió euró pályázható támogatást biztosít a nemzeti rákkutatási támogatások ki egészítésére, ezzel is jelezve a rákgenomikai kutatások kiemelt fontosságát. Magyarországon húsz éve folynak nemzetközi szinten

elismert molekuláris onkológiai kutatások. Ugyanakkor *az EU-tagországokban végzett friss felmérés szerint hazánk (még az új tagországok között is) sereghajtó a rákkutatás nemzeti támogatottságát illetően. Magyarországon ma a GDP 0,0012 %-a jut a rákkutatás támogatására kormányzati és alapítványi forrásból összesen, ez 0,08 eurót jelent egy főre. (www.ecrm-forum.org/report/ECRM_report.pdf).*

A 6. Keretprogramban meghirdetett EU pályázati kiírás témáit az 1. táblázat ismerteti. Az EU rákgenomikai pályázatainak elbírálásában 2003 óta szerzett tapasztalatai arról győzték meg a szerzőt, hogy a közeljövő legnagyobb kihívását továbbra is a genomika területén született tudományos eredmények klinikai gyakorlati alkalmazása jelenti, ami új típusú multidiszciplináris együttműködést feltételez. Láttuk, hogy a genomi és proteomi microarray technológiák klinikai rutin-alkalmazhatóságáig még sok a tennivaló. A technikák standardizálása és több nagy és statisztikailag alátámasztott adatbank független kiértékelése után várható, hogy közelebb jutunk az egyes betegek személyre szabott terápiákhöz. Az a megfigyelés, hogy viszonylag kisszámú útvonal zavara felelős sok daganatfejléséért, arra enged következtetni, hogy a célzott kezeléseken használt rákgyógyszerek a rákbetegségek széles skáláján bevetethetők lesznek.

A terápia sikertelenségéért felelős áttétes daganatos betegek szerveztében a ráksejtek százmilliárdjai vannak jelen. Mai szemmel nézve reménytelennek tűnik a kiirtásuk. A daganatsejtekben levő rengeteg mutáció révén ugyanis a ráksejtek gyorsan létrehozzák a terápiát kijátszó variánsaikat. Másrésről azonban a legtöbb ilyen előrehaladott állapotú rák „válaszol” a durva terápiás beavatkozásokra. A közeljövőben az egyre jobban feltárt „ráksejt-útvonalak” egyre pontosabb célbavétele az új generációs gyógyszerekkel óvatos optimizmusra ad alapot.

A genomikai forradalom utáni időszakban is érdemes feltenni magunknak a kérdést, hogy hosszú távon a daganatos megbetegedések és halálozások csökkentésére az egyre újabb, egyre jobb gyógyszerek kifejlesztése jelenti-e az optimális megoldást. A nyugati társadalmakban élvezhető hosszabb élet-tartam sokkal inkább az eredményesebb

betegségmegelőzés következménye, mint a jobb kezelése. Régóta tudott, hogy a rák leggyakoribb formái a közismert rákkeltő hatások (például a dohányzás, a napozás) korlátozásával megelőzhetők. Más daganatok, mint például az emlő-, prosztata-, méhnyak-, és vastagbélrák, korán észlelhetők, így a daganatos megbetegedések és halálozások száma

Integrated Projects (IP)

Molekuláris célpontok
Sugárterápia
Preklinikai vizsgálati modellek
Fertőzések szerepe a daganatok kialakulásában
Daganatok immunszabályozása
Az apoptózis modulációja

Networks of Excellence (NoE)

Klinikai fázisvizsgálatok
Ritka rákok
Nagykockázatú populációk

IP/NoE

Funkcionális onkogenomika
Molekuláris képkötő eljárások
Rákregiszterek

Specific Targeted Research Projects (STREP)

Familiáris rákok
A „minimális” betegség észlelése és kezelése
Tumor–gazdaszervezet kölcsönhatások
Rezisztencia a gyógyszeres kezelésekkel szemben
Gyermekekori rákok
Terminális állapotban levő betegek ellátása
Össejtek a daganatképződésben
Innovatív technológiai megközelítések
A képkötő eljárások felbontóképességének javítása

STREP/ Coordinated Actions (CA)

Áttétképződés (emlő)
Prognosztikai és prediktív markerek
Fájdalommal kapcsolatos mechanizmusok

Specific Support Actions (SSA)

Konferencia (sejtdifferenciálódás és rák)

SSA/CA

Megvalósíthatósági tanulmány: Rákkutatás koordinálása

1. táblázat • „A RÁK ELLENI KÜZDELEM” az EU 6. Keretprogramjában
(témák és pályázati formák)

is csökkenthető. Legalább harminc-negyven év szükséges ahhoz, hogy egy hámsejt annyi genetikai hibát halmozzon fel, amennyi elég az áttétes betegség kialakulásához. Sok időnk van arra, hogy a daganatok még a hagyományos kezelési módokkal is gyógyíthatók legyenek. Az új molekuláris diagnosztikai

vizsgáló módszerek nyújtotta *korai daganatészlelés és a betegség megelőzése a következő évtizedekben is a legbiztosabb módja lesz a daganatos halálozások csökkentésének.*

Kulcsszavak: *rákgenomika, rákgenetika, rákgének, jelátadó útvonalak*

IRODALOM

- Almaas, Eivind – Kovács B. – Vicsek T. – Oltvai Z. N. – Barabási, A.-L. (2004): Global Organization of Metabolic Fluxes in the Bacterium *Escherichia Coli*. *Nature*. **427**, 839–843.
- Barabási, Albert-László – Oltvai Zoltán N. (2004): Network Biology: Understanding the Cell's Functional Organization. *Nature Reviews. Genetics*. **5**, 101–113. [http://www.nd.edu/~networks/Publication%20Categories/01%20Review%20Articles/NetworkBio_Nature%20Rev%20Genetics%205,%20101-113%20\(2004\).pdf](http://www.nd.edu/~networks/Publication%20Categories/01%20Review%20Articles/NetworkBio_Nature%20Rev%20Genetics%205,%20101-113%20(2004).pdf)
- Danial, Nika N. – Korsmeyer, Stanley J. (2004): Cell Death: Critical Control Points. *Cell*. **116**, 205–219.
- Futreal, P. Andrew et al. (2004): A Census of Human Cancer Genes. *Nature Reviews. Cancer*. **4**, 177–83.
- Huang, Ying. – Sadee, Wolfgang (2003): Drug Sensitivity and Resistance Genes in Cancer Chemotherapy: A Chemogenomics Approach. *Drug Discovery Today*. **8**, 356–363.
- Hunter, Kent W. (2004): Host Genetics and Tumour Metastasis. *British Journal of Cancer*. **90**, 752–755.
- Jeney András – Kralovánszky Judit (szerk.) (2005): *Onkofarmakológia*. Medicina, Budapest
- Nathanson, Katherine L. et. al. (magyar szerzők: Oláh E. – Geczi L. – Bodrogi I.) (2005): The Y Deletion Gr/gr and Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumor. *The American Journal of Human Genetics*. **77**, 1034–43.
- Ntzani, Evangelia E. – Ioannidis, John P. A. (2003): Predictive Ability of DNA Microarrays for Cancer Outcomes and Correlates: An Empirical Assessment. *The Lancet*. **362**, 1439–1444.
- Oláh Edit (2005): A BRCA1 és BRCA2 gének. *Magyar Tudomány*. **8**, 989–1000.
- Oláh Edit – Kökény Sz. – Papp J. – Bozsik A. – Keszei M. (2006): Modulation of Cancer Pathways by Inhibitors of Guanylate Metabolism. *Advances in Enzyme Regulation*. **46**, (In Press)
- Paez, J. Guillermo – Janne, P. A. – Lee, J. C. et al., (2004): EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*. **304**, 1497–1450.
- Shay, Jerry W. – Roninson, Igor B. (2004): Hallmarks of Senescence in Carcinogenesis and Cancer Therapy. *Oncogene*. **23**, 2919–2933.
- Vogelstein, Bert – Kinzler, Kenneth W. (2002): *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw-Hill, Toronto
- van 't Veer, Laura J. – Dai, H. – van de Vijver, M. J. – He, Y. D. – Hart, A. A. M. – Mao, M. et al. (2002): Gene Expression Profiling Predicts Clinical Outcome of Breast Cancer. *Nature*. **415**, 530–536.
- Wulfkühle, Julia – Espina, V. – Liotta, L. – Petricoin,

MOLEKULÁRIS CÉLPONTOK A DAGANATOKBAN

Kopper László

az MTA doktora, igazgató, Semmelweis Egyetem
I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet
kopper@korb1.sote.hu

A daganatok biológiai (klinikai) viselkedése rendkívül széles határok között mozog. Egyesek tünetmentesek, még kozmetikai problémát sem okoznak, mások döbbenetesen rövid idő alatt elpusztítják a gazdaszervezetet. A sokfésőség azokra a malignus (rosszindulatú) daganatokra is jellemző, amelyek növekedésük mellett terjedésre, áttétképzésre is képesek. Nem egyszerű tehát olyan közös okokat és mechanizmusokat találni, amelyek amellett, hogy magyarázatul szolgálnak erre a heterogenitásra, stratégiát kínálnak a daganatok megelőzésére, felismerésére és kezelésére. Reményeink szerint a molekuláris szintű vizsgálatok közelebb visznek e kihívások megválaszolásához.

Ma már általánosan elfogadott, hogy a daganatok kialakulásáért elsősorban a genetikai állomány szerkezetében és/vagy funkciójában bekövetkező változások felelősek. A génhibák létrejöttét számos, sok esetben egyénileg eltérő tényező befolyásolja: pl. a DNS-hibajavítás (DNS-repair), a különböző molekulák (többek között karcinogének, gyógyszerek) felvételének és metabolizációjának képessége. A daganatok kialakulása és növekedése szempontjából elsősorban a sejtek proliferációját, pusztulását (apoptózist) és a környezetével (szomszédos sejtekkel/matrixszal) való kapcsolatát szabályozó gének hibája a meghatározó. Ezek a szabályozási utak értelemszerűen, egymással több ponton összefüggenek, egymást befolyásolni, sokszor he-

lyettesíteni képesek; és ez nemegyszer a kezeléssel szembeni rezisztenciához vezet.

Elteltekintve a részletektől, az említett szabályozás azt határozza meg, hogy a sejt a belülről vagy a kívülről érkező jelekre hogyan reagál. A válasz döntést igényel, amely – általában – egy adott génprogram aktiválásából áll. Ez dönti el, hogy a sejt életképes marad-e, vagy önkezeléstől elpusztul. Ha életben marad, akkor vagy proliferál, vagy differenciált, a sejtre jellemző funkciót végez. Ez a szabályozás jellemzően több, kaszkád-szerűen működő lépcsőből áll: a jelek először receptorokat (sejtfelszíni, sejten belüli) aktiválnak, innen jelátvivő fehérjéken, fehérje-komplexeken keresztül jutnak el (utolsó lépcsőjük a transzkripció faktorok/komplexek) a DNS-ig – a DNS-en bizonyos gének expressziója fokozódik és/vagy gátlódik, majd a program kivételéhez szükséges fehérjék szintetizálódnak. (Apoptózis esetében nem feltétlenül szükséges génválasz, mert e nélkül is aktiválódhatnak a sejtpusztuláshoz vezető proteázok.) Daganatok esetében hiba e rendkívül leegyszerűsített menetrend bármelyik szintjén bekövetkezhethet, mégpedig olyan hiba, amely az említett szabályozások elomlásához, a daganatsejtek progresszív felhalmozódásához jelentősen hozzájárul. Nyilvánvaló, hogy ezeknek a hibáknak az azonosítása kulcsfontosságú ahhoz, hogy a daganatok növekedésébe vagy terjedésébe oksszerűen avatkozhatassunk be.

Ma már bizonyítottnak tekinthető, hogy számos kritikus génhibának kell jelen lennie ahhoz, hogy daganat keletkezzen. Ez persze nem egyik pillanatról a másikra történik, hiszen igen sokszor jól ismerjük a daganatkialakulás kisebb-nagyobb rizikóját hordozó daganatelőtti állapotokat, sőt, olyan génhibát vagy génhibákat is ki lehet bennük mutatni, amelyet azonosíthatunk a későbbi daganatban. Krónikus betegségről van tehát szó, olyanról, amelyben a változó sebességgel növekedő és terjedő szövet egyre inkább kikerül a környezete és így a szervezet szabályozása alól. (Ez nem azt jelenti, hogy – sajnos igen ritkán – spontán visszafejlődés vagy kидifferenciálódás nem fordulna elő.) Az egyik legnagyobb problémát az jelenti, hogy a daganatot felépítő sejtek, bár rendszerint egy klónból származnak, a génhibákat nem teljesen egyformán „gyűjtik össze”, egyesek el is pusztulnak, míg mások alkalmassá válnak arra, hogy a számukra igen mostoha körülmények között, idegen mikrokozmoszban is képesek legyenek az életben maradásra, sőt szaporodásra. Ez a heterogenitás és az ezt kihasználó szelekció a kemo- vagy sugárterápiás beavatkozásokkal szembeni rezisztenciát is eredményezheti.

Az elmúlt években igen sok daganattípus esetében ismertünk meg olyan génhibákat, amelyek terápiás célpontként is felhasználhatók. Elméletileg. Ha az adott génhiba csak a daganatsejtekben található és a normális sejtekben nem, akkor a „célzás” elég specifikus és szenzitív lehet. Más esetekben a helyzet nem ilyen ideális, hiszen olyan hibás géneket vagy termékeiket kell megtámadnunk, amelyekhez hasonló vagy éppen ugyanolyan a normális sejtekben is előfordul. Ennek ellenére szaporodik azoknak a preklinikai és klinikai vizsgálatoknak a száma, amelyek a célzott terápia eredményességéről számolnak be. A továbbiakban néhány példán mutatom be azt a stratégiai megközelítést, amelyre a daganat elleni gyógyszerek fejlesztését

ését a jelenben és közeljövőben alapozni fogják (juk). Hangsúlyozom, ezek kiragadott példák, és messze nem fedik le azt a sokszínűséget (eredményeket és kudarccokat egyaránt), amelyet e területen napjainkban tapasztalhatunk.

A növekedési faktorok és receptoraik

A daganatellenes kezelés talán legkedveltebb molekuláris célpontjaivá váltak a sejtfelszíni növekedési faktorok és receptoraik, utóbbiak közül a tirozin-kináz-receptorok (TKR). E receptoroknak és ligandjaiknak igen fontos szerepet tulajdonítanak a daganatok keletkezésében, génjeik hibája (mutáció, amplifikáció vagy a receptor csökkent lebontása) a normális szabályozástól függetlenül állandó növekedéstimulálást eredményezhet, azaz biztosíthatja a daganatok autonóm növekedését.

A sejtfelszíni TKR-családnak kb. 58 tagja van. Ide tartoznak például az EGFR-család tagjai, az ISNR, az ILGFR, a PDGFR, a VEGFR, a KIT és az FMS gének által kódolt receptorok stb. A TKR-ok több mint 50 %-uknál mutatták ki túltermelésüket vagy mutációikat humán hiper- vagy hipoproliferatív betegségekben. Érthető tehát, hogy daganatellenes célpontként szolgálhatnak. A sejtből a felszíni receptorokon kívül még igen sok, a jelátadásban aktív szerepet játszó tirozin-kináz található. (A tirozin-kináz képesség a saját vagy más fehérje tirozinjának foszforilálását jelenti.)

A TKR-ok sokszor nem egy, hanem több jelutat is aktiválhatnak. Az EGFR-ről indulnak ki például a GRB2-SOS-RAS-RAF-MEK-ERK, a PI3K-AKT-mTOR, a PCLY és a JAK-STAT utak. Az EGFR az EGF-en kívül egyben támadási pontja a G-fehérjékhez kötődő receptorok, a citokinreceptorok, az integrinek felől érkező, a membrándepolarizáció vagy a sejtet érő stressz hatására kialakuló heterológ jeleknek is. Nem csodálható, hogy az EGFR kulcsfontosságú olyan sejtfunkciók szabályozásában, mint a túlélés biztosítása, ezen belül a sejtproliferáció, a differenciáció és a motilitás.

Közel húsz évvel ezelőtt fedezték fel az EGFR-klónozási projekt melléktermékeként a humán EGFR-hez igen hasonló kinázt, a HER2-t (ERBB2 vagy patkányoknál neu), amelyről később kiderült, hogy az invazív emlőrákos betegek kb. 30 %-ában túltermelődik, illetve hogy ez rossz prognosztikai tényező emlő- és prosztatarákokban. A HER2 ligandja nem ismert, de feltételezik, hogy heterodimerizációs partnerként szolgál az EGFR és társai (HER3, HER4) számára és segíti elő aktiválódásukat. A génkutatásokon alapuló első antikináz terápiás szer a HER2 ellen kifejlesztett humanizált monoklonális antitest a trastuzumab (Herceptin) volt. (Az FDA 1998-ban engedélyezte a HER2-t túltermelő metasztatikus emlőrákkal szemben.) A trastuzumab a daganatsejtek felszínén kötődik a HER2-höz, a receptor internalizálódik, a sejtciklus gátlódik, immuneffektorok mobilizálódnak. Klinikai vizsgálat alatt áll az az antitest (Omnitarg, Petuzumab), amelyet a HER2-HER3 heterodimer ellen alakítottak ki.

Az EGFR gátlására tervezett kis molekulák között szerepelnek a quinazolinok, amelyeknek egyik tagját (gefitinib, Iressa) nem-kissejtes tüdőrák ellen engedélyezték (2002). A klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a gefitinibbel szemben bizonyos betegcsoportok jobban reagáltak, mint mások. Az újabb adatok szerint az EGFR gén TK doménje ATP-t kötő régiójában a 18-21 exon területén kialakult szomatikus mutáció felelős lehet a gefitinibbel szembeni nagyobb érzékenyséért. Ilyen mutációk gyakoribbak voltak nem dohányzó japán nőkben, adenocarcinoma esetén (nem-kissejtes tüdőrákokat vizsgáltak) (Paez et al., 2004), de ez természetesen nem korlátozódik az említett betegcsoportra. Mutáns vagy amplifikált EGFR gén jelenlétét hazánkban is kimutatták, és a bevezetett gefitinib kezelés eredményesnek mutatkozott. (Schwab et al., 2005). Valószínű, hogy mutáns EGFR jelenlétében a gefitinib a daganatsej-

tek apoptózisát is elősegíti. Érthető, hogy a mutáció kimutatása a terápia tervezéséhez, a kezelendő betegek kiválasztásához rendkívül fontos (lenne). A kérdés természetesen nem ilyen egyszerű, hiszen sok olyan beteg is észlelték, akiknél a tünetek javultak, a betegség stabilizálódott, de mutációt nem tudtak kimutatni, ezért egyéb mechanizmusok jelenlétével is számolni kell (Herbst et al., 2004). A gefitinibbel kapcsolatban megemlíthető egyrészt, hogy folyamatban van kipróbálása például a fej-nyak régió, az emlő és a vastagbél rákjaival szemben is, másrészt az, hogy klinikai alkalmazásának engedélyét néhány országban visszavonták (ami persze nem jelenti a vizsgálatok megszüntetését, sőt). Ugyancsak az EGFR-t gátló kis molekulák közé tartozik az erlotinib (Tarceva) is, amely a TKR autofoszforilációját gátolja. Klinikailag ezt a szert is a nem-kissejtes tüdőrákok ellen engedélyezték.

A 2-fenilaminopirimidin (imatinib, Glivec, az USA-ban Gleevec) is eredményes karriert fut be. Célpontjai között elsőként a BCR/ABL fúziós fehérjét (a CML-ben, krónikus mieloid leukémiában a t:9;22 eredményeként túltermelt nem receptor TK-t) azonosították. (Ezt a transzlokációt a CML-es betegek 95 %-ában kulcsfontosságú génhibának gondolják.) Kiderült, hogy az imatinib hatékonyan gátolja a PDGFR-t és a KIT-et is. Utóbbi a gasztrointesztinális stromális tumorok (GIST) patogenezisében játszik fontos szerepet, és az eddig a konvencionális szerekkel alig vagy nem befolyásolható esetekben az imatinib kezelés látványos javulást, sokszor gyógyulást eredményezett. Az imatinib klinikai alkalmazását a CML ellen 2001-ben, a GIST ellen 2002-ben engedélyezték. A krónikus mieloid leukémia (CML) kezelése, különösen a blasztos krízis esetén, igen nehéz feladat, ekkor a leukémiás sejtek rezisztenssé és még agresszívebbé válnak. Kimutatták, hogy a BCR/ABL1 célpontjai közül a krízis során a LYN (ugyancsak protein-kináz) aktiválódik,

melynek fontosságát az is tükrözi, hogy a LYN mRNS-ével szemben kialakított rövid, interferáló RNS (siRNS) – imatinibrezisztens és nem rezisztens betegekből származó – primer leukémiás sejtek több mint 90 %-ában apoptózist indukált. (Plasznik et al., 2004). Kipróbálás alatt áll az imatinib alkalmazása dermatofibroszarkóma protuberans esetén is, ahol az egyik jellegzetes génhiba a kollagén 1A1 és a PDGFRB gének transzlokációja (t:17;22), ami fúziós fehérjét eredményez.

A molekuláris célpontok azonosítása és ellenük a megfelelő vegyületek kialakítása, gyógyszerre fejlesztésük rögzös utakat járhat be. Erre példa az előrehaladt metasztatikus kolorektális daganatokkal szemben adható humanizált monoklonális antitest, a Cetuximab (Erbix) engedélyezése (2004), amelyet még az 1980-as évek elején terveztek az EGFR extracelluláris doménjeivel szemben. Remélhető, hogy a kísérleti eredmények klinikai hasznosítása („transzlációja”) a jövőben sokkal gyorsabbá válik. Ezt segíti elő például az a vizsgálat, melynek során nagyteljesítményű szekvenáló technikák bioinformatikával párosítva analizálják vastagbélrákokban a tirozin-kinomot (a TK családot) (Bardelli et al., 2003). Ezzel számos, idáig nem ismert mutációt azonosítottak TK génekben, amelyek a jövőben ugyancsak terápiás célpontok lehetnek.

ATKR (és így az EGFR) gátlók hatása sokszor átmenetinek bizonyul, vagy azért, mert a receptor újabb mutációja révén érzéketlenné válik a gátlószert iránt, vagy a daganat alternatív növekedési utat talál a jeltovábbító számára (a jel „kikerüli”) például az EGFR-t, vagy aktiválódik a receptorról kiinduló jelút távolabbi lépcsője). A lehetséges problémák sokszínűségét jelzi, hogy például a neuroblasztoma sejtekben a TRKA (ugyancsak TKR, a neutrofin receptor-család tagja, ligandja a *nerve growth factor*; ami elengedhetetlen a központi és perifériás idegrendszer fejlődésében) növekedést gátló, egyben differenciációt serkentő formája helyett

a mRNS-nek olyan *splicing* variánsa keletkezik, amely a daganatsejtek növekedését serkentő – tehát a normális funkcióval éppen ellentétes hatású – fehérjét kódol (Tacconelli et al., 2004).

A hatékonyság növelésének egyik útja lehet, ha egyszerre több kinázgátlót alkalmaznak, vagy olyan kinázgátlókat fejlesztenek, amelyek több jelutat támadnak egy időben. Ilyen például az EE788, amely az EGFR mellett a VEGFR2-t is gátolja (Yigitbasi et al., 2004).

A daganatsejtek életképességét biztosító lipid-kináz út

A daganatok növekedése során számos olyan szelekciós mechanizmusnak kell érvényesülnie, amelyek a „túlélést” támogatják. (Lényegében az életképesség – *survival* – megőrzéséről van szó.) A túlélési jel túlsúlya azt jelentheti, hogy még normális apoptózis mechanizmus jelenlétekor sem sikerül a gyógyszerek sejtthálát indukálnia, mert a túlélési jel gátolja az apoptózist. Fokozottabb a kudarcs esélye, ha az apoptózishoz vezető molekuláris utak is gátoltak. Feltételezzük, hogy ha sikerül a túlélést biztosító jelutakat gátolni, akkor több esélyük lesz a konvencionális – részben vagy zömmel az apoptózis indukálásán keresztül ható – gyógyszereknek.

Az egyik igen fontos, túlélést biztosító jelutat a lipid-kinázok alkotják, amelyeket a növekedési faktorok a receptorokon – például TKR-on – keresztül aktiválhatnak. Az út egyik kulcseleme a foszfatidil-inozitol 3-OH kináz (PI3K), amely központi szerepet játszik például olyan jelátvivő foszforilációjában, mint az AKT (protein-kináz B). Az AKT kialakulását gátolja a PTEN. Az AKT-ból legalább hét jelút indul ki, amelyek mindegyike végső soron az apoptózis létrejöttét akadályozza. Valószínű tehát, hogy az AKT gátlása több úton is elősegíti az apoptózis indukálhatóságát, ha nem is egyforma hatékonysággal.

Humán daganatokban igen gyakran károsodnak a lipid-kináz út tagjai. Ezek a hibák fontosak a daganatsejtek túlélése szempontjából, ezért gátlásuk olyan kis dózisban is terápiás lehet, amely a normális sejteket nem károsítja. Ilyen hiba például a TRK-túltermelésén vagy mutációján kívül a PI3K katalitikus alegységének (p110) amplifikációja, a PTEN foszfatáz működésének csökkenése vagy elvesztése, az AKT2 amplifikációja, a TSC1 vagy TSC2 mutációi, az eIF4E vagy S6K1 túltermelése vagy amplifikációja. Ezek a hibák ismereteink szerint a kemoterápia iránti rezisztencia (az apoptózis indukálásának elégtelensége) oki tényezői közé tartoznak. A fő utak mellett számos, részben egymást keresztező „mellékút” is ismertté vált, ami sokszor érthetővé teszi, hogy miért nem sikerül a várt hatást elérni. (Némi cinizmus: néha az az érthetetlen, hogy ennek az igen összetett szabályozási hálózatnak az aktivitását hogyan lehet mégis céljainknak megfelelően módosítani.)

Az AKT a feltételezések szerint a sclerosis tuberosa komplexen keresztül szabályozza az mTOR aktivitását (TSC1: hamartin, TSC2: tuberin), amelyhez egy kis GTP-kötő fehérje (RHEB) is csatlakozik. (Humán daganatokban RHEB-bel és TOR-ral kapcsolatban génhibáról nincs tudomásom.) A TSC1 és TSC2 kiesése a TSC-szindrómához vezet, amely ritkán szövődik humán daganatokkal, leggyakrabban a világossejtes veserákkal. Feltehetően ilyenkor a TSC inaktivációja *per se* nem vezet daganat kialakulásához, hanem a génhiba az angienezist befolyásolja, ugyanis a TSC2 az egyik legfontosabb angiogén tényezőt, a VEGF-et szabályozza TOR-függős és -független úton. A TSC génhibája esetén a VEGF aktiválódik.

Az utóbbi évben fokozott figyelem fordult a PI3K-AKT útvonalon az mTOR felé (TOR – *target of rapamycin*, szerin/treonin kináz). Az mTOR normálisan a növekedési faktorokra adott „transzlációs választ” sa-

bályozza a fehérjeszintézis szereplőinek (például riboszomális fehérje S6-kináz és a 4E-BP fehérjék) foszforilációjával. Az mTOR – sejtípustól függően és feltehetően a sejtet érte jelek eredményeként – változtatja sejtben belüli lokalizációját. Kimutatták a sejtmagban és a citoplazmában is (itt a mitokondriumokban, endoplazmás retikulumban). A rapamycin olyan szernek bizonyult, amellyel ezt az utat szelektíven lehetett gátolni, míg az AKT által befolyásolt többi útra ilyen szer még nem áll rendelkezésre. Hans-Guido Wendel és munkatársai (2004) egér B sejt limfóma modellen mutatták ki, hogy olyan tumorokban, amelyekben a túléléshez AKT-ra volt szükség, és amelyek konvencionális szerekre (például doxorubicin, cytoxan) rezisztensek voltak, az AKT-utat rapamycinnel gátolva a tumorok az említett szerekkel szemben érzékenyekké váltak. Ha viszont a túléléshez BCL2-re volt szükség, akkor a rapamycin hatástalannak bizonyult.

Az mTOR tehát elsősorban a mRNS-ről történő fehérjeátírást szabályozza. Ez a hatás a 4EBP1-en keresztül érvényesül, gátolva az elongációt elkezdő faktort (eIF4E – elongation initiation factor). A rapamycin feltehetően olyan fehérjék szintézisét blokkolja, amelyek a túléléshez, a sejtproliferációhoz szükségesek. Valószínű, hogy az eIF4E-nek apoptózist gátló hatása is van (főleg a cMYC-indukálta apoptózist függeszti fel, megakadályozva a citokróm c kiszabadulását a mitokondriumokból). Megerősítést igényel az a lelet is, hogy az eIF4E a ciklin D1 szintéziséhez szükséges mRNS-t szállítaná a sejtmagból a citoplazmába. Az kétségtelen, hogy Wendel és munkatársai az eIF4E túltermeltetésével a rapamycin apoptózist elősegítő hatását ki tudták kapcsolni, ami igazolja ennek a lépésnek biológiai fontosságát. A különböző vizsgálatokból bizonyosnak látszik, hogy az AKT-mTOR-eIF4E út klinikailag ígéretes célpont, feltéve, ha ez az út biztosítja a sejt

számára a túlélést. Nyilván eredménytelen a rapamycin – vagy más hasonló vegyület – adása, ha a túlélésért más mechanizmus a felelős, vagy az eIF4E más módon (nem az mTOR-on keresztül) aktiválódik.

Bár az NCI szűrőprogramjában a rapamycin jelentős antitumor-aktivitást mutatott, a stabilitási és az oldékonysági problémák miatt parenterális formulálása nem volt megfelelő, ezért a klinikai vizsgálatokat már az analógjaival végezték. A CCI-779 (i. v. és *per os* adásra alkalmas) fázis III-ban, a RAD001 (csak orálisan adható) és AP23573 fázis I-ben, az AP23841 preklinikai fejlesztés alatt áll. Az egyik legfontosabb feladat – mint minden más hasonló terápiánál – azoknak a betegeknek a kiválasztása, akik valószínűleg reagálni fognak az mTOR gátlására. Az is biztos, hogy az mTOR-gátlók használatára elsősorban kombinációkban fog sor kerülni.

Az mTOR másik célmolekulája az S6-kináz (S6K) (a foszforilált S6 ugyancsak a fehérjeszintézis szabályozásában vesz részt). Fokozott aktivitása nem ritka a daganatsejtekben, ami feltételezetten nem kívánt fehérjék túltermelését támogatja. Azt is feltételezik, hogy az mTORhatása az angiogenezistámogatásával – is – érvényesül (befolyásolhatja a HIFa és ezen keresztül a VEGF aktivitását).

Az mTOR által szabályozott tényezők közül az S6K1 és a 4EBP1 konstitutívan foszforilált a BCR/ABL-t expresszáló CML sejtekben, ami a PI3K-TOR út részvételét jelzi, és egyben okot adhatna az ezt gátló szerek és a BCR/ABL-gátlók (például imatinib/Glivec) kombinációjára.

A sejtben belüli fehérjék lebontása

A normális sejtfunkciók fenntartásának egyik kulcsa az, hogy a működést szabályozó fehérjék megfelelő időben, mennyiségben és formában keletkezzenek (ezt teszi lehetővé a transzkripció, a fehérjeszintézis és a keletkezett fehérjék védelme), valamint

az, hogy megfelelő ütemben távolítódjanak el a sejtből. Az utóbbiért – leegyszerűsítve – két mechanizmus felelős: (a) a lizoszómák, amelyek az extracelluláris és transzmembrán fehérjéket bontják le, és (b) a proteaszómák, amelyek az intracelluláris fehérjéket távolítják el. Míg a lizoszómák (amelyek citoplazmatikus vezikulumként membránjukkal körülvesszik a proteolitikus enzimeket, megakadályozva azt, hogy a fehérjelebontás szabályozatlanul történjen) régi szereplői a tankönyveknek, addig a proteaszóma-rendszert csak most kezdjük megismerni.

A funkcionálisan aktív 26S proteaszóma 2.4 MDa ATP-függő proteolitikus komplex, amely sejtípusonként a citoplazmában vagy a sejtmagban helyezkedik el. Egy 20S cilinderalakú (hengeres) katalitikus komplexből és ennek mindkét végén 19S szabályozó alegységekből áll. Azokat a fehérjéket, amelyeket el kell távolítani, általában a fehérjét megjelölő ubikvitin „zászló” alapján azonosítja (bár az ubikvitinálás nem előfeltétele minden fehérje eltávolításának). A proteaszómák feladata számos olyan fehérjének a lebontása vagy átalakítása, amelyek a sejtciklus vagy az apoptózis fontos szabályozói: például ciklinek/ciklinfüggő kinázok/ciklinfüggő kinázgátlók, p53, kaszpázok, BCL2, NFκB, CDC25A/B/C. A p53 szabályozásának fontos eleme az, hogy a p53 saját gátlójának, az MDM2-nek (amely egy ubikvitinligáz E3) az expresszióját fokozza. Ezért az MDM2 génhiba miatti túltermelése megakadályozhatja a p53 sejtciklust gátló vagy apoptózist indukáló képességét. A proteaszómagátlás a p53 aktivitását helyreállíthatja.

Az NFκB-t az IκB tartja komplexben, azaz gátlás alatt. A sejtet érő stressz (amit okozhat például kemo- vagy sugárterápia) hatására az IκB foszforilálódik és ubikvitinálódik, majd a proteaszóma lebontja, és így felszabadul az NFκB. Az NFκB pedig – az esetek többségében – multifunkcio-

nális transzkripció faktoroként elősegíti a túlélést szolgáló különböző sejtfunkciókat (elősegítve növekedési faktorok, sejtadhéziós molekulák, multidrogrezisztencia fehérjék, angiogén faktorok, antiapoptotikus faktorok – például IAP-család tagjai, BCL2 stb.) expresszióját. Az NFκB aktivitásának felfüggesztése, például az IκB proteasómalis lebontásának megakadályozásával gátolhatja a daganatsejtek életképességét.

A proteasómák daganatellenes célpontként való felhasználásának problémáját nyilván az jelentheti, hogy a kezelések igen sok normális sejtet is érinthetnek, így a proteasómagátlás hatásának specificitása (a terápiás index biztosítása) igen kérdéses. Mégis, számos tapasztalat utal arra, hogy a proliferáló daganatsejtek sokkal érzékenyebbek a proteasómakkal szemben, mint a normális sejtek. (Ennek pontos magyarázatát még kutatják, számos elmélet született, az is elképzelhető, hogy az ok sejtípustól függő.) Ezek a megfigyelések lendítették előre a proteasómagátlók tervezését, amelyekből klinikai kipróbálásig jutott például a bortezomib (mint daganatgátló) és a PS519/MLN519 (mint gyulladásgátló). A bortezomib (Velcade, PS341) a fent említett gátlásokat okozza (így az NFκB és a BCL2 aktivitásának csökkenését), és igen sok daganatsejtípussal szemben mutatkozott hatékonynak. Talán a hematológiai daganatokban, különösen a refrakter vagy relapszusban levő mielóma multiplexes beteg gyűlt össze a legtöbb tapasztalat, de fázis III vizsgálatok folynak szolid daganatos betegeken is. A megválaszolandó kérdések között például nagyon fontos annak eldöntése, hogy a bortezomib egyedül vagy kombinációban hatékonyabb-e.

A proteasómakat a lebontandó fehérjéről az ubiquitinálás tájékoztatja. Ebben számos enzim vesz részt. Míg az E1-ből rendszerint egy, az E2-ből több, az E3-ből viszont igen sok áll rendelkezésre, így ha az

ubiquitinálást specifikusan akarjuk gátolni, akkor az E3 a megfelelő célpont. Ilyen stratégiára akkor lehet szükség, ha ennek az útnak az aktivitása felelős például az apoptózist elősegítő fehérje fokozott lebontásáért. Ilyen lehet a már említett MDM2 E3 ligáz gátlása, amely a p53 működőképességét biztosíthatja.

Előfordulhat, hogy a daganatnövekedést támogató fehérjék felhalmozódását és ezzel fokozott aktivitását az segítheti elő, hogy „megvédik” őket a hő sokkfehérjék. (A HSP90-nek kb. száz kliensfehérjeje van.) Ilyen elv alapján kutatnak például HSP90 elleni szerek után, melyek közül a geldamycint (17-AAG) fázis I-ben vizsgálják. A hő sokkfehérjékhez hasonló *chaperon* a clusterin, amelynek fokozott termelését találták prosztatákban. A clusterin ellen kialakított antiszenz (OGX011) a prosztatatektomia előtt kombinációban adva (például flutamid, buserelin, OGX011) feltehetően fokozza a hormon- és kemoszenzitivitást (fázis I vizsgálat).

A génexpresszió szabályozási zavara

A (tumor) szuppresszor gének funkcióját a daganatsejtekben vagy inaktíváló mutációk, vagy epigenetikai mechanizmusok (például DNS-metiláció, hiszton-deacetiláció) gátolják.

A gének CpG-ben gazdag promotereinek hipermetilációja – amely a gének expresszióját gátolja – a humán daganatok egyik jellegzetessége. A hipermetiláció kialakulása – miért, hol, mikor – azonban még magyarázatra szorul. Az érintett gének egy része a korral metilálódik (age-related), de vannak olyan daganatok is, amelyek különösen kiterjedten metilálódtak (CpG sziget metilátor fenotípust – CIMP – mutatnak). A CIMP fő jellegzetessége, hogy több gén metilációja együttesen fordul elő (metilációs mintázat). Valószínű, hogy kezdetben a *de novo* metiláció és terjedése replikációtól, azaz lényegében kortól függő esemény. Néhány gén azonban védett a foko-

zatosan terjedő metilációval szemben, és csak akkor hipermetilálódik, ha a metiláció alapján szelektálódik, vagy ha a védő mechanizmus (a védő gén) károsodik. Ilyen károsodás egyszerre több gén metilációját okozza – ezt a helyzetet jeleníti meg a CIMP. CIMP-et eredményezhet a jelentősen fokozott „metilációs nyomás” is, például a DNS-metiltranszferázok vagy hisztont-módosító fehérjék hatására.

Gyökeresen eltérő magyarázatot keres az az elképzelés, amely szerint a CIMP nem igényel specifikus génhibákat, hanem az „epimutagének”-kel történő ismételt expozíció eredménye. Ezek forrása pedig a környezet, és valóban, megfigyelések szerint a környezeti hatások befolyásolhatják a metilációt normális („korosodó”) és daganatos szövetben egyaránt. Ez az epigenetikai koncepció nyilván további vizsgálatokat igényel, de mindenképpen figyelemre méltó. Mint az is, hogy a DNS-metiláció általános elősegítője a krónikus gyulladás, amely számos esetben daganatelőtti állapotot jelent (Issa, 2004).

A hipermetilációt napjainkban igen kiterjedten vizsgálják, legkorszerűbben metilációs specifikus PCR-al. Feltételezik, hogy a metilációs mintázat tájékoztathat a prognózistól, sőt bizonyos gének működését a metiláció gátlásával igyekeznek visszaállítani.

A génextpresszió gátlásában a hisztonok deacetilálása is részt vesz. (Az acetiláció eltávolítja a hisztont a DNS-től, ezzel könnyíti a transzkripciót.) Xenograft daganatokon a hiszton-deacetilázok (HDAC) gátlása elsősorban az apoptózis elősegítésével mutatott terápiás hatást. Számos HDAC-gátlóval folynak klinikai fázisvizsgálatok.

Következtetések

A fenti példák is azt mutatják, hogy a daganatokkal kapcsolatos ismereteinket egyre inkább gyakorlati kérdések megválaszolására használjuk. A kritikus génhibák azonosítása lehetőséget teremt olyan gyógyszerek kifejlesztésére, amelyek a daganatok esetében az oki kezelést jeleníthetik meg. A valóság már több mint lehetőség, hiszen ilyen gyógyszereket már alkalmazunk, és igen sok már a biztató preklinikai fázis után klinikai kipróbálás alatt áll. A génhibák változatossága előbb vagy utóbb elengedhetlenné teszi, hogy genomikára alapozott diagnosztikus módszerek, mint a gén-*array*, a *tissue-array*, az SNP (single nucleotide polymorphism) segítsenek azonosítani azokat a betegeket, akik a jelátvivő molekulákkal szemben kifejlesztett anyagokra – nagy valószínűséggel – reagálni fognak. Szinte bizonyos, hogy a daganatsejtek genomjának nagy plaszticitása miatt olyan kombinációk (kis molekulák és antitestek kottélja) kialakítására lesz szükség, amelyekben a résztvevők eltérő és egymást kiegészítő mechanizmussal működnek.

Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a molekuláris célpontokra alapozott eljárásaink igen friss keletűek, és az alkalmazásukkal kapcsolatos olyan fontos kérdések, mint az öt éves túlélés vagy a gyógyultak arányának változása, a rezisztenciák és a melléktünetek fellépésének gyakorisága és ezek befolyásolásának lehetőségei, csak bizonyos idő távlatából válaszolhatók meg. Ennek ellenére nem kétséges, hogy a daganatok elleni harc új korszakba lépett.

Kulcsszavak: *onkológia, terápia, molekuláris célpont*

IRODALOM

- Bardelli, Alberto et al. (2003): Mutational Analysis of the Tyrosine Kinome in Colorectal Cancer. *Science*. 300, 949. <http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/300/5621/949.pdf>
- Herbst Roy S. – Fukuoaka M. – Baselga J. (2004): Gefitinib – A Novel Targeted Approach to Treating

Cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 4, 956–965.

Issa, Jean-Pierre (2004): CpG Island Methylator Phenotype in Cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 4, 988–993

Paez, J. Guillermo et al. (2004): EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*. 304, 1497–1500.

Patasnik, Andrzej et al. (2004): Short Interfering RNA (siRNA)

- Targeting of the Lyn Kinase Induces Apoptosis in Primary, and Drug-Resistant, BCR-ABL1+ Leukemia Cells. *Nature Medicine*. 10, 1187–1189.
- Schwab Richárd – Peták I – Pintér F. – Szabó E. – Kánya M. – Tamási A. – Várkonyi E. – Almási A. – Szokolóczy O. – Pápay J. – Moldvay J. – Kéri Gy. – Kopper L. (2005): Epidemális növekedési faktor receptor (EGFR): célpont a tüdő adenocarcinomájának kezelésében. *Orvosi Hetilap*. 146, 2335–2342.
- Tacconelli, Antonella et al. (2004): TrkA Alternative Splicing: A Regulated Tumor-Promoting Switch in Human Neuroblastoma. *Cancer Cell*. 6, 347–360.
- Yigitbasi, Orhan G. – Younes, M. N. – Doan, D. – Jasser, S. A. – Schiff, B. A. – Bucana, C. D. – Bekele, B. N. – Fidler, I. J. – Myers, J. N. (2004): Tumor Cell and Endothelial Cell Therapy of Oral Cancer by Dual Tyrosine Kinase Receptor Blockade. *Cancer Research*. 64, 7977–7984.
- Wendel, Hans-Guido – Stanchina, E. de – Fridman, J. S. – Malina, A. – Ray, S. – Kogan, S. – Cordon-Cardo, C. – Pelletier, J. – Lowe, S. W. (2004): Survival Signalling by Akt and eIF4E in Oncogenesis and Cancer Therapy. *Nature*. 428, 332–337.



A CUKORBETEGSÉG (DIABETES MELLITUS) GENETIKÁJA

Korányi László

az orvostudomány doktora, DRC Kft. Balatonfüred
laszlo.koranyi@drc.hu

Pánczél Pál

az orvostudomány kandidátusa
Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika
panczelp@yahoo.com

A cukorbetegség óriási és növekvő egészségügyi problémát jelent az egész világ számára. Az iparilag fejlett országokban már most is az egészségügyi költségvetés egyik legnagyobb terhe, a fejlődő országokban pedig a cukorbetegség előfordulásának robbanásszerű növekedése várható. Az előrejelzések 2025-re 300 millió cukorbeteget jósolnak, ezek 95 %-a a 2-es típusúhoz tartozik, míg a többi az 1-es típusú és a ritkább altípusok közé sorolható eset (WHO, 2000).

A vércukorszint szabályozásáról

Az emberi szervezet a vércukorszintet rendkívül szűk határok között, pontosan szabályozza. A glukóz a sejtek legfontosabb energiaforrása. A kórosan magas vércukorszint viszont, elsősorban a fehérvér és glukóz fokozott összekapcsolódása (a fehérvér glikációjá) révén, olyan folyamatokhoz vezet, amely gyorsítja a szervezet öregedését, az arterioszklerózis kialakulását.

Táplálkozáskor a vércukorszint emelkedik, a vércukorszint növekedése a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben az inzulinválasztás fokozódását indukálja. Az inzulin a portális vénán keresztül egyenesen a májba jut, és ott mérsékli a májbeli glukózproduktiót (a glikogénbontás csökken, a glikogénszintézis

fokozódik), a perifériás keringésbe kerülve pedig fokozza a glukózfelhasználást elsősorban az izomban (glikogénszintézis). A csökkenő vércukorszint mérsékli az inzulinproduktiót, és helyreáll az egyensúlyi állapot.

A vércukorszint megfelelő szabályozásához tehát számbelileg és funkcionálisan is ép hasnyálmirigy béta-sejtekre, jól működő máj- és izomsejtekre van szükség. A vércukorszint regulációjában a béta-sejt glukóz szenzorának (a glukokináz enzimnek), az ezt követő jelátvitelnek, az inzulinmolekulának, a perifériás inzulinhatásnak (inzulinreceptor, a jelátviteli kaszkád, a glukóz sejtbe jutását lehetővé tevő transzporterek, a glikogén szintetáz enzim, sőt a lipoprotein lipáz enzim) van alapvető szerepe. Nem elhanyagolható az sem, hogy a rendszer túlterhelése (túltáplálkozás, nem megfelelő összetételű étrend és csökkent energiafelhasználás) is a szénhidrát anyagcsere-egyensúly felbomlásához, a szabályozás zavarához vezet.

Mi a cukorbetegség?

A cukorbetegség diagnózisa a megfelelően magas vércukorszint észlelésén alapul. A kórosan magas vércukorszint kialakulásának hátterében azonban az előbb említett

tényezők bármelyike, illetve azok kombinációja állhat. Pusztán a magas vércukorszint megállapításakor, a klinikai tünetek alapján nem mindig lehet megállapítani annak okát, vagyis az etiológiát, és azt, hogy mi működött hibásan, tehát a patomechanizmust.

*Egy betegség,
vagy heterogén tünetegyüttes?*

Sokáig gondolták úgy a diabetológusok, hogy ha az egyén homozigóta a cukorbetegséget okozó tulajdonságra, akkor a korai életkorban jelentkező, súlyos, inzulinkezelés nélkül gyorsan halálhoz vezető betegség, ha pedig heterozigóta arra, akkor az enyhébb(-nek gondolt), időskorban manifesztálódó, inzulinkezelés nélkül sem halt okozó forma alakul ki. A klinikai kép alapján azonban időről időre felmerült, hogy nem heterogén kórképről van-e szó? Erre utalt, hogy egy-egy jellegzetességet kiragadva megjelent a *sovány-kövér*, *gyermekkori-időskori*, *inzulinfüggő-nem inzulindependens cukorbetegség* elnevezés. A cukorbetegség szindróma heterogenitásának bizonyítékai az 1970-es évek közepére gyűltek össze. Az inzulinszint közöttlen mérhetővé válásával (a Solomon A. Berson és Rosalyn S. Yalow által bevezetett *radioimmunoassay* segítségével) nyilvánvalóvá vált, hogy a cukorbetegnek egy részének vérében nem mutatható ki inzulin, többségük szérumban azonban még az egészségesekhez képest is magasabb az inzulin koncentráció. A szigetsejt elleni autoantitesteket 1974-ben sikerült kimutatni inzulinfüggő cukorbetegben és más, már ismert autoimmun eredetű belső elválasztású mirigy elégtelenségben (például Addison-kór) szenvedő személyekben. Újra felfedezték az inzulinitist, a hasnyálmirigyszigetek gyulladást, limfociták infiltrációját: ez már korábban ismert volt, és olyan gyermekekben írták le, akik az inzulinfüggő cukorbetegségük kialakulását követően röviddel meghaltak. A gyermekkori cukorbetegség sokéves fennállása

után meghaltak szigeteiben viszont az inzulintermelő sejtek teljes hiányát állapították meg. Kiderült, hogy a szigetsejt elleni autoantitest-pozitív cukorbeteg olyan HLA antigéneket hordoznak (HLA B8 és B15), amelyek más, ismert autoimmun eredetű betegségekhez társulnak. Tehát összeállt a kép: az arra genetikailag fogékony egyénben, valamilyen trigger tényező hatására olyan autoimmun reakció indul el, amely a szigetsejtek izolált pusztulását és az inzulintermelés megszűnését okozza (Gale, 2001). Ezzel el-
lentében a cukorbeteg nagyobb részében ilyen reakció nincs, és az inzulintermelés sem szűnik meg, sőt fokozott. Tehát a vércukorszint-emelkedés hátterében legalább két teljesen eltérő etiológia és patogenezis húzódik meg, azaz a diabetesz szindróma heterogén. Az autoimmun eredetű cukorbetegséget 1-es, az érettebb korban kialakuló, általában kövérséggel, az inzulinszekréció megmaradásával jár, nem inzulinfüggő cukorbeteg 2-es típusúnak nevezték el.

Érthetővé vált, hogy miért volt a cukorbetegség a genetikusok rémálma: hiszen teljesen különböző betegségek öröklődés-menetét vizsgálták. Hogy miért maradt a rémálmuk? Az a későbbiekben derül ki.

Hazai vizsgálatok az 1980-as évek elejétől azzal járultak hozzá az 1-es típusú cukorbeteg autoimmun eredetének igazolásához, hogy kimutatták egy szisztémás autoimmun betegséggel, nevezetesen a sokízületi gyulladásal, a reumatoid arthritisszel való társulását, és azt, hogy ennek a gyakori együttes előfordulásnak és családi halmozódásnak a hátterében a közös HLA sajátosságok (HLA B8/DR3 és HLA B15/DR4) állnak (Pánczél, 1985).

Az autoimmun eredetű cukorbetegség klinikai spektruma

A reumatoid arthritis és 1-es típusú diabeteses tagokkal is rendelkező családok vizsgálata hívta fel arra a figyelmet, hogy olyan, genetikailag 1-es típusú cukorbetegre fogékony

és szigetsejt elleni autoantitest pozitív egyének is vannak, akik még nem cukorbetegek, illetve akiknek a cukorbetegsége nem felel meg a viszonylag heveny kezdetű, típusos tünetekkel (polyuria, polydipsia, fogyás, majd gyorsan kialakuló hiperglikémiás kóma) járó 1-es típusú diabetes klinikai képeként (Pánczél, 1988). Utóbbi betegeket főleg az idősebbek között találták, és addig 2-es típusú cukorbetegnek gondolták őket. Tehát igazolódott, hogy a cukorbetegség nemcsak genetikailag heterogén (1-es és 2-es típusú cukorbetegség), hanem klinikailag is: azaz a főleg felnőttkorban lassú, autoimmun eredetű bétasejt-pusztulás klinikailag különböző tünetegyüttes formájában megnyilvánuló szénhidrátanyagcsere-zavart okoz. Ezt nevezhetjük az 1-es típusú diabetes klinikai spektrumának. Az utóbbi évek eredménye, hogy a korábban külön betegségformaként említett látens felnőttkori autoimmun diabéteszt (LADA – latent autoimmune diabetes in adults) be lehetett illeszteni az 1-es típusú diabétesz klinikai spektrumába mint lassan kialakuló 1-es típusú betegséget (Pánczél, 2001). Viszonylag sok LADA beteg van (a felnőttkorban manifesztálódó cukorbetegség esetek mintegy 10 %-a). Ez a tény nehezíti a genetikai vizsgálatokat, hiszen ezek az esetek bekerülhetnek a 2-es típusú diabétesz öröklődését elemző tanulmányokba, illetve hiányozhatnak az 1-es típust tanulmányozókból.

Ez egy következő ok, ami miatt a cukorbetegség továbbra is a genetikusok rémálma, hisz megint csak beleütközünk a nem eléggé homogén betegcsoportok problémájába: a tudományosan feldolgozott betegcsoportok tagjainak mindegyikében kellene HLA tipizálást, szigetsejt elleni autoantitestvizsgálatot és legalább éhgyomri szérum inzulinszintmérést végezni, kétes esetben az inzulinszint alakulását terhelés során is elemezni, hiszen klinikailag nem mindig állapítható meg a diabétesz típusa.

A cukorbetegség tipizálási nehézsége mellett a genetikai tanulmányokat nehezíti az egyes populációk egyre fokozódó heterogenitása, amely jelenleg a legnagyobb problémát Észak-Amerikában jelenti: afrikai, spanyol, egyéb európai, ázsiai eredetű amerikaiak és keveredésük.

A genetikai vizsgálat módszerei

A cukorbetegség genetikai vizsgálatát végezhetjük úgy, hogy az immunregulációban ismerten szereplő gének, illetve az inzulin-szekréció és inzulinhatás szabályozásában tudottan szerepet játszó, főleg enzimmolekulák génjeinek polimorfizmusait célzottan keressük.

A genetikai analízist oly módon is indíthatjuk, hogy a teljes genom polimorfizmusait vaktában hasonlítjuk össze a nem diabéteszes és a diabétesz különböző típusaiban szenvedő egyedek csoportjaiban. Ilyen analízisre a mikroszatelliták (16-60 bázispárból álló, ismétlődő DNS-szakaszok) és az egy nukleotidból álló polimorfizmusok (SNP – single nucleotide polymorphism) alkalmasak.

A különböző populációk heterogenitásának zavaró hatását a családi alapú kontrolllok (azonos családból származik a beteg is és a kontroll is) küszöbölhetjük ki.

Végezhetünk kapcsoltsági (linkage) analízist és társulás (association) elemzést.

A kapcsoltsági vizsgálatban azt nézzük, hogy van-e bizonyíték a betegségre hajlamosító elméleti kromoszómális hely (lokusz) és a jelölőhely (marker lokusz) alléljeinek együttes (kapcsolt) átmenetére (átöröklődésére) a cukorbetegség adott típusával érintett többtagú családokban. Olyan családok vizsgálatra szükséges, amelyekben legalább két beteg gyermek ismert. Véletlenszerű öröklődés esetén a testvérek genotípusa egy adott gén négy (két apai és két anyai) allélja tekintetében 25 %-ban mindkét változat azonos, 50 %-ban az egyik allél közös, 25

%-ban mindkét allél más. Ha a betegséggel sújtott testvérek a betegséggel összefüggésbe hozott marker alléleket ennél nagyobb arányban közösen hordozzák, arra utal, hogy a marker allél és a betegséget okozó *lokusz* között kapcsolat lehet. Az adott allél protektív, ha beteg testvérekben a véletlenszerűen vártnál ritkábban fordulnak elő.

A társuláselemzés során azt vizsgáljuk, hogy egy adott *marker lokusz* a betegcsoportban gyakrabban vagy ritkábban fordul-e elő, mint az adott betegségre negatív, nem rokon népességben. Ebben az esetben az asszociáció erőssége a relatív rizikóval (RR) fejezhető ki: ha a $RR > 1$, akkor hajlamosító, ha a $RR < 1$, védő allélról beszélünk. A társuláselemzést különösen zavarja, ha az adott populáció genetikailag heterogén. Pozitív esetben feltételezhetjük, hogy a marker lokusz és a betegséget okozó lokusz egymással kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanságban (linkage disequilibrium) van, és egymáshoz közel helyezkedik el a kromoszómán.

Az 1-es típusú cukorbetegség genetikája

Az 1-es típusú cukorbetegség előfordulása 10 %-ban familiáris, 90 %-ban sporadikus. Az epidemiológiai adatok az örökletesség

mellett szólnak. Az 1-es típusú diabétesz a leggyakoribb az ilyen betegségben már szenvedő egyén egyptestű ikertestvéreben, és a betegség kialakulásának kockázata az alábbi sorrendben csökken: kétptestű iker-testvér, nem ikertestvér. Utóbbiak esetén a kockázatsökkenés sorrendje: HLA identikus, HLA haploidentikus, HLA nem identikus testvér. A cukorbeteg apák gyermekei esetében nagyobb a kórkép kialakulásának esélye, mintha az anya lenne cukorbeteg. A kockázat itt is függ az átörökölt HLA típustól. Az adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Hajlamosító gének.

Az 1-es típusú cukorbetegség a jelenlegi állás szerint huszonöt génrégióval áll összefüggésben (Field, 2002). A feltételezett fogékonysági lokuszokat IDDM 1–18 elnevezéssel és számozással illetik. Az IDDM rövidítés az inzulin dependens diabetes mellitust jelenti, az 1-es típusú diabétesz korábbi elnevezését. A számozott és hét elnevezés nélküli fogékonysági hely közül azokat ismertetjük röviden, amelyekhez valamilyen tanulság fűzhető.

Az 1-es típusú cukorbetegség fő genetikai meghatározója a HLA-rendszer, amely az

Vizsgált csoport	Az 1-es típusú diabetes előfordulása (%)
átlagnépességben 30 éves korra	0,1–0,4
cukorbeteg egyén testvéreben 30 éves korra	6
cukorbeteg egyén gyermekében	3–6
– ha az apa cukorbeteg, 20 éves korra	6–9
– ha az anya cukorbeteg, 20 éves korra	1–4
egypetűjű ikertestvér diabetesese esetén, 30 éves korra	34
egypetűjű ikertestvérben, 12 évvel a proband diagnózisa után	43
egypetűjű ikertestvérben, 40 évvel a proband diagnózisa után	50
kétpetűjű ikertestvérben	10–12
HLA identikus testvérben	15
HLA haploidentikus testvérben	9
HLA nem identikus testvérben	1–2

1. táblázat • Az 1-es típusú diabetes mellitus várható megjelenése a populációban és a diabeteses egyén (proband) családjában.

örökletes fogékonyság 50-70 %-áért felelős. A többi ma ismert lokusz a fogékonyság kialakításában egyenként néhány százalékos szerepet játszik.

IDDM 1

A 6. kromoszóma rövid karján, a MHC (fő hisztokompatibilitási komplex) régió belül helyezkedik el. Markerei a HLA DRB1, DQB1 és DQA1 bizonyos változatai.

Az 1970-es évek közepén fedezték fel, hogy a HLA rendszer 1. osztályába tartozó B lokusz egyes alléljai (B8 és B15) az 1-es típusú cukorbetegséggel társulnak. Később kiderült, hogy a II. osztályú HLA lokuszok, nevezetesen DR3/DQ2 és DR4/DQ8 még erősebben társulnak az autoimmun eredetű cukorbetegséghez. Annak a személynek a legnagyobb – az átlagnépességhez képest 24-szeres – a kockázata, aki DR3/DQ2 és DR4/DQ8 heterozigóta.

Az asszociációs vizsgálatok során nemcsak diabétesz iránt fogékonyságot jelentő HLA típusokat, hanem rezisztenciát jelentőket is találtak: a legerősebben és valószínűleg dominánsan a HLA DR2/DQ6 haplotípus véd az 1-es típusú diabétesztől. Az említettek a magyar populációra is érvényesek (Hermann, 2003/a).

Bár a legerősebb örökletes összefüggés a HLA rendszer és az 1-es típusú cukorbetegség között áll fenn, az eltelt három évtized alatt sem sikerült tisztázni, hogy a régió belül melyik gén az igazi fogékonysági, illetve rezisztencialokusz, és az hogyan fejti ki a hatását (Gale, 2001; Field, 2002). *Tehát a régió megtalálása még nem jelenti a gén és a patomechanizmus felfedezését.*

Figyelemre méltó eredményről számolt be magyar szerző (Hermann, 2003/b): finn populációban az 1939-1965 között diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben a fogékonyságot jelentő HLA-típusok gyakrabban, a rezisztenciát jelentők ritkábban fordultak elő, mint az 1990-2001

között kórismézett csoportban. Tehát mérséklődött a genetikai és felértékelődött a környezeti tényező szerepe. Lehetséges, hogy a cukorbetegséget indukáló vírusok (rubeola, mumpsz) eradikálásával és az enterovírus-infekciók számának csökkenésével mérséklődött azoknak a genetikai tényezőknek a szerepe is, amelyek e vírusfertőzésekre diabétogén válaszra hajlamosították az egyén immunrendszerét. Más környezeti tényezők szerepe viszont előtérbe kerülhetett: új táplálék-alkotórészek, étkezési szokások.

A HLA-n belül olyan sajátosságot is találtak (Vatay, 2002), amely nem a betegségre való hajlamot, hanem a kórlefolyást befolyásolta: lassú kialakulású 1-es típusú cukorbetegségben (LADA) olyan TNF-alfa promotor gén változat, gyors progressziójú 1-es típusú betegséghez képest nagyobb gyakoriságú előfordulását találták, amely valószínűleg ennek a gyulladásban szerepet játszó anyagnak a csökkent produkcióját okozza. A HLA DR és DQ típusokat illetően a két csoport között nem volt különbség. Tehát *az 1-es típusú cukorbetegség kórlefolyását minor genetikai determinánsok befolyásolhatják.*

IDDM 2

A 11. kromoszómán, az inzulingén közelében helyezkedik el. Markere az INS-VNTR (inzulin variable number of tandem repeat, azaz a bázispárok kettős ismétlődésének számát meghatározó) régió.

Úgy találtak rá, hogy feltételezték az inzulingén és a cukorbetegség összefüggését: tehát a klasszikus gén-jelöltkutatóval.

Csak társuláselemzéssel (asszociációs vizsgálat) lehetett kimutatni, a kapcsoltsági (linkage) analízissal nem. Ez arra utal, hogy *a társuláselemzés érzékenyebb a jelenlegi kapcsoltsági vizsgálatoknál*, főleg a betegségre való hajlamot csak enyhén befolyásoló, a nem beteg népességben is gyakran homozigóta formában jelen levő gének esetében.

Az INS-VNTR rövid allélja hajlamosít, a hosszú változat véd a betegségre/betegségtől.

A német BABYDIAB tanulmányban részt vevő 488, 1-es típusú cukorbeteg szülőt és 1122 gyermeküket, továbbá 846 nem cukorbeteg kontrollt vizsgáltak. A gyermekeket születésüktől fogva követték. A gyermekek közül azok hordozták a legnagyobb kockázatot a cukorbetegség manifesztálódására, akikben a HLA DR3-DR4/DQ8 vagy DR4/DQ8-DR4/DQ8 haplotípus mellett az INS-VNTR rövid allélja homozigóta formában volt jelen. Tehát a diabéteszre HLA típus alapján fogékonyak csoportjából az INS-VNTR megfelelő alléljának hordozása kijelöl egy még hajlamosabb csoportot. Ezt a tényt már biztosan figyelembe kell venni az 1TDM predikcióját/prevencióját célzó vizsgálatok esetén.

A gén funkciója, a patomechanizmusban való szerepe teljesen ismeretlen.

IDDM 4

„Vaktában”, mikroszatelitával történt kapcsoltsági genom *scan* során fedezték fel. A 11-es kromoszóma q13 területére lokalizált. Ha egy régióval való kapcsoltság igazolható, akkor a következő lépés, hogy ezt a régiót markerekkel kitöltsék, hogy megtalálhassák a diabéteszhez valóban kapcsolódókat, amelyeket pozicionális jelölteknek neveznek. Az IDDM 4 régiója azonban nagyon széles (15 cM), és ez nagyon megnehezíti a valódi fogékonyági gén megtalálását. Felvetődött tehát a kérdés, hogy *egyáltalán kivitelezhető-e a pozicionális jelölt marker térképezés?*

Az IDDM4 esetében a génjelölt helyét a fibroblast növekedési faktor közelében feltételezik.

IDDM 8

Mikroszatelita-szűréssel találták meg a régiót, a pozicionális jelölt gén az egyik lipoprotein fehérjerészének meghatározója, az apo (a) gén. Vegyes betegségstartamú 1TDM csoportban nem találtak összefüggést a gén és

a diabétesz között. Rövid betegségstartamú 1 TDM csoportot használva viszont asszociációt igazoltak. Mivel a génváltozatok és az Lp (a) koncentráció között összefüggés van, és a magas Lp (a) koncentráció a szív-érrendszeri betegségek nagyobb kockázatával jár, ha idősebb 1-es típusú cukorbetegcsoportban vizsgálódunk, nem találjuk meg a társulást, hiszen az utóbbi betegek korábban meghalhatnak. Tehát a *túlélési effektus* gátolhatja a gén megtalálását.

IDDM 12

A 2-es kromoszóma q33 régiójában találták. Itt helyezkedik el a CTLA4 (citotoxikus T-lymphocytá asszociált 4) lokusz. Valószínű, hogy a CTLA4 lokusz azonos az IDDM 18-cal. Ha ez bizonyossá válik, ez lesz az első diabetogén lokusz, amelyet pozicionális jelölt gén térképezéssel találtak meg, tehát ez a módszer nem kivihetetlen.

Sajnos az IDDM 12 populációs heterogenitása nagy: az egyik népességben (olasz, spanyol) talált kapcsolat más népességben (Szardínia szigete) nem volt igazolható.

A genetikai vizsgálatok klinikai jelentősége 1-es típusú diabéteszben

Mára a genetikai vizsgálatok közelebb kerültek a betegágyhoz. A HLA tipizálás (IDDM 1) segíti gyermek- és főleg a felnőttkorban manifesztálódó cukorbetegség-típus meghatározását: nem minden gyermekkori diabetes mellitus tartozik az 1-es típusba, és még inkább, nem minden felnőttkori cukorbeteg 2-es típusú.

Az 1-es típusú cukorbetegség majdani megelőzéséhez feltétlenül szükséges a betegség előrejelzése: a predikciónak jelenleg is része a HLA típus (IDDM1) meghatározása és az INS-VNTR (IDDM2) vizsgálata.

A 2-es típusú diabetes mellitus genetikája

A diabéteszről szóló adatokat még ijesztőbbé teszi, hogy azok csak a klinikailag felismert

cukorbetegségről szólnak, miközben a cukorbetegség jelentős részét, egyes felmérések szerint mintegy 50 %-át nem diagnosztizálják (Zimmet, 2003). A 2DM betegség lassú progressziója miatt az első tünetek és a diagnózis felállítás között tíz év is eltelhet, és akkor már csaknem minden esetben a betegség szövődményei is jelen vannak. A cukorbetegség rövidebb élettartamáért pedig a szövődmények a felelősek, a cukorbetegség 75-80 %-a a kardiovaszkuláris szövődmények miatt hal meg, a vak, amputált lábú vagy művekezelésre szoruló betegek döntő többsége a cukorbetegség közül kerül ki.

A leggyakoribb jelenség, hogy míg korábban serdülőkorban és fiatal felnőttkorban gyakorlatilag nem fordult elő a 2-es típusú cukorbetegség, addig ma az ilyen betegek száma folyamatosan emelkedik. Ebben a korosztályban ugyanis ijesztő mértékben szaporodik a cukorbetegség előállapotát jelentő elhízás, valamint a szív-érrendszeri halálozás növekedéséhez vezető metabolikus szindróma. Míg 1995-ben például az USA-ban az összes gyermekkori cukorbeteg 95 %-a az 1-es típusba tartozott, ma már 8-45 % a 2-es típusba tartozik (ADA, 2000). Ez az emelkedés nem az 1-es típus rovására történik, azoknak a száma alig emelkedik, a 2-es típusú betegek száma emelkedik jeszten. Ismerve a betegség természetét és lefolyását, ez azt jelenti, hogy ezek a betegek életük húszas, harmincas, azaz legproduktívabb éveikben érnék el a szív-érrendszeri szövődményekhez.

A cukorbetegséggel foglalkozó kutatók már azonosították a diabétesz számos rizikótényezőjét mint a családi anamnézist, bizonyos génelteréseket, a születés előtti és utáni környezeti tényezőket, az alacsony születési súlyt, a felesleges mennyiségű élelem fogyasztását, fizikai inaktivitást, az elhízást, a terhesség alatti diabéteszt és az öregedést.

A 2DM hátterében nem a β -sejtek pusztulása áll. A „perifériás” szövetekben, dön-

tően a máj-, az izom- és a zsírszövetben csökken az inzulin hatása (inzulinrezisztencia), és mindehhez társul a hasnyálmirigy Langerhans-szigetekben a β -sejtek inzulinszekréciós zavara. Mindkét eltérés megelőzi a 2DM kialakulását, mindkettő öröklött, hiszen a betegek első fokú hozzátartozóiban már kimutatható. Mindkét eltérés mechanizmusában számos gén és géntermék vesz részt (kandidáns gének), melyek potenciális hajlammá tekinthetők. A kialakuló diabéteszes anyagcserezavar és hiperglikémia pedig tovább rontja az inzulin-jelátvitelt és a génátírást.

A világ népességalakulásának ismeretében nyilvánvaló, hogy 2DM világméretű szaporodása nem magyarázható egyedül genetikai okokkal, a „diabetogén életforma”, a „cocacolanizáció”, a mozgáshiány, a diéta váltás és a feleslegben fogyasztott energia okozta elhízással terjed együtt a kórkép. Elsősorban azokat a természeti népeket sújtja, akik genetikailag nincsenek felkészülve a környezet ilyen irányú, gyors változására.

*Mi bizonyítja,
hogy a 2-es típusú cukorbetegségben
az öröklődés szerepet játszik?*

A 2DM örökletessége a klinikai orvoslás mindennapos tapasztalata, melyet számos tényező igazol. A 2DM a családon belül halmozódik, együttes előfordulása az egyetértő ikrekben megközelíti a 100 %-ot. Ez a konkordanciaszint csaknem a duplája annak, amit a kétetértő ikrekben vagy testvérekben észlelünk. A betegség kialakulásának rizikója ingadozik a fehér és az ázsiai populáció 5-8 %-os és a déltengeri bennszülöttek vagy az amerikai Pima indiánok körében észlelt 50 % feletti rizikó között.

Egy gyakori, genetikusan meghatározott betegség esetében a rizikó meghatározásakor azt vizsgálják, hogy milyen esélye van egy érintett (diabéteszes beteg) személy egészséges családtagjának arra, hogy beteg

(diabéteszes) legyen. Egy egészséges egyénnek, akinek testvére 2-es típusú cukorbeteg 3,5-4-szer nagyobb (λ_s) az esélye a 2DM-re, mint az átlagpopulációnak. Ez az érték, mely egyes adatok szerint csak 2,5 közepesnek vagy inkább alacsonynak mondható, ha például az egyetétű ikrek esetében lényegesen alacsonyabb konkordanciájú 1DM 15-ös λ_s értékével hasonlítjuk össze.

Így annak ellenére, hogy meggyőző adatok bizonyítják a 2DM erős genetikai hátterét, a populációban észlelhető magas előfordulás arra utal, hogy a hajlamgéneket inkább a mindennapos, alacsony penetranciájú gének között kell keresni, és az amerikai Neil Risch szerint a 2DM-re leginkább illő és a kutatók által leginkább elfogadott modell a „néhány gén, közepes hatással, mely poligénus háttérrel rendelkezik” (Risch, 2000).

A környezet és az életmód rizikót befolyásoló hatása sem elhanyagolható. Számos tanulmány számolt be arról, hogy a diéta összetevői és a rendszeres fizikai aktivitás milyen komolyan befolyásolják a diabétesz kialakulását az azonos genetikai háttérrel rendelkező, de más-más körülmények közé került egyének körében. A második világháborút követő évtizedekben például a japán bevándorlók között az USA-ban ugyanolyan magas lett a 2DM előfordulása, mint az amerikaiak között, holott Japánban a 2DM akkor ritka betegségnek számított.

A biotechnológia robbanásszerű fejlődése, az utóbbi években kifejlesztett „gén *chip*” eljárás, a nagy denzitású oligonucleotid *array*-k alkalmazása rendkívüli módon felgyorsította mind a DNS-vizsgálatokat, a diabétesz hajlamért felelős gének keresését, mind az RNS-vizsgálatokat a, kialakult anyagcserezavar miatt eltérően expresszált gének feltárását.

A világ kutatóinak optimizmusa, hogy a diabétesz genetikai hátterét feltárja az elmúlt közel húsz év alatt, túlzottnak bizonyult. Az óriási erőfeszítés ellenére a diabéteszhajlamért felelős gének kutatása még nem hozott

sok eredményt, azt tudjuk, hogy 2-es típusú diabétesz heterogén, multigenikus betegség, azaz számos gén együtthatásának a következménye, és számos, ma még kevésbé jellemzett altípusa létezik.

Az elmúlt két évtizedben megismertünk számos, a Mendel-szabályok szerint öröklődő diabéteszt, mely monogenikus eredetű, azaz a fenotípus, egy gén mutációjának a következménye. Ezek a formák az összes 2DM mintegy 5%-t jelentik (jelentős különbséggel a különböző populációkban). A betegek sokáig kezelhetők inzulin nélkül, a kórkép autoszomális domináns módon öröklődik, és fiatal korban manifesztálódik, így a klinikai jegyek alapján egy csoportba a MODY-ba (maturity onset diabetes of the young) sorolták ezeket a betegeket. A génkutatás eredményeként ma már legalább hét genotípus ismert.

MODY-1

A 20. kromoszómán található HNF4 α (Hepatic Nuclear Factor 4 α) mutációja okozza a kórfomára jellemző β -sejt diszfunkciót. A HNF4 α gén a HNF1 α gén expresszióját szabályozza. A HNF4 α függő gének számos transzkripciós faktor és a lipid- és szénhidrátanyagcserében szereplő enzim átírását szabályozzák. A betegek fenotípusa nagyon hasonlít a MODY3 kórfomához, de később manifesztálódik és alacsonyabb, a génhiba penetrációja, a mutáns gént hordozók 10-20%-ának normális a vércukra. A betegség lassan progrediál, de súlyos mikrovaskuláris szövődeményekkel jár. A kórkép érdekessége, hogy a mutáns HNF4 α miatti csökkent transzaktivációt exogén agonista zsírsavakkal, HNF4 α liganddal javítani lehet, ami új típusú beavatkozást jelenthet majd a MODY1 kezelésében.

MODY-2

A glukokináz a β -sejtek glukózérzékelője, biztosítja a glukózarányos inzulinelválasztást. A glukokináz gén több mint hatvan mutációja ismert ma már, melyek következtében a

β -sejtek cukorérzékelése és inzulinelválasztása kóros. Az érintett személyek fenotípusa hasonló, kivételt képez egy hiperinzulinemiával járó mutáció. Jellemző a glukokináz gén mutációkra, hogy például a cukorterhelés során alig emelkedik meg a vércukor (2 óra értéknövekedés: < 3.0 mmol/l), így a betegek nem felelnek meg a diabétesz klasszikus kritériumainak. A betegség enyhe, gyógyszeres kezelést ritkán igényelnek, és csak néha alakul ki szövődmény. Franciaországban a MODY-s betegek több mint 50 %-a, Angliában 24 %-a, míg Japánban < 1 %-a tartozik ebbe a csoportba.

MODY-3

A MODY leggyakoribb oka a HNF-1 α (TCF1) gén mutációja, ide tartozik Angliában az esetek 70 %-a és a 2DM 1-2 %-a is! A 12. kromoszómán lévő génnek már hetven mutációja ismert, a családok együtödében a 291-es pozícióban lévő C inzerció található. A mutációt hordozók euglikémiásnak születnek, lassan alakul ki a β -sejt károsodás, mely a pubertás idején manifesztálódik. A mutáció penetrációja magas, az élet során meghaladja a 95 %-ot. A betegek jelentős részét indokolatlanul 1-es típusú cukorbetegként inzulinnal kezelik, pedig sokkal érzékenyebbek a szulfanilurea-hatásra, mint a 2DM betegek. A glukóztolerancia az élet során fokozatosan romlik, mikro- és makrovaszkuláris szövődmények alakulnak ki.

MODY-4

A transzkripció faktor IPF-1 (Insulin Promoter Factor-1) kritikus szerepet játszik a pankréász fejlődésében és a β -sejtben a génátírás szabályozásában. A IPF-1 mutációt hordozó homoizigótákban nem fejlődik ki a pankréász, a heterozigóták Európában a MODY betegcsoport kb. 1 %-át alkotják.

MODY-5

A HNF1 β gén mutációja autoszomálisan, domináns módon öröklődő diabétesszel és

vesecisztákkal jár. A diabétesz ritkán alakul ki a felnőttkor előtt, a ciszták miatt a gyermeket kezelő nefrológusok szokták felfedezni. A felnőtt korú, mutációt hordozók fele már veseelégtelenség miatt áll kezelés alatt.

MODY-6

A NUROD1/BETA2 gén hiányakor (knockout állat) a pankréász szigetek fejlődése, és az inzulin gén expressziója kóros. NEUROD1 génnek két mutációját ismerjük, heterozigóta esetekben mindkettő 2DM kialakulásához vezet. A rendkívül ritka kórkép klinikai jellemzőit még nem ismerjük.

MODYX

A háttérben álló gén vagy gének nem ismertek, ez a felelős az angol és francia MODY betegek együtödéért és a japán betegek > 70 %-áért. Miután a fenotípus variációkat mutat a betegcsoporton belül, több gén hatását feltételezik.

A diabétesz genetikájával foglalkozóknak amellet, hogy genetikai alapon értelmezniük kell a cukorbetegség számos fenotípusát, meg kell találniuk a diabéteszt kellő időben előre jelző genetikai markereket, mert eredményes prevenció csak akkor képzelhető el, ha a veszélyeztetett populációt időben fel tudjuk ismerni.

A diabétesz (és minden genetikailag meghatározott betegség) genetikai háttere (még a monogén formáké is) jelentős populációspecifitást mutat. Azaz a diabéteszhajlam génjének/génjeinek feltárása a legtöbb népcsoport számára csak a munka kezdetét jelenti. Ekkor kell elvégezni a saját populáción a talált „hajlamgénnek” azonosítását. Ez a munka nem valósítható majd meg a saját cukorbeteg-populáció génkészlete, vizsgálatra alkalmas DNS-mintái nélkül. Az itt tárgyalt eredmények mind olyan országokban születtek, ahol évtizedek óta gyűjtik és karakterizálják a cukorbetegeket és családjaikat (az amerikai kutatók is sok esetben a

francia, angol, finn DNS-mintatárak anyagát használják: Botnia; FUSION vizsgálatok). Hazánkban Pécsen történik az 1-es típusú betegek mintáinak gyűjtése, míg a 2-es típusú cukorbetegség dunántúli „Dr. Korányi András” DNS Mintatára Balatonfüreden gyűlik. A hazai diabéteszügy óriási eredménye lenne, ha ezek a mintatárak mielőbb kiegészülnének, hogy a hazai kutatók a megfelelő vizsgálati anyaghoz hozzáférhessenek, amikor az „idő” elérkezik.

A génkutatás másik nagy feladata a betegség megoldása, a génterápia. Miután az inzulingén első expresszállása sejtkultúrákban már az 1970-es években megtörtént, nagy volt a várakozás, hogy a hiányzó inzulintermelést genetikai módszerekkel helyre fogják állítani. A glukózérzékelés és inzulinválasztás finoman regulált, bonyolult folyamata azonban eddig még megoldha-

atlan feladatok elé állította a kutatókat. A betegség kezelésének javuló eszközei és eredményei igazából nem is indokolták a nagy erőfeszítéseket, a hagyományos jobb maradt az inzulingén transzferrel történt próbálkozásoknál.

Miközben a génterápiás kísérletek nem igen jutottak előbbre, új perspektívát nyitott a sziget neogenezis lehetősége. Kiderült, hogy például a májban endokrin sejteket lehet szigetspecifikus transzkripciók faktorokkal előállítani. Az eddigi sikeres kísérletek arra utalnak, hogy ez a módszer egyszer majd megoldhatja a cukorérzékelés és igény szerinti inzulinválasztás problémáját, amennyiben az új szigetek is pusztító autoimmunitás kérdését meg tudják oldani.

Kulcsszavak: *diabétesz genetika, 1-es típusú diabétesz, 2-es típusú diabétesz*

IRODALOM

- ADA (2000): Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatrics*. **105**, 671–680.
- Field, L. L. (2002): Genetic Linkage and Association Studies of Type 1 Diabetes: Challenges and Rewards. *Diabetologia*. **45**, 21–35.
- Gale, Edwin A. M. (2001): The Discovery of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. **50**, 217–226.
- Hermann Róbert – Mijovic, C. – Soltész Gy. (2003/aA): A HLA DR és DQ gének szerepe az 1-es típusú diabetes iránti genetikai hajlam kialakításában, a magyar populációban. *Diabetologia Hungarica*. **12**, 165–175.
- Hermann Róbert – Knip, M. – Veijola, R. – Sieml, O. – Laine, A. P. – Akerblom, H. K. (2003/b): Temporal Changes in the Frequencies of HLA Genotypes in Patients with Type 1 Diabetes – Indication of an Increased Environmental Pressure. *Diabetologia*. **46**, 420–425.
- O’Rahilly, Steve – Barroso, I. – Wareham, N. J. (2005): Genetic Factors in Type 2 Diabetes: The End of the Beginning. *Science*. **307**, 370–373.
- Risch, Neil (2000): Searching for Genetic Determinants in the New Millennium. *Nature*. **405**, 847–86.
- Pánczél Pál – Falus A. – Merétey K. – Romics L. – Gyódi É. – Vértess P. (1985): Az 1-es típusú diabetes mellitus és rheumatoid arthritis együttes családi halmozódása. *Orvosi Hetilap*. **126**, 1281–1286.
- Pánczél Pál – Halmos Tamás (1988): Az autoimmun eredetű 1. típusú diabetes mellitus klinikai spektruma. *Orvosi Hetilap*. **129**, 439–445.
- Pánczél Pál – Hosszúfalusi N. – Bomemisza B. – Horváth L. – Jánoskúti L. – Füst Gy. et al. (2001): A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (lada): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része. *Orvosi Hetilap*. **145**, 2571–2578.
- Vatay Ágnes – Rajczy K. – Pozsonyi É. – Hosszúfalusi N. – Prohászka Z. – Füst Gy. – Pánczél P. (2002): Differences in the Genetic Background of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and Type 1 Diabetes Mellitus. *Immunology Letters*. **84**, 109–115.
- World Health Organisation (2000): *World Health Report 2000*. WHO, Geneva
- Zimmet, Paul (2003): Burden of Type 2 Diabetes: Are We Doing Enough? *Diabetes Metab.* **4**, Pt2: 6S9–18.

AZ AIDS GENOMIKÁJA: A HIV-FERTŐZÉS IRÁNTI FOGÉKONYSÁG GENETIKAI HÁTTERE

Nagy Károly

az orvostudomány kandidátusa, tanszékvezető
Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet
nagykar@net.sote.hu

Bevezetés

Nem vagyunk egyformák. Tudják ezt a mikroorganizmusok is, ezért állandóan a biokémiai, molekuláris biológiai és genetikai mechanizmusok változatos trükkjeit vetik be szaporodásuk, folyamatos fennmaradásuk érdekében.

A gazdaszervezet – az ember – evolúció során kifinomult védekező rendszere, az immunrendszer, a legtöbb esetben érzékeli ezeket a próbálkozásokat, és összehangolt program (az ún. *sejtközüvetített és humorális immunválasz*) során az optimális válasszal igyekszik előállni. Válasz azonban csak kérdésre adható. Nézzük meg tehát, milyen kérdéseket tesz fel a HIV-fertőzés az immungenetika szempontjából, és melyek a HIV-fertőzés progressziójának, előrehaladásának genetikai faktorai.

A HIV/AIDS világszerte vezet a fertőző betegségek terén. A járvány már 21 millió ember halálát okozta. Ha a jelenlegi évenkénti 3 millió halálozás tovább folytatódik, a HIV hamarosan több halálesetet okoz, mint bármelyik járványos betegség az írott történelemben. A vírusfertőzés óriási méreteket ölt a fejlődő országokban, itt okozva a világszerte előforduló 5,3 millió új HIV-fertőzés 92%-át. Az elmúlt két évtizedben intenzív kutatómunka folyt, hogy megértsük a HIV patogenezisét,

és így kontrollálhatóvá váljon a fertőzés és a betegség progressziója. Ezen erőfeszítések még nem hoztak elegendő eredményt, különösen nem a kevésbé fejlett országokban, de ma már olyan hatalmas tömegű információ halmozódott föl magáról a vírusról és a gazdasajttal való kapcsolatáról, hogy többet tudunk róla, mint bármely kórokozóról, és remény van arra, hogy intelligens, hatékony eljárásokat dolgozzunk ki a vírus ellen.

Mint általában a fertőző betegségeknél, a fertőzésnek kitett egyedekben a HIV rezisztencia foka a patogén genetikai variabilitásától, a környezettől és a gazdaszervezettől függ. A rendkívül magas fokú HIV mutációs ráta az elsődleges tényezője a vírus ama képességének, hogy a szerzett immunválasz támadásait kivédje, és ez nagymértékben nehezíti a betegség patogenezisére vonatkozó tanulmányokat. E vizsgálatok a vírusnak azt a plaztikus tulajdonságát jelzik, amellyel kijátssza a gazdaszervezet immunológiai kontrollját. Ennek elkerülése és a HIV-nek az a képessége, hogy biztonsággal kivédi az erőteljes vírusellenes terápiát, a vírus alapvető túlélési mechanizmusait jelzik.

A HIV-fertőzés természetes lezajlása során megfigyelték, hogy néhány egyénben, akik veszélyeztetettek a fertőzés szempontjából, illetve meg is fertőződtek a HIV-1-gyel, a betegség lefolyása nem követi a szokv-

nyos formát. Néhányukban a vírusfertőzést követően az átlagosnál gyorsabban (öt éven belül) alakulnak ki a klinikai tünetek és az immundiszfunkciók (ezek a rapid progresszorok – RP), másokban pedig még hosszú idő (akár tíz év) elteltével sem fejlődnek ki a súlyos immunrendszeri eltérések vagy annak következményei (ún. *long term non-progresszorok* – NP). A NP-okban a citotoxikus T-limfocita (CTL) válasz szélesebb lehet, és jobban alkalmazkodhat a HIV genomális változataihoz, míg a RP-kban ez a képesség szűkéstörékeny (Barabás et al., 1997, 2001)

A *vírusvariánsok* virulenciájában megmutatókozó különbségek is magyarázhatnak eltéréseket (Michael et al., 1997). A HIV-2, amely Nyugat-Afrikában honos, és 40-60 %-ban homológ a HIV-1-gyel, kevésbé virulens, és lassabban okoz betegséget. A különböző HIV-1 *szubtipusoknak* (A-O) (Nagy, 1996, 1997) szintén eltérő lehet a virulenciájuk, éppúgy, mint a különböző vírus elleni gyógyszerek hatására kiszelektálódott *gyógy-szerrezisztens genetikai vírusvariánsoknak*.

Azoknak a genetikai faktoroknak a meghatározása, amelyek befolyásolják a HIV-re való választ, magában foglalja a betegség progressziós rátájának előrejelzését, és olyan körlefolást tételeznek föl, amelyek gyógyító eljárások kifejlesztéséhez vezetnek. Az elmúlt néhány évben a HIV-betegségre ható gazdaszervezeti genetikai hatások nagy száma vált ismeretessé, ezek gének felismerésén alapulnak. Leggyakrabban az AIDS progressziójához vagy specifikus betegségekhez kapcsolódó társult genetikai polimorfizmusok felismerésére került sor, amelyek közé olyan gének tartoznak, amelyek a vírus sejtbe jutásához szükséges receptorokat kódolnak, illetve olyan molekulákat, amelyek a vesztületett vagy a szerzett immunválaszban vesznek részt. Az egyes individuális lokuszok befolyása az AIDS-re többnyire gyenge, együttes hatásuk azonban meglehetősen erőteljes lehet.

I. A HIV-1 fertőzés természetrajza és a kemokin receptorok szerepe

Mint a legtöbb vírusfertőzésnél, a humán immundeficienciavírus (HIV) fertőzésnél is a legelső mozzanat a vírus-sejt kapcsolatban az a folyamat, amikor a vírus sajátos képletei, glycoprotein felszíni nyúlványai (gp120, gp41) a megfertőzendő sejthez kötődnek. Ez a kötődés a legtöbb esetben a sejt felszínén lévő speciális fehérjéken – vírusreceptorokon – keresztül valósul meg. A HIV elsődleges receptora a leggyakrabban a T-limfociták és makrofágok felszínén megtalálható fehérje, az ún. **CD4** antigén.

A HIV a CD4 receptor mellett más receptorokat is igényel a fertőzéshez. E másodlagos receptorokat *ko-receptoroknak* nevezzük, amelyek a hét elemből álló G proteinek közé tartozó *kemokin receptoroknak* felelnek meg. Az általuk kötött rövid peptidek, a kemokinek a gyulladásos folyamatokban vesznek részt. A *HIV különböző típusai más-más ko-receptort használnak*. A primer HIV-fertőzések nagy részét előidéző *makrofág-tróp* változat inkább a b-kemokin receptorok közé tartozó CCR5-öt részesíti előnyben, (Dragic et al., 1996), míg a krónikus HIV-betegségre jellemző, *T sejtekhez adaptálódott* HIV a CXCR4-a-kemokin receptort, a CXCR4-et preferálja.

CCR-5 kemokin receptor gén polimorfizmus

Az eddigi megfigyelések szerint a szexuális úton átvitt fertőzésért (amely világszerte a HIV terjedésének fő útja) elsősorban a makrofágokat támadó HIV típus felelős. A betegség későbbi, súlyosabb fázisában (az AIDS-stádium közeledtével) pedig előtérbe kerülnek a T sejteket megfertőző vírusváltozatok, ami fokozott CD4 limfocita pusztuláshoz, deplecióhoz vezet. Mivel az öröklött CCR5 génmutáció éppen a legnagyobb fenyegetést jelentő HIV típussal szemben jelenthet védeltséget, világszerte

vizsgálni kezdték e mutáció elterjedtségét, gyakoriságát.

A CCR5 receptort kódoló gén különböző allélformákat mutathat, amelyek jellemzőek lehetnek egyes etnikai csoportokra, különböző földrajzi elhelyezkedésű népességre. Meglepő módon az európai népességben elterjedt a CCR5-nek egy mutáns változata: ebben a génben egy 32 bázispár hosszúságú delécio történt ($\Delta 32$) (Lucotte, 2001). Ha ez az allélpár egyik tagját érinti, *heterozigóta*, ha mindkét tagját, *homozigóta* mutációról beszélünk. Populációgenetikai vizsgálatok alapján a $\Delta 32$ allélfrekvencia átlagos előfordulása az európai eredetű emberekben ~ 10 %, míg ilyen mutáció az afrikai populációban nincs, kivéve az afroamerikaiakat, ahol az európai eredetű népességgel való keveredés jelentős. A $\Delta 32$ allél szinte teljesen hiányzik a Közel-Kelet, Ázsia, Óceánia és Amerika nem európai eredetű lakosságából is, jelezve, hogy ez a mutáció relatíve új esemény az emberi evolúcióban. A mutáns gén jelenlétének nagy szerepe van a HIV-vel szembeni rezisztencia szempontjából. *In vitro* vizsgálatok szerint a mutáns gént homozigóta formában hordozó sejtek nagyfokú, míg a heterozigóták részleges rezisztenciát mutatnak a HIV-fertőzéssel szemben (természetesen csak a makrofág-tróp törzsek esetében). Heterozigóta egyénekben is csökkent a HIV-iránti fogékonyság, illetve a fertőzés bekövetkezésekor később alakulnak ki az AIDS súlyos klinikai tünetei, továbbá a halálos végkimenet is később következik be. A homozigóta mutáció még az európai lakosság körében is relatíve ritka (~ 1 %). Az ilyen egyének nagyfokú védettséget élveznek a HIV-1 fertőzéssel szemben. Ez a védettség azonban nem teljes, homozigóta HIV-1 fertőzött esetekről is beszámoltak (*dual-trop* vagy promiszkváló HIV-1).

A $\Delta 32$ allél európai előfordulásának vizsgálata során kiderült, hogy az nagyfokú földrajzi összefüggést mutat. A mutáns for-

ma a legmagasabb százalékban az északi országokban fordul elő, és egy folyamatosan csökkenő gradienst mutat a dél-európai, illetve a mediterrán országok felé haladva. Finnországban, Izlandon, Svédországban, Norvégiában és Oroszországban a $\Delta 32$ allélgyakoriság 1,58-1,22, míg Olaszországban, Spanyolországban, Portugáliában, Törökországban csak a fele-harmada (0,062-0,052)!

A magyarországi primer HIV-fertőzések során a vírusátadás döntő többsége (~ 90 %) szexuális úton történik. Szerző munkacsoportja vírusfenotípus- és genotípus-elemzéseinek alapján kimutatta, hogy az ebben szerepet játszó HIV-1 makrofág-tróp. Hazánkban elsőként számolt be (Kemény et al., 2000) arról, hogy milyen mértékben van jelen a magyar népességben a makrofág-tróp HIV-1 törzsek fertőzéséhez szükséges CCR5 ko-receptort kódoló gén mutációja (gén-polimorfizmus vizsgálatok), milyen arányban fordul elő a CCR5 génmutáció heterozigóta és/vagy homozigóta változata, milyen gyakori egy másik, a lassú progresszióval társuló kemokín, az SDF-1 (*stromal cell derived factor 1*) génjének pontmutációja (SDF1-3'A), és hogy ezek a mutációk mennyiben befolyásolják a HIV-fertőzést létrejöttét, vagy a már létrejött fertőzést követően a HIV/ AIDS betegség előrehaladását (Kemény et al., 1997).

Magyarországon egészséges és HIV-pozitív személyeket összehasonlítva, szignifikáns különbséget figyelhetünk meg a $\Delta 32$ allél előfordulási gyakoriságában. Előbbi csoportban az allélgyakoriság 0,132, jóval magasabb, mint a HIV-betegeknél tapasztalt 0,086, megerősítve a CCR5 génmutáció HIV fertőzéstől védő hatását. A HIV-pozitív csoporton belül a non-progresszor esetek (akik már legalább nyolc éve fertőzöttek, de betegségük nem progrediál) 40 %-a heterozigótának bizonyult. HIV-pozitív személyek nem fertőzött partnereiben az allél előfordulásának gyakorisága a progresszorokénál magasabb, az átlag lakosságénál

alacsonyabb értéket mutatott.

A $\Delta 32$ mutáció teljesen tönkretesz egy, a szervezetben fontos funkcióval bíró fehérjét, az általánosan megfigyelhető magas gyakorisága tehát mindenképpen magyarázatra szorul. Legvalószínűbb, hogy valamikor, feltehetően egy járvány hatására, szelekció történt az állélt hordozók javára. A génhez közeli kromoszóma markerek rekombinációs vizsgálatával megállapították, hogy a $\Delta 32$ viszonylag fiatal mutáció: 600-1000 éves. Bár bizonyítékot aligha találunk, az egyik szelekciós esemény a XIV. századi nagy pestisjárvány lehetett. Ugyanis a pestis kórokozójának is a makrofágok az elsődleges célpontjai, bár a CCR5-nek mint kötőhelynek a használata egyelőre nem bizonyított. Mivel a $\Delta 32$ allél Észak-Európában a leggyakoribb, egy másik elmélet szerint ezt a vikingek terjesztették el, amikor a 8-10. században elárasztották Európá nagy részét.

A HIV ko-receptor funkció gátlásának nagy jelentősége van a *terápiában* is. A CCR5 ellen termelt ellenanyagokkal, ún. kemokin-mimetikus anyagokkal, irreverzibilis receptorblokkolás váltható ki, aminek következtében a HIV-vírus nem tud a sejthez kötődni, és így elmarad a fertőzés (Simmons et al., 1997).

Az egyre hatékonyabb HIV elleni kezeléshez a vírus iránti fogékonyság genetikai hátterének pontosabb megismerése mellett a ko-receptor funkció részleteinek feltárása is hozzájárult.

A CCL3L1 kemokin gén szegmentális duplikációja

Míg a CCR5 receptor gén-polimorfizmusa földrajzi függőséget mutatott, a legújabb populációgenetikai megfigyelések (Gonzalez et al., 2005) azt mutatják, hogy a HIV/AIDS iránti fogékonyságnak adott földrajzi területen belül is erős genetikai determináltsága van. 4300 HIV-fertőzött és nem fertőzött, 57 különböző rasszhoz tartozó (például baszk, szárd, toszkán, orosz, bantu, joruba, pigmeus,

beduin, drúz, palesztin, dél-ázsiai kalsh, szind, brahui, japán, han, uigur, pápuai, melanéz, maya, kolumbiai) emberen, valamint 83 csimpánzon kimutatták, hogy a 17q kromoszómán egy olyan régió található, amelyben bizonyos gének kópiaszáma nagy egyéni és populációs eltérést mutat. E régió tartalmazza a CCL3L1 (MIP-1 α P) kemokin génjét is. A CCL3L1 fontos HIV-1 ellenes kemokin, a HIV ko-receptorként megismert CCR5 receptorhoz kötődik, megakadályozva a vírusnak a sejthez való kapcsolódását. Megállapították, hogy a különböző eredetű, genetikai hátterű népcsoportok rájuk jellemző, egymáshoz képest eltérő számú CCR3L1 gén kópiaszámmal rendelkeznek. Például a HIV-negatív afroamerikaiakban átlagosan négy kópia CCR3L1 gén, a latin eredetűekben három és az európai eredetűekben kettő található. A több génnel rendelkező emberek kevésbé fogékonyak a HIV-1 fertőzésre és az AIDS-progresszióra. A HIV/AIDS-szel szembeni rezisztencia, illetve az iránta való fogékonyság azonban nem a génkópiák abszolút számától függ, hanem az egyes etnikai csoportokra jellemző átlagos kópiaszámától. Minden egyes CCL3L1 kópiaszám-növekedés 4,5-10 %-kal csökkenti a HIV-fertőzés bekövetkezének kockázatát, míg a populációra jellemző átlagnál egy kópiával kevesebb állapot 39-260 %-kal növeli a fertőzés bekövetkezének kockázatát, és az AIDS-betegség progresszióját. Az átlagnál alacsonyabb CCL3L1 kópiaszám a polimorfizmust nem mutató CCR5 génnel társulva még tovább növeli a HIV iránti fogékonyságot.

Ismeretes, hogy a humán genom 5 %-a tartalmaz olyan régiókat, ahol duplikált gének vannak. A genomon belüli szegmentális duplikációk alapvető jelentőségűek mind az emberi betegségek, mind az evolúció szempontjából. Mivel bizonyos duplikációk az immunvédekezésben szerepet játszó gének számát növelik, a fertőzések elleni küzdelem képességében megnyilvánuló különbségek a specifikus gén-kópia szám mennyiségi ha-

tásának köszönhető. Csimpánzokban található hasonló génduplikációk arra utalnak, hogy bizonyos duplikációk az immunrendszerek a környezeti hatások nyomására adott ősi, adaptív válaszai.

A CCL3L1 gén kifejeződése, a CCR5 receptor szintje és a csökkent CD4 T sejt szám összefüggést mutat a HIV-fertőzéssel és az AIDS progressziójával szembeni rezisztenciával (Samson et al., 1996). Jelen tudásunk szerint e két gén változása felelős a HIV-fertőzés kockázatának 40 %-áért. A jövőben ezekre a génekre szűrővizsgálatok hozhatók létre, és a HIV iránti fokozott fogékonysággal rendelkezőket kezdettől fogva agresszívabb kezelésben lehet részesíteni.

II. A HLA rendszer és a HIV/AIDS iránti fogékonyság

Az AIDS progresszióját befolyásoló körülbelül egytucatnyi genetikai hatás közül a HLA (humán leukocita antigén) I. osztályú lokusznak van a legerősebb hatása a HIV-betegség progressziójára. Ezt a citotoxikus T sejt választ a HIV ellenőrzésében játszott jelentőségeként lehet interpretálni.

A humán fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) a 6. kromoszóma rövid karján helyezkedik el, és a legnagyobb polimorfizmussal rendelkező humán lokuszt, a HLA I és II. osztályú géneket tartalmazza. A HLA géntermékek alapvető jelentőségűek a szerzett immunválaszban. A klasszikus I. osztályú lokusz a HLA-A -B és -C olyan molekulákat kódolnak, amelyek a sejt belüli patogénekből származó antigénrészekhez kötődnek, és ezeket az immunrendszer CD8⁺ T sejtjeinek „bemutatva” citotoxikus T sejt választ váltanak ki. A klasszikus II típusú lokuszok – a HLA-DR, -DQ-DP – pedig olyan molekulákat határoznak meg, amelyek sejt kívüli eredetű peptidekhez kötődnek, és ezeket prezentálják a CD4⁺ T sejtnek, ez pedig citokintermelődést és T sejt indukálta ellenanyagtermelődést vált ki.

A HLA molekulák kiterjedt allél polimorfizmusát, sokféleségét a fertőző betegségek által létrehozott természetes szelekció tartja fenn, és biztosítja azt, hogy mi mint egy faj, képesek vagyunk ellenállni a patogének széles választékának.

A HLA polimorfizmus fenntartásának magyarázatára három modellt javasoltak: (a) az ún. *kiegyensúlyozó szelekció*, ahol azok az allélek, amelyek egy adott betegséggel szemben rezisztenciát váltanak ki, egy másikkal szemben érzékenységet eredményezhetnek; (b) a *heterozigóta előny*, ahol a sajátos, ritka HLA típusok növekedő száma a peptid-felismerés skáláját is megnöveli, és fokozza a fertőző mikroorganizmusokkal szembeni immunvédelmet; és (c) a *frekvenciafüggő szelekció*, ahol a patogén úgy fejlődik tovább, hogy kikerüli a populációban lévő közönséges, általános allélok által produkált hatékony immunválaszt, de fogékony marad a ritka allélok által mediált immunválaszra.

Több mint száz olyan betegséget ismerünk, amelyek a HLA lokuszokhoz társulnak, sokuk autoimmun természetű, és szinte az összes soktényezős. A HLA fertőző betegségekkel való társulását nehéz felismerni. A HIV/AIDS betegségben is kiterjedten vizsgálták a HLA szerepét (Carrington – O'Brien, 2003). A HLA társulása a HIV-betegséggel azért kézenfekvő, mert ez a járvány új, és még nem telt elég idő ahhoz, hogy az ártalmas HLA allélek előfordulási gyakorisága csökkenjen.

A HLA heterozigótizmus előny a HIV-betegség progressziójával szemben

A túlzott dominanciájú szelekciós (heterozigóta előny) hipotézis szerint a HLA lokuszokra heterozigóta egyének nagyobb változatosságú antigén peptideket mutatnak be a T sejteknek, mint a homozigóta egyének, így az előbbi hatékonyabb immunválaszt eredményez egy sor kórokozóval szemben.

Az antigénprezentáló molekulák repertoárjának sokszínűsége előnyös a HIV-fertőzést

követő AIDS-betegség késleltetése szempontjából. Erősen szignifikáns kapcsolat van a HLA-I homozigotizmus és a gyors AIDS-progresszió között. Mind a három I lokusz függetlenül járul hozzá e kapcsolathoz, és a hatás azokban az egyénekben a legerősebb, akik két vagy három lokuszra homozigóták.

A jelenség egyik magyarázata, hogy a heterozigóták többféle HIV-1 peptidet tudnak az immunrendszer sejtjei számára prezentálni, ezáltal megnövekszik az az idő, amely az immunrendszer hatását kikerülő mutánsok kialakulásához szükséges.

Azonban más lehetséges magyarázatot is figyelembe kell venni, különösen annak ismeretében, hogy a HIV-1 vírus milyen szélsőségesen gyors mutációs rátával rendelkezik. Ebből a szempontból a *frekvenciafüggő szelekció* – amelynek során a kórokozók a közönséges, gyakori HLA típusok szelekciós nyomása alatt fejlődnek, hogy elkerüljék ezen típusok által produkált immunválaszt – magyarázatot nyújthat az I típusú homozigotizmushoz kapcsolható fogékonyságra.

A HLA I és az AIDS-progresszió

A HIV-betegség genetikai vonatkozásainak felismerése különösen a szerteágazó lokuszokkal rendelkező HLA vonatkozásában nagyon komplikált, mivel a AIDS klinikai lefolyása során nagyfokú változatosság tapasztalható, illetve a különböző rizikócsoportokba tartozó egyének különböző mértékben fertőződhetnek meg a HIV-1-gyel. Számos adat bizonyítja az I allélek szerepét az AIDS-progresszióval szembeni védelem vagy az iránta való fogékonyság területén. Ilyen például az AIDS későbbi kialakulása a HLA-B*27 és B*57, illetve az AIDS felgyorsulása a B*35 hordozókban.

HLA II és az AIDS-progresszió

A genetikai epidemiológiai összefüggés a HIV-betegség és HLA II lokuszok között nem olyan erős, mint a HLA I esetében, jelezve, hogy

a sejt közvetítette immunitás hatékonyabb, mint a humorális (HLA II molekulák által közvetített) immunitás. A DRB1*13-ról leírták például, hogy védő hatást kölcsönöz, de más tanulmányok szerint két olyan haplotípus, amely ezt az allélt tartalmazta, fokozott AIDS-kockázathoz társult. Kombinált anti-retrovirális kezelésben részesült HIV-fertőzött pácienseknél például a HLA II-es haplotípus DRB1*13 –DQB1*06 csak azokban volt jelen, akik a kezelés utáni összes vizsgálati időpontban képesek voltak elnyomni a vírusszaporodást. Az ezzel a haplotípussal rendelkező egyénekben e vírus elnyomásához magasabb átlagos nyiroksejtszám és gamma-interferon termelés társult, mint más haplotípusokkal rendelkező pácienseknél. Ezek a tanulmányok, melyekben a genetikai epidemiológiai adatok funkcionális vizsgálatokkal társulnak, meggyőzően bizonyítják a HLA 2-es allélek szerepét a HIV 1 rezisztenciában.

A HLA hatása a HIV-fertőzéssel szembeni ellenálló képességre

A HLA lokuszoknak a HIV 1-gyel szembeni rezisztenciára gyakorolt hatását nehéz elemezni, mivel a HIV-fertőzés kockázatát nehéz mennyiségileg pontosan meghatározni. Mégis az egyre növekvő genetikai adatok folyamatosan jelzik a HLA védő szerepét a HIV átadódásában és a HIV-fertőzésben. Kenyában egy anya-csecsemő vizsgálat során a szülés alatti (perinatalis) HIV-1 fertőzés átadódásának progresszív csökkenését tapasztalták minden egyes további megfelelő HLA I. allélnak az utódba való átkerülése során. Ez világosan mutatja, hogy az allogén immunválasz *védő hatása* lehet a HIV átadódásával szemben, *dózisfüggő* módon. Azonban semmiféle védőhatást az anya-csecsemő HLA diszcordanciában nem figyeltek meg azokban a perinátálisan nem fertőződött gyerekekben, akik később az anyatejjel megfertőződtek, jelezve, hogy a HLA közvetített válasz a HIV

ellen nem olyan hatékony a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáján keresztül.

A HLA molekulák funkcionális csoportosítását, úgynevezett *szupertípusok* megkülönböztetését is javasolták bizonyos szempontok alapján. Az egyik ilyen például, HIV fertőzésnek kitett kenyai prostituáltakban, szignifikánsan társul a fertőzés alacsonyabb előfordulási gyakoriságával. A kenyai anyacsecsemő vizsgálatok pedig azt mutatták, hogy ugyanez a szupertípus allélkészlet *csökkent* HIV-kockázatot jelent arra, hogy szülés során a csecsemő megfertőződjön. Ezek arra engednek következtetni, hogy a HLA részt vesz a HIV átadódással szembeni *rezisztenciában*, és a differenciált sejtmédiálta immunválasznak is szerepe van e rezisztencia kialakulásában.

Azokban az egyénekben, akik rezisztensek a HIV-1 fertőzéssel szemben, a CD8+ T sejt válasz funkcionális analízise (Levy et al., 1996) kiegészíti azokat a genetika vizsgálatokat, amelyek azt jelzik, hogy a HLA I lokuszoknak védő hatásuk van a *vírus eltakarításában*. HIV-specifikus citotoxikus T-limfocita (CTL) választ találtak gambiai szeronegatív – ez azt jelenti, hogy nem mutatható ki a vérben HIV elleni ellenanyag, azaz fertőzés – prostituáltak egy csoportjában, amely választ több éven keresztül fennállt. A HIV-fertőzés magas fokú kockázatának kitett kenyai prostituáltaknál pedig olyan CTL válaszokat mutattak, amelyek közül sok a HIV-fertőzéssel szembeni rezisztenciát nyújtó HLA molekulákkal volt társítható. A HIV-specifikus nyálkahártya CTL válasz erősebb volt a szeronegatív prostituáltakban, mint a HIV-fertőzöttekben, jelezve, hogy a CTL aktivitás a nemi szervek nyálkahártyáiban kulcsszerepet játszik a heteroszexuális HIV-fertőzéssel szembeni védelemben. Az állandó antigén expozíció, úgy tűnik, szükséges abból a szempontból, hogy a hatékony HIV-specifikus CTL válasz fennmaradjon.

III. A HIV-fertőzést befolyásoló, egyéb genetikai tényezők

A legújabb, 2005-ös felfedezésekhez tartozik az az angol bejelentés, amely új lendületet adhat az AIDS eredete kutatásának és új génterápiás próbálkozásoknak. E szerint az ember és a rhesusmajom egyik génterméke között csak egyetlen aminosav különbség van, de ez megvédi az állatot a fertőzéstől, míg az emberben kialakul a végzetes AIDS. A *Trim5a* gén termékéről van szó, amely ha az emberekben is ugyanolyan lenne, akkor ma nem lenne 40 millió embert érintő AIDS-világjárvány. Ez a géneltérés lehet az oka annak, hogy a laboratóriumi kísérletek során sokkal nehezebb volt majomsejteket HIV-vel fertőzni, mint emberi sejteket. Ha ezt a humán fehérjét a megfelelő majomfehérjére cserélnék, a sejtek ellenállóvá válnának a HIV-vel szemben. E felfedezés az AIDS elleni hatékony génterápia kifejlesztésében is nagy jelentőségű. Ha egy HIV-beteg nem fertőzött sejteibe bejuttatnánk e változtatást tartalmazó gént, és a sejtet a betegbe visszaadnánk, akkor e rezisztens sejtek képesek lennének megakadályozni az AIDS-betegség elhatalmasodását is. E génterápiás lehetőségekre természetesen még sok évig kell munkunk.

A HIV szaporodása során a vírus genetikai anyaga, az RNS a megfertőzött sejt magjában szintetizálódik. A gombolyagszerűen felkeredethosszú nukleinsavszálát egy DDX3-nak nevezett *RNS helikáz enzim* bogozza ki és egyenesíti ki, hogy az átjusson a sejtmag hátrtyáján lévő pórusokon, és a vírusba épüljön. A kutatók most olyan molekulákat keresnek, amelyek gátolják ennek az enzimnek a működését. Nagy terápiás előnyt látnak abban, hogy az eddigi, a vírus enzimjeinek gátlásán alapuló kezelés kiegészíthető lenne az emberi sejt eme enzimjének gátlásával, és ez hatékony lehet az eddigi gyógyszer-rezisztens vírusmutánsok ellen is.

IV. Következtetések

A fentiek rövid összefoglalóját adják egy nagy és összetett területnek, amely minden valószínűség szerint növekszik és fejlődik. Az bizonyosnak látszik, hogy a HIV-1 fertőzésre adott gazdasejt-választ az emberben genetikai tényezők befolyásolják, amelyek érintik a betegség lefolyását, kimenetelét. A gyors és lassú progresszorokban végzett vizsgálatok segítettek felszínre hozni néhány ilyen drámai különbséget. Ugyanakkor más genetikai variációk sokkal kifinomultabbak, nehezebben megfoghatók, és számuk meglehetősen nagy. Azoknak a mechanizmusoknak a megértése, amelyekkel a genombeli különbségek hatnak, új terápiás és megelőző stratégiák felismeréséhez vezethetnek, de ezek megvalósításáig sok tennivaló van még. A jövőben hasznos lehet genetikai profilokon alapuló, bizonyos rétegeket érintő

klinikai vizsgálatok elvégzése. Továbbá olyan populációk nagyszámú vizsgálatára lesz szükség, amelyek relatíve alulreprezentáltak az eddigi vizsgálati csoportokban, és amelyek a genetikai különbségek kincseshányái lehetnek (mint például az ázsiai és afrikai népesség).

A különböző földrajzi eredettel rendelkező egyének immunrendszere a mikrobák által okozott stresszre való válaszként fejlődött ki, és az immunrendszerben fellelhető különbségek feltárása olyan orvosi megközelítéseket eredményezhetnek, amelyek segítik legyőzni a HIV/AIDS betegséget, és a különböző populációkban eltérő variációkban előforduló más fertőző betegségeket is.

Kulcsszavak: *HIV, AIDS, kemokin receptorok, CCR5, CCL3L1, HLA-B*57, HLA-B*27, HLA-B*35, AIDS progresszió*

IRODALOM

- Barabás Éva – Falus A. – Nagy K. – Várkonyi V. – Temesvári E. – Horváth A. (1997): The dominant T-Helper Lymphocyte Function of HIV Infected Patients. *Pathology and Oncology Research*. 3, 68–75.
- Barabás Éva – González R. – Nagy K. – Várkonyi V. – Horváth A. (2001): No Change in Impaired Cellular Immune Response of HIV-Negative Homosexuals after 15 Years of HIV Epidemic in Eastern/Central European Region. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 11, 172–175.
- Carington, Mary – O'Brien, Stephen (2003) Influence of HLA Genotypes. *Annual Review of Medicine*. 54, 535–551.
- Dragic, Tatjana – Litwin, V. – Allaway, S. et al. (1996): HIV-1 Entry into CD4+ Cells Is Mediated by the Chemokine Receptor CC-CCR5. *Nature*. 381, 667–73.
- Gonzalez, Enrique – Kulkarni, H. – Bolivar, H. et al. (2005) The Influence of CCL3L1 Gene-containing Segmental Duplications on HIV-1/AIDS Susceptibility. *Science Express*. 1/10.1126
- Kemény Béla – Nagy K. – Horváth A. (2000): CCR5 and SDF1 Gene Polymorphism in HIV-infected and Healthy Individuals in Hungary. *Magyar Venerológiai Archivum*. IV., 89–92.
- Levy, Jay A. – Mackewicz, CE – Barker, – et al. (1996). Controlling HIV Pathogenesis: The Role of Non-cytotoxic Anti-HIV Response of CD8+ T Cells. *Immunology Today*. 7, 217–224.
- Lucotte, Gérard (2001): Distribution of the CCR5 Gene 32-basepair Deletion in West Europe. *Human Immunology*. 62, 933.
- Michael, Nelson L. – Chang, G. – Louie, L. G. – et al. (1997): The Role of Viral Phenotype and CCR-5 Gene Defects in HIV-1 Transmission and Disease Progression. *Nature Medicine*. 3, 3, 338–340.
- Nagy Károly – Barabás É. – Várkonyi V. et al. (1996): Determination of HIV-1 Subtype in Hungary by Synthetic Peptides Representing the V3 Loop of env. *Pathology and Oncology Research*. 2, 268–71
- Nagy Károly – Barabás É. – Várkonyi V. et al. (1997): HIV-1 subtipusok homoszexuális és STD rizikócsoportokban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 73, 13–15.
- Samson, Michael – Libert, F. – Doranz, B. J. et al. (1996): Resistance to HIV-1 Infection in Caucasian Individuals Bearing Mutant Alleles of the CCR-5 Chemokine Receptor Gene. *Nature*. 382, 6993, 722–25.
- Simmons, Graham – Clapham, P. R. – Picard, L. et al. (1997): Potent Inhibition of HIV-1 Infectivity in Macrophages and Lymphocytes by a Novel CCR5 Antagonist. *Science*. 276, 531, 276–279.

AZ IMMUNGENOMIKA ALAPJAI ÉS JÖVŐJE

– RENDSZERSZEMLÉLETŰ BIOLÓGIA –

Falus András

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár, intézeti igazgató
Semmelweis Egyetem Genetikai Sejt- és Immunbiológiai Intézet,
Immungenomikai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia
faland@dgci.sote.hu

Buzás Edit

az orvostudományok kandidátusa, egy. docens
Semmelweis Egyetem Genetikai Sejt-
és Immunbiol. Int. – buzedi@dgci.sote.hu

Petrányi Győző

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár
Országos Gyógyintézeti Központ
petranyi.home@axelero.hu

1. Genetika–genomika

A genetika, azaz öröklésbiológia, a vertikális biológiai információátadás tudománya napjainkban átlépett egy tudománytörténelmi küszöböt. A közvetett, majd megfigyelésen és kísérleteken alapuló „klasszikus” genetika után, a molekuláris biológiai technológiai forradalom nyomán bekövetkezett sok organizmus, többek között az emberi genom nukleotidsorrendjének gyakorlatilag teljes feltárása. Ez a fejlemény azzal vált mára, a harmadik évezred fordulójára korszakalkotóvá, hogy létrehozta az informatika és a biológia valóban tudományos mérőldköszerű egymásra találását – a bioinformatikát. A genomikai, nagyrészt még további finomításra, kiegészítésekre váró „adatóceán” az emberi gondolkodás történetében eddig nem tapasztalt új helyzetet teremtett. Sokunk meggyőződése, hogy számos tekintetben most lépünk át egy új korszakba, napjainkban kezdődik a bioinformatikai alapú új „írásbeliség” a biológiában. Úgy gondoljuk, hogy nem véletlen, hogy a biológia (orvostudomány, mezőgazdaság) kérdésköre, a megközelítési stratégiák elérték a komplex informatikai megközelítés igényét, hiszen a bio-

lógiai rendszerek funkciói és működészavarai csak hálózatokban és azok modelljeivel érthetőek meg. A sejten belüli intracelluláris, a sejtek közötti intercelluláris és a szervrendszerek közti fiziológiás (neuronális, endokrin, immunológiai) hálózatok egyébként rendkívül emlékeztetnek szociológiai hálózati rendszerekre (Radda – Viney, 2004).

Ez a paradigmaváltás három, tudománytörténeti értelemben egyenként is jelentős előrelépés időbeli és motivációs egybeesése következtében vált reális lehetőséggé.

Az első alap a *genomprogramok* első, „lexikális” szakaszának befejezése. Mint tudott, 2001 első hónapjai óta már baktériumok, az élesztő, az ecetmuslica, a fonálféreg és egyes növények mellett az emberi genom, legújabbban pedig az egér, a kutya lényegében teljes genomiaiális génértékepe rendelkezésre áll, a világháló adatbázisaiból lehívható és elemezhető. Bár a gének annotációja (azonosítása) még sok időt vesz igénybe, ez a lexikális tudásanyag új genetikai információs minőséget jelent.

Emellett óriási és naponta bővülő adatbázist jelentenek a pontmutációk (single nucleotide polymorphism – SNP) tömegének feltárása, hiszen a minden genomban

megtalálható milliós nagyságrendű SNP-k egyenként külön és független allélként, genetikai markerekként kerülhetnek felhasználásra. A mérés technikai kivitelezése ma már nagykapacitású (high-throughput) rendszerekben is megoldott.

A második, a nagyteljesítményű *micro-array* (chip) eljárás, melynek speciális jellegzetességei nagyságrendekkel emelik az egyidejűleg vizsgálható gének számát, szerkezeti (nukleotidsorrend) és funkcionális (génkifejeződés-mRNS) információk tömegét képes nyújtani. A génchippek (génlapok) rendezetten (microarray), sorokban és oszlopokban kis felületen is több tízezer ismert nukleotidszálat tartalmaznak, ezekhez kapcsolódik a jelzett minta nukleinsav. A leolvasás letapogató optikai eljárással történik.

Végül a harmadik, a *bioinformatika*. Ez az új biostatistikai/biomatematikai megközelítés korrelációs, *clusterképző* eljárásokkal és egyéb, naponta bővülő szoftvermegoldásokkal elemzi a genomialis/expressziós adatbankok és a génchiptechnika által szolgáltatott adathalmazt, s biológiai következtések levonására alkalmas elemzést nyújt.

A bioinformatika különleges értéke az *in silico* megközelítés, tehát a nemzetközi adatbázisokhoz kapcsolódó számítógépes munka (dry lab), ahol esetleg laboratóriumi munkától (wet lab) elkülönülten is végezhető korszerű, kreatív, de egyben „génhalászat” alapuló genomikai kutatás. Ez lehetőség térben (távolról) és időben (régebben) végzett adatgyűjtés értékelésére.

2. Az immunválasz modelljei és genomikai predikciója

A genomika/posztgenomika korszakában, élve az adódó technológiai, informatikai fejlődéssel, nem egyes géneket, hanem gén- és géntermékhálózatokat, *mintázatokat* érdemes vizsgálni. Nem véletlen, hogy az elterjedt modellként vizsgált, autoimmunizásra fokozottan hajlamos egerekben vagy

transzgenikus állatokban az ún. *trait*analízis (Sospedra – Martin, 2004), a funkció (vagy a kóros funkció) kapcsolt gének hálózata utal, mint például az inzulinhiányos cukorbetegség (IDDM), reumatoid arthritis (RA), systemas lupus erythematosus (SLE), pajzsmirigybetegekben, ami a kórképek humán megfelelőjének poligénes jellege miatt nem is meglepő.

Másrészről, egy-egy jelenséget (például immuntolerancia) vizsgálva, a limfocitaaktiváció során anti-apoptotikus gének sorozata aktiválódik – itt is adódik a génhálózatokat, expressziós mintázatokat feltáró genomikai megközelítés.

A már ismert gének összefüggéseinek feltárása mellett igazi „génhalászat” is végezhető. Különböző stimulációkra (anti-CD3, anti-CD28, mitogének, ionomicin és kombinációik) például a T sejten belül eltérő expressziós mintázatok alakulnak ki, ezek analízise révén eddig nem, vagy csak más funkciójukban ismert gének tucatjait ismerjük fel.

Az immunológus, ideértve az immunbetegségekkel foglalkozó klinikust is, célja a szervezet védekező reakcióinak valamilyen előrebecslése. Itt említhető például a patogénekre, a tumorra, az allergénekre, illetve az autoantigénekre való immunválasz, de természetesen az immunhiányok predikciója is. Korábbi ismereteinket kiegészítve ma már úgy gondoljuk, hogy például a CD4+ helper T sejtek széles kategóriáján belül az immunválasz kimenetele szempontjából nagyon fontosak a nagyrészt fékező hatású CD4+ CD25+ regulátoros sejtek (Treg). Csak a genomika, az expressziós mintázat globális analízise lesz képes jelentős támpontot adni a CD4+ effektor és a CD4+ regulatorikus sejtek sejtbiológiai különbségére, de feltehetően itt találjuk meg a funkcionális különbség ma még molekulárisan alig feltárt lényegét is. Ilyen eljárással derült ki például, hogy a Foxp3 gén szelektíven fejeződik ki a Treg

sejtekben (Wang et al., 2003). Ez a predikciós lehetőség ad új, individuálisabb megoldásokat az immunfarmakológia illetve a vakcináció stratégiája és technológiája számára (Wang – Falus, 2004).

Az immungenomika ma már elterjedten használja az egyes sejtek expressziós mintázatát, a sejt-specifikus *immuntranszkriptomot* (1. ábra) (Sallusto – Mackay, 2004).

A génprofilanalízisek segítségével a betegségek molekuláris mechanizmusához és terápiás (akár génterápiás) megoldásokhoz juthatunk közelebb.

3. Az „immungenom” és a komparatív immungenomika

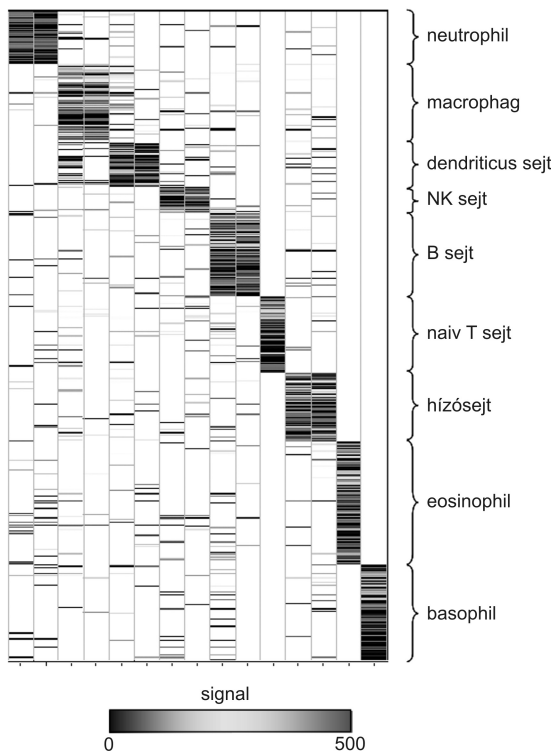
Mai tudásunk szerint az emberi genom 23-24 ezer génjéből mintegy 1300-1400 állenyegi kapcsolatban a természetes és szerzett immunválasszal. Ez a nagyon jelentős szám az emberi genom több mint huszadát, 5,5-6 %-át teszi ki (2. ábra) (Kelley et al., 2005).

Ide tartoznak többek között az IgSF-be (Immunglobulin szupergén család) tartozó proteinek, lektinek, citokinek (és receptoraik), kemokinek, integrinek, az MHC I és MHC II molekulák, a természetes (innate) immunválasz receptorai és a komplementfehérjék. Érdekes, hogy az immungenom szereplői legtöbbször *hálózati kapcsolatban* állnak egymással.

Az emberi genomban az immungenomhoz tartozó gének jellegzetes *klaszterekben* fordulnak elő. (Részletes információ: www.genomesapiens.org). Ilyenek a nagy interleukin családok az 1. kromoszómán vagy az MHC *cluster*- (~ 4 Mbp) a 6. kromoszóma rövid karján. Utóbbiban az eddig

annotált gének 40 %-a ismert immunológiai funkcióval rendelkezik. Az Ig és TCR V gének közelségének funkcionális oka van, ez az antigénfelismerésben a sokféleséget biztosító génátrendeződés, amely hatalmas *repertoire*-okat eredményez.

Az immungenom génjeinek jellegzetessége a *poligénia*. A filogenezis különböző állomásaiból származó (például *C. elegans*, *Drosophila*, egér, ember) élőlények homológ génklasztereinek összevetése is számos érdekes következtetés levonására ad alkalmat, nyilvánvaló egyes gécsoportok és *klaszterek* nagyfokú *konzerváltsága*, ugyanakkor jelentős és gyors *evolúciója* is.



1. ábra • Az „immuntranszkriptom” az immunválaszban részt vevő sejtek génexpressziós mintázatának eltéréseit mutatja be. (Charles Mackay előadása alapján, Immungenomikai Világkongresszus, 2004. október, Bp.)

Sok immunológiai funkcióval kapcsolt gén poligénikus, melyek jelentős része génduplikációval jött létre. Ilyen a cisz duplikációval keletkezett NK receptorcsalád a 19. kromoszómán, ahol több mint ötven homológ bázissorrendű gén található (KIR, LILR, CD66 stb.)

Ugyancsak nagyon lényeges jellegzetessége az immungenomba tartozó géneknek a *polimorfizmus*. Az MHC és a non-MHC (például Nod2) gének mintázata jellegzetes része a poligénus betegségek pathomechanizmusának. Ezen a területen a genomléptékű SNP vizsgálatoktól nagyon sok lényeges eredmény várható a közeli jövőben.

Az egér és az emberi genom összehasonlítása szerint az immungenom (és a reprodukcióban szereplő gének) mutatják a legnagyobb variabilitást, azaz allélikus eltéréseket. Ennek az oka feltehetően abban a plazticitásban rejlik, ami a patogének

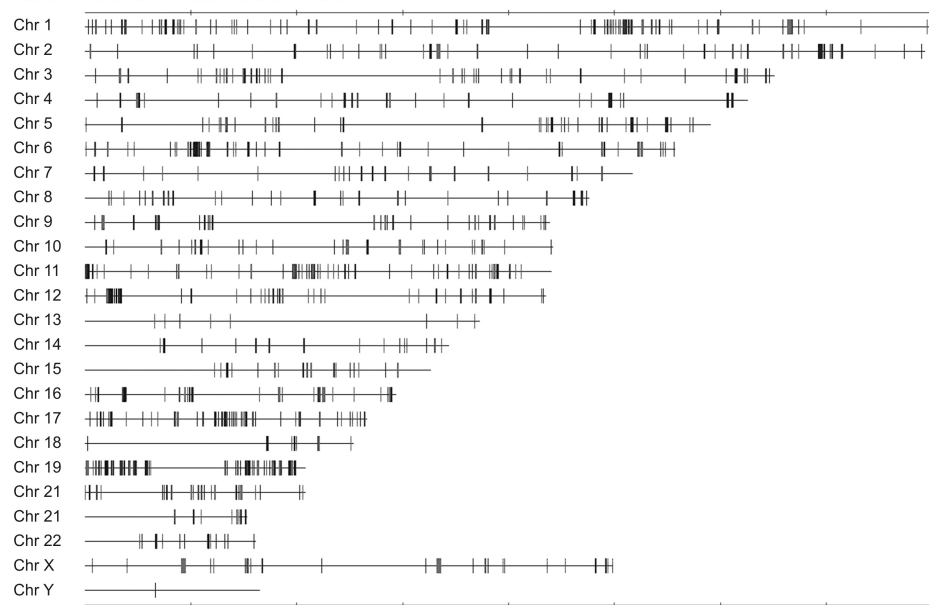
elleni védekezés szükségszerű flexibilitását eredményezi. Igen sok a paralog (duplikálódott) régió az immungenomban, ennek az oka az egyik magyarázat szerint a közös ősi gének nagy területet magába foglaló duplikációja is lehetett. A másik magyarázat szerint a gének függetlenül duplikálódtak, és valamiféle szelekciós előny miatt rendeződtek a törzsfejlődés során régiókba.

Az immungenom vizsgálatának érthető motivációs hátteret ad az a tény, hogy nagyon sok immungenomhoz tartozó gén *betegségekkel való asszociációja* jól ismert (Knudsen – Green, 2005).

4. Szupergén családok

Az immungenetikai megközelítés egyik lehetséges útja a géncsaládok vizsgálata. Az alábbiakban néhány, mai tudásunk alapján fontos géncsaládot írunk le. Az érdeklődő minderről sokkal bővebben kaphat (rend-

Human Genome Immune-Related Genes



2. ábra • Az „immungenom”. A genom területén a gének 5,5-6 %-a az immunválasszal kapcsolatos géneket tartalmaz (John Trowsdale előadása alapján, Immungenomikai Világkongresszus, 2004. október, Budapest).

szeresen felújított) információt a géncsaládok adatbanki honlap hozzáférésén: <http://supfam.org>.

Immunoglobulin szupergén család (IgSF)

A konzervált molekuláris modulokat tartalmazó immunoglobulin szupergén család (IgSF) gerincesekben mai tudásunk szerint legalább ezer tagot számlál. A konzerválódott molekuláris modul jelentőségére (például az antigén kötésének itt megjelölt funkciójára) utal, hogy a törzsfelődésnek abban a szakaszában, ahova az ízeltlábúak tartoznak, még „csak” 150-200 IgSF molekula tartozott. Az IgSF-ek esetében kiugróan jelentős funkcionyerésre (gain of function) jellemző, hogy az általánosan elterjedt szerin-treonin kinázok (például protein kináz C vagy A) esetében sokkal kisebb (kb. kétszeres) a különbség a rovarok és a gerincesek között. Az ismert immunválasszal kapcsolt IgSF funkciók (immunoglobulin L és H láncok, TCR, CD3, MHC I, MHCII, β 2mikroglobulin, CD4, CD8, FcR, illetve közvetve CD80, CD86, CD7, CD47) mellett nem immunológiai aktivitások is szerepelnek, például az izomelaszticitásban szereplő gigantikus méretű titin, melyben 247 Ig domén található. Az Ig doméneknel a proteázokkal szembeni jelentős rezisztencia mellett a más molekulákkal való interakciós képesség is jelentős lehet abban, hogy az IgSF elem ennyire elterjedt az élővilágban konzervált szerkezetben.

Az IgSF család polimorfizmusának része a glikozilációs mintázat variabilitása is. Hasonlóan konzerváltak más molekulacsaládok, például a veleszületett immunitásban jelentős Toll-receptorok, illetve a Nod2 és a CEM15 géncsaládja is. Külön géncsaládba tartozik a jelentőségében egyre inkább kiemeltnek értékelt, a B sejtes hipermutációért és osztályváltásért felelős „activation-induced cytosine deaminase” (AID) enzim génje is (Conticello et al., 2005). Érdekes, hogy a jelátviteli utak komponenseiben a törzsfelődés során ugyan-

csak van eltérés. Mégis, legalábbis az NFkB esetében úgy tűnik, az intracelluláris jelképzés nagyon konzervatív, hiszen az IL1, LPS, TNFa és a PDGF mellett az oxidált LDL is ugyanahhoz az NFkB-t tartalmazó szignáloszóma útba torlik a sejtek belsejében. Az endogén antigének processzáálásában szereplő proteoszóma komplexnek is számos új vonatkozása került napvilágra genomikai módszerekkel (Moshe et al., 2004).

B7 géncsalád

Az elmúlt évtizedben teljesen elfogadásra került, hogy a sikeres immunválasz során a receptor-ligand (például TCR-peptid/MHC) kölcsönhatás ki kell egészüljön a koreceptorok, illetve a kostimulációs kölcsönhatások jellegzetes mintázatával. Az immunválasz sikeréhez a többszörös szignálok szimultán létrejötte szükséges. A „klasszikus” CD28-B7, illetve CTLA4-B7 kapcsolat mellett a genomikai analízis és a bioinformatika számos további kostimulációs kapcsolatot identifikált. Ilyen a ICOS- ICOS-L kapcsolat, előbbi a CD28, utóbbi a B7 homológja (B7h).

A mieloid sejtek esetében nemrég azonosítottak egy TREM nevű géncsaládot, amelynek tagjai a megfelelő mintázat felismerése után aktiválódnak.

IL1-IL1R géncsalád

A gyulladásos immunválaszban szereplő IL1-IL1R család is, melynek szerepe lényeges az adaptív és a természetes immunválasz összekapcsolásában. Ma legalább tíz receptor és tíz ligand ismert ebben a géncsaládban, köztük szolubilis receptorok és természetes antagonisták is előfordulnak. Ugyancsak itt említendő, hogy az immunválasz számos részében lényeges kemokin-kemokinreceptor párok is.

5. A fő hisztokompatibilitási komplex, MHC-HLA

A fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex – MHC) az élő-

lények egyik legnagyobb és legösszetettebb géncsaládja, melynek nélkülözhetetlen szerepe van a környezethez való alkalmazkodásban, illetve a környezet patogén hatásainak kivédésében. Minderre a „saját” *versus* „idegen” struktúrák felismerő képessége és az egyedülállóan nagy polimorfizmus sajátosságai révén képes. Az antigénfelismerő gének (immunglobulin SF géncsalád) egyeden belüli sokféleség (egyedeken belül megnyilvánuló diverzitás) egészül ki az MHC populációs sokféleségével. Az MHC az antigénből származó peptidek megragadásához különböző polimorf „befogó” struktúrákat kialakítani képes géneket tartalmaz. Az MHC egyes lokuszainak variációs készsége nagyon nagy, mivel sok pontmutáció „forró pont” található e területen. Ennek következtében képes egy megváltozott környezet új antigénjeit/peptidjeit is megragadni, új fehérjestruktúrákat kialakítani és átörökíteni. A genomika és proteomika törvényszerűségei az MHC rendszer működésében találkoznak a legkézzelfoghatóbban, hiszen a különböző peptidstruktúrák és az azokat befogó MHC alfa/béta láncok által képzett „peptidcsapdák” térbeli szerkezetei számítástechnikai szimulációs módszerekkel megrajzolhatók, és a különböző peptidek és allotípusok esetében egyeztethetők. Ez például a nem is olyan távoli jövőben alapját képezheti a *személyre szabott vakcinatervezésnek*.

Az emberi rasszok is jellegzetes HLA polimorf sajátosságokkal (fenotípus, haplotípus) rendelkeznek, melyek a migráció és a környezet jellegzetes patogén mikroflórájának hatása következtében alakultak ki. Ezek a populációs jellegzetességek magyarázzák az egyes népcsoportok fertőzésekkel és más betegségekkel szembeni eltérő érzékenységet, illetve rezisztenciáját.

Az MHC molekulák elsőrendű feladata a *saját-idegen* felismerésben való aktív és passzív részvétel, mely folyamatot az antigénprocesszálas és a peptidprezentáció biztosítja.

A 6. kromoszómán (egérben a 17. kromoszómán) a fő hisztokompatibilitási komplexen belül, az MHC II. HLA-DR és az MHC I HLA B szakasz között, jellegzetes helyet foglal el négy, az aktiváció során a veleszületett immunválasz egyik legfontosabb folyamatának, a komplementaktivációnak központi szereplőjével, a C3-mal funkcionális kapcsolatban levő komplementfehérje: a C4A, C4B, B faktor és a C2 génje. A filogenetikailag rendkívül konzervált, *MHC III*-nak nevezett szakasz genetikai eltérései jelentős funkcionális következményekkel járhatnak.

6. Példák a klinikai immunológiai genomikai diagnosztikából

Az *onko-immunogenomika* nyújtja talán a leglátványosabb példákat. „Lymphochipek” segítségével, amelyek ma már a kereskedelemben is hozzáférhetőek, és amelyek az emberi limfociták kifejeződő génkészletét tartalmazzák, eredményesen tudták alcsoportokra bontani az ún. „diffúz, nagysejtes *B sejt limfómá*” szindrómát, amit eddig a hagyományosabb szövettani, immunológiai, sőt molekuláris módszerekkel sem értek el. Az expressziós microarray eljárással a betegeket két csoportra sikerült osztani: a germinális centrum B-, illetve az aktivált B-jellegű betegekre. Az eredmény jelentősége az, hogy az előbbiek betegségek kilátásai (például túlélési idő) sokszorosan jobbakk az utóbbiakénál. Mindkét megközelítés a kezelési stratégiák vonatkozásában jelent hatalmas segítséget a klinikus orvosnak. Melanoma esetén az emberi genomból hét gént kiemelve, ezek expressziós mintázatán át sikerült például a májjáttétekre vonatkozó predikciót sokkal pontosabbá tenni, ami ugyancsak annak ad nagyobb esélyt, hogy a klinika a megfelelő terápiát a megfelelő időben alkalmazza. A hét kiemelt génből három a lokális immunválasz kimenetelével volt kapcsolatban (Kashani-Sabet, 2004).

A *fertőzési* genomika a mikroorganizmusok és a gazdaszervezet kölcsönhatá-

sának egyedi és fajspecifikus elemeit képes vizsgálni terjedő és súlyos vírusfertőzések (például hepatitis, HIV), az egyre nagyobb és kiterjedtebb rezisztenciával jellemezhető bakteriális és gombafertőzések vonatkozásában. A nem túl távoli jövőben lehetségesnek látszik olyan DNS/cDNS microchip előállítása, amely potenciálisan minden ma ismert vírus, baktérium és mikroszkopikus gomba összes specifikus génjét tartalmazza. Lehetségesnek látszik tehát a mikrobiológiai diagnosztika felgyorsulása, akár egyetlen csepp vérből, és az is, hogy a megfelelő rezisztenciagének kimutatásával például az antibiotikum-érzékenység is az eddigieknél sokkal gyorsabban kerüljön megállapításra. Hatalmas lehetőség a vakcinakészítés genomikai megközelítése, a mikroorganizmusból a megfelelő immunológiai „céltáblák” (epitópok) hatékony és gyors kiemelése, sőt a beteg egyéni genetikai jellegzetességeihez igazított egyéni vakcinatervezés is.

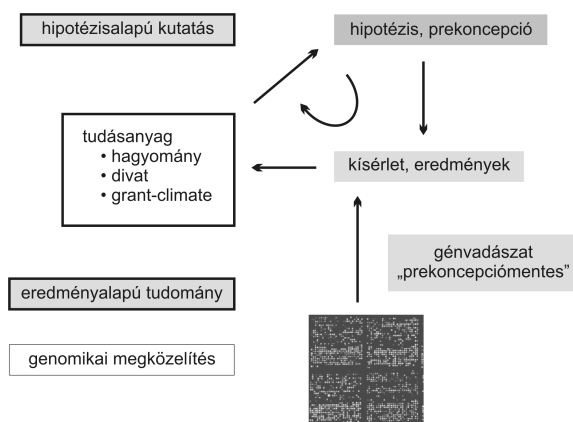
Az *allergogenomikai* kutatásban és gyakorlatban sikerült például új, eddig nem ismert vagy funkciójukban nem azonosított géneket (például kemokininreceptorokat) találni atópiás dermatitiszben, illetve gyerekkori asztmában. Az érintett gének között eddig nem azonosított gének is vannak, ezek

annotációja (funkcióazonosítása) folyamatban van, remélhetőleg vannak köztük olyanok is, amelyek új gyógyszer-célpontokként jelölhetők ki.

Az *immunterápiák* során ma már elterjedten alkalmaznak természetes vagy biotechnológiai módszerekkel előállított hatóanyagokat (például interleukinokat, interferonokat). Az immungenomika nagy ajándéka, hogy lehetségessé vált azon gének, génmintázatok felismerése, amelyek prediktív potenciállal rendelkeznek arra nézve, hogy az adott beteg hogyan fog a terápiára reagálni. Külön érdekesség, hogy ezek a gének jelentős etnikai különbségeket mutatnak, esetenként markánsan eltérőek, például az orientál, illetve a kaukazoid népcsoportoknál (Wang et al., 2004).

7. A „nem várt, váratlan” eredmények az immunválaszban

Az immungenomika nagy értéke, hogy a hipotézis (vö.: *prekonceptió*) alapú kutatás kizárólagossága helyett (ahol nyilvánvalóan már ismert géneket és termékeiket hipotézisek alapján tesztelünk) ma már eredmény-alapú kutatás is végezhető, ez a *génhalászat*. Itt „előítélet” nélkül ismerhetjük fel eddig nem ismert vagy ebben az összefüggésé-



3. ábra • A „hipotézis”-alapú és a kísérlet-alapú kutatási stratégiák különbözősége és összetartozása

ben nem feltételezett molekulák szerepét (3. ábra).

Teljesen nyilvánvaló, hogy a két megközelítés nem kompetitív, gazdagítja egymást. Néhány példa:

Dendritikus sejtekben (DC) a mikrobákkal aktivált génexpressziós változások zöme az első négy órában zajlik le. Így derült ki, hogy az IL-2 DC-ben is expresszálódik. Kiderült, hogy szklerózis multiplexben a léziókban a granulocita kolónia stimuláló faktor szintje jelentősen változik (ennek terápiás következményei is vannak, ez potenciális új terápiás eljárás). Kiderült a víztranszportban szereplő aquaporinok jelentősége a DC funkcióban (Moon et al., 2004), de így írták le az antigénprezentációban szereplő plexin A1 és a neuropilin géneket is. Emellett rengeteg EST-t (expressed sequence tag), tehát még nem azonosított génszakaszt is

találnak, melyek annotációján folyamatosan dolgoznak. Az intraepitheliális limfociták (IEL sejtek) genomikai analízise is sok új, „nem várt” információt adott. Nagyon jelentős eredmények várhatók a metilációs mintázatot mutató microarray-ek terjedésétől is, ami az epigenetikai eltérések egyik, ma divatos megközelítésének eszköze is.

8. Az immunológia posztgenomikai korszaka, epigenetika, biobankok és rendszerbiológia

Az ún. „posztgenomialis” korszakban a feladatok, amelyek a kutatók és az alkalmazók előtt állnak, igen nagyok. A hiányzó részek adatainak teljes feltárása és a már eddig is feltárt dokumentációs hibák kijavítása után sok, eddig nem létező műfajú munka következik. Ide tartozik a gének annotációja (azonosítása), a gének közti episztázisos köl-

- *MGI* Mouse Genome Informatics (www.informatics.jax.org)
- *GenBank* Nemzetközi Genomikai Adatbázis (www.ncbi.nlm.nih.gov)
- *TRANSFAC* The Transcription Factor Database (www.gene-regulation.com)
- *CSNDB* The Cell Signalling Networks Database
- *MIPS* Munich Information Centre for Protein Sequences
- *Bodymap* Emberi és egérgén expressziós adatbázis, Tokió (<http://bodymap.ims.u-tokyo.ac.jp>)
- *SHIGEN* SHared Information of GENetic Resources, Japán (www.shigen.nig.ac.jp)
- *Kabat* Antibodies – struktúrák és szekvenciák.
- *ProDom* Protein Domain adatbázis (<http://protein.toulouse.inra.fr/prodom/current/html/home.php>)
- *GOLD* Genomes OnLine Database.
- *Cytokines* Információs központ a citokinekről (receptorai és azok 3-D struktúrái) (http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytweb)
- *The SNP Consortium* (<http://snp.cshl.org>)
- *SIB* 21-es emberi kromoszóma cSNP (cDNA-n belüli SNP) adatbázisa.
- *NCBI* SNP adatbázis (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP)
- *Utah SNPs* adatbázis (www.genome.utah.edu/genesnps)

FOLYÓIRATGYŰJTEMÉNYEK:

- *Nucleic Acids Research* kutatási eredményei (<http://nar.oupjournals.org>)
- *ENTREZ*. *MEDLINE* és szekvencia-adatbázisok együtt (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez)
- *PubMed Central* Tudományos folyóiratok gyűjteménye (www.pubmedcentral.nih.gov)

1. táblázat • Immungenomikai adatokat (is) tartalmazó adatbankok és bibliográfiai források

csönhatások és a ma még teljesen misztikus genomikai szinkronizációk, genomiális *imprintingek* (például metilációs mintázatok) jelentésének megfejtése. Az epigenetika körébe tartozik a már említett, a második repertoire-t létrehozó AID enzimrendszer funkciójának megértése is.

Már most is nagyon hatékony SNP haplotípus könyvtárak („hap-map” programok) állnak rendelkezésre (Evans et al., 2004) és naponta szaporodó *on-line* honapok és letölthető szoftverek sorozata segíti a kutatót, klinikust egyaránt (1. táblázat). A microarray-génchip technika hatalmas teljesítőképessége, miniaturizálhatósága (nanotechnológia), automatizálhatósága egymást erősítően kapcsolódik az informatikai technológia robbanásszerű fejlődéséhez, új, egyre jobb szoftverek kifejlesztéséhez és a nemzetközi számítógépes hálózati rendszerekhez. A megfelelő, *valid*, gyakorlati alkalmazáshoz is közelítő immungenomikai munka alapfeltétele a rasszokat és nemi különbségeket is jól

reprezentáló *biobankok* kialakítása, amelyek a genomikai kutatás alapvető forrásai.

Az immunválasz bonyolult, sejtek és szolubilis molekulák sokasága által létrehozott, élettani (például hormonális, idegi), genetikai (örökletes) és környezeti tényezők által sok szinten szabályozott rendszer. Az immunológiai működés genomszintű megértése tehát nyilvánvalóan kizárólag rendszerszinten történhet. Az immunválasz megértése és eredményes befolyásolása csak a rendszerbiológia keretében és szemléletével valósulhat meg.

Talán nem véletlen, hogy a magyar kezdeményezésre 2004-ben elindult Immungenomikai Világkongresszus sorozat második találkozója már az immungenomika és az immun-bioinformatika közös konferenciája lesz, 2006 októberében, Budapesten.

Kulcsszavak: *immunológia, bioinformatika, genomika, géncsaládok, immungenom, MHC, biobank, epigenetika, tumor, allergia, fertőzés*

IRODALOM

- Conticello, Silvestro G. – Thomas, C. J. – Petersen-Mahrt, S. K. – Neuberger M. S. (2005): Evolution of the AID/APOBEC Family of Polynucleotide (Deoxy)cytidine Deaminases. *Molecular Biology and Evolution*. 22, 367–377.
- Evans, David M. – Cardon, L. R. – Morris, A. P. (2004): Genotype Prediction Using a Dense Map of SNPs. *Genetic Epidemiology*. 27, 375–384.
- Kashani-Sabet, Mohammed (2004): Melanoma Genomics. *Current Oncology Reports*. 6, 401–405.
- Kelley, James – Walter, L. – Trowsdale, J. (2005): Comparative Genomics of Major Histocompatibility Complexes. *Immunogenetics*. 2005; 56: 683–695.
- Knudsen, Thomas B. – Green, Maia L. (2005): Response Characteristics of the Mitochondrial DNA Genome in Developmental Health and Disease. *Birth Defects Research Part C, Embryo Today*. 72, 313–329.
- Moon, Chulso – Rousseau, R. – Soria, J. C. – Hoque, M. O. – Lee, J. – Jang, S. J. – Trink, B. – Sidransky, D. – Mao, L. (2004): Aquaporin Expression in Human Lymphocytes and Dendritic Cells. *American Journal of Hematology*. 75, 128–133.
- Moshe, Yakir – Boulaire, J. – Pagano, M. – Herskko, A. (2004): Role of Polo-like Kinase in the Degradation of

- Early Mitotic Inhibitor 1, a Regulator of the Anaphase Promoting Complex/Cytosome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 101, 7937–7942.
- Radda, George K. – Viney, Ian (2004): From Gene Function to Improved Health: Genome Research in the United Kingdom. *Journal of Molecular Medicine*. 82, 74–90.
- Sallusto, Federica – Mackay, Charles R. (2004): Chemoattractants and Their Receptors in Homeostasis and Inflammation. *Current Opinion in Immunology*. 16, 724–731.
- Sospedra, Mireia – Martin, Roland (2004): Immunology of Multiple Sclerosis. *Annual Review of Immunology*. 27 Sep. 2004. [Epub ahead of print] trait analysis
- Wang, Bin – Lin, D – Li, C – Tucker, P. (2003): Multiple Domains Define the Expression and Regulatory Properties of Foxp1 Forkhead Transcriptional Repressors. *The Journal of Biological Chemistry*. 278, 24259–2468. <http://www.jbc.org/cgi/content/full/278/27/24259>
- Wang, Ena – Lichtenfels, R – Bütkür, J – Ngaleme, Y – Panelli, MC – Seliger, B – Marincola, FM. (2004): Ontogeny and Oncogenesis Balance the Transcriptional Profile of Renal Cell Cancer. *Cancer Research*. 64, 7279–7287.
- Wang, Ena – Falus András. (2004): Changing Paradigm through a Genome-based Approach to Clinical and Basic Immunology. *Journal of Translational Medicine*. 2, 2–4.

PRENATÁLIS ÉS PREIMPLANTÁCIÓS DIAGNOSZTIKA

Bán Zoltán

PhD, egyetemi tanársegéd, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
banz@noi1.sote.hu

Papp Zoltán

DSc., egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
pz@noi1.sote.hu

1. Prenatális (születés előtti) diagnosztika

A prenatális diagnosztika a klinikai genetika azon területe, amely magába foglalja mind azokat a módszereket és eljárásokat, amelyek segítségével az embrió, illetve a magzat egészségi állapotáról információt nyerhetünk. A módszerek segítségével felismerhetjük azokat a magzati rendellenességeket, amelyek méhen belüli, esetleg korai újszülöttkori kezelést tesznek szükségessé, vagy gyógyíthatatlan esetekben a terhesség befejezését indokolhatják. A prenatális diagnosztika egyrészt lehetővé teszi, hogy magas genetikai kockázattal bíró szülők számára is megelőzhető legyen a beteg utód születése, illetve negatív diagnosztikus eredmény esetén elősegíti az utód vállalását ezekben a családokban.

A prenatális diagnosztika jelentőségét illusztrálja, hogy nemzetközi adatok szerint a születések mintegy 0,65 %-ában figyelhető meg klinikailag jelentős kromoszóma-rendellenesség, a monogénesen öröklődő rendellenességek gyakorisága pedig 3,6/1000 születés. A perinatális halálozások 30 %-ában van szerepe veleszületett rendellenességeknek. A terhességek mintegy 8 %-ában

indokolt prenatális diagnosztika genetikai javallat alapján.

A kockázati tényezők az alábbi két fő csoportba oszthatóak:

- A terhesség előtt meglévő kockázat: idős anyai vagy apai életkor, rokonházasság, genetikai betegség vagy bizonyos kromoszóma-rendellenességek a családban, terhelő szülészeti kórelőzmény
- A terhesség alatt felismert kockázat: kóros ultrahanglelet, fokozott kockázatra utaló anyai szérum markerszint, a magzatvíz mennyiségi eltérései, bizonyos anyai fertőzések, terhesség alatti gyógyszeresedés, illetve vegyszer- és sugárterhelés

A fentebb említett indokok alapján alkalmazott prenatális genetikai vizsgálatokat két csoportba oszthatjuk:

- Nem invazív eljárások: ultrahangvizsgálat, anyai szérum marker vizsgálat, anyai vérből izolált magzati sejtek vizsgálata
- Invazív eljárások: genetikai amniocentézis (GAC), chorionboholy-mintavétel (CVS), vérvétel a köldökzsinórból, magzati szövetminta vétele, preimplantációs genetikai diagnosztika

A házaspár tájékoztatása a WHO ajánlása alapján nem-direktív módon történik. A genetikai tanácsadás során a házaspár az objektív felvilágosítást követően maga hozza meg

a döntést arról, hogy kéri-e az invazív vizsgálatot, illetve kóros esetben dönt a terhesség továbbviseléséről vagy megszakításáról. (Bán et al., 2001)

1.1. Nem invazív módszerek

A nem invazív eljárások nem jelentenek kockázatot a magzat számára. Az ultrahangvizsgálat alkalmazható bizonyos anatómiai rendellenességek (például szív- és vesefejlődési rendellenességek) kimutatására, valamint a magzati kromoszóma-rendellenességek szűrővizsgálatának elvégzésére. A nem invazív szűrővizsgálatok kiszűrnek azokat az emelkedett kockázatú terhességeket, ahol az invazív eljárások alkalmazásának szükségessége felmerül.

1.1.1. Anyai szérumban markervizsgálat

A kromoszóma-rendellenességben szenvedő gyermekek többsége harmincöt évnél fiatalabb anyáktól születik, akiknél nem történt negatív kórelőzmény miatti genetikai tanácsadás.

Ezen esetek egy részének megelőzésére alkalmasak a terheseken végzett nem-invazív szűrések, például az anyai szérumban marker és az ultrahangos szűrővizsgálatok. A szűrővizsgálat nevében is benne van, hogy nem diagnosztikus célt szolgál, azaz egy átlagpopulációból kiszűrni azokat az eseteket, amelyekben diagnosztikus vizsgálatra van szükség egy adott betegség szempontjából.

A magzati kromoszóma-rendellenességek, elsősorban a Down-szindróma szűrésére a következő szérumban markerek alkalmasak.

- Alfa-fetoprotein (AFP)
- Humán chorion gonadotropin (első trimeszterben a szabad β -hCG, második trimeszterben az össz β -hCG)
- Konjugátlan oestriol (uE_3)
- Inhibin-A (inhA)
- Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)

1.1.1.1. Anyai szérumban markerszűrés a második trimeszterben

Az AFP, a β -hCG és az uE_3 markerek együttes vizsgálatát („triple teszt”) 1988-ban fejlesztették ki, majd 1996-ban egészítették ki az inhA vizsgálatával („quad-teszt”). Tanulmányok tapasztalata szerint a „triple-teszt” a Down-szindrómás terhességek 65 %-ában, a „quad-teszt” 75 %-ában pozitív amellet, hogy egy átlagos terhespopuláció 5 %-ában indikál amniocentesiszt. Megfelelő kockázatbecslési programmal a módszer alkalmasnak bizonyult az Edwards-szindróma szűrésére (ennél a betegségnél a 18-as kromoszómából kettő helyett három van), valamint a vizsgálat során levett vérminta alkalmas a velőcsőzáródási rendellenességek AFP általi szűrésére is.

A „quad-teszt” biztosítja jelenleg a leghatásosabb biokémiai Down-szindróma-szűrést a 2. trimeszterben.

A „triple/quad teszt” interpretációja genetikai tanácsadásonként változó lehet. Néhányan az 1/250 kockázatot veszik határértéknek, amely megfelel egy harminchét éves terhes kockázatának. Mások az 1/380 határértéket alkalmazzák, amely egy harmincöt éves terhes Down-szindróma kockázatának felel meg (Fancsovis et al., 2001). Amennyiben a határérték meghatározásában megegyezés születik, és a terhes kockázata azt meghaladja („pozitív szűrővizsgálat”), a genetikai tanácsadás során felmerül a magzati citogenetikai vizsgálatának szükségessége (Handyside et al., 1990).

1.1.1.2. Anyai szérumban markerszűrés az első trimeszterben

A második trimeszterben történő szűrés elterjedése után kezdtek vizsgálni a biokémiai markerszűrés alkalmazási lehetőségét az első trimeszterben. Ennek előnye, hogy egy esetleges korai terhességszakítás a terhes szempontjából mind pszichésen, mind a kockázatok szempontjából kedvezőbb.

Az első trimeszterben végzett Down-szűrésre két biokémiai marker bizonyult alkalmasnak, a szabad β -hCG és a PAPP-A. A két szérumból együttes vizsgálata mintegy 60 %-os szenzitivitást tesz lehetővé. Egy harmadik faktorról, a magzati tarkóredő (nuchal translucency – NT) vastagságának ultrahanggal történő mérésével kiegészített szabad β -hCG és PAPP-A vizsgálat („kombinált teszt”) érzékenysége eléri a 85 %-ot úgy, hogy a vizsgált terhességek 5 %-ában indikál invazív vizsgálatot. Az első trimeszterbeli „kombinált teszt” hatékonysága így meghaladja a második trimeszterbeli „quad-teszt” hatékonyságát, azonban a tarkóredő vastagságának pontos és standardizált mérése kulcsfontosságú a módszer megbízhatósága szempontjából.

1.1.2. Ultrahangvizsgálat

A legtöbb klinikailag jelentős magzati kromoszóma-rendellenesség részletes ultrahangvizsgálat során észlelhető rendellenességgel jár. Ezek jelentős része már az első, illetve a második trimeszterben kimutatható.

Az *első trimeszterben* leggyakrabban előforduló kromoszóma-rendellenességet jelző elváltozás a megvastagodott magzati tarkóredő (NT). Tanulmányok szerint a terhesség 11-14. hetében mérve megbízható jele az autoszomális triszomiáknak, a Turner- és Klinefelter-szindrómának, valamint a triploidának, és 75-80 %-os 21-es triszómia (Down-szindróma) szűrés hatékonyságát írnak le a módszer alkalmazásával, bár az egészséges magzatok 5-10 %-ánál is megvastagodott tarkóredő figyelhető meg. Az álpozitív esetek aránya egy összesítő tanulmányban 6 %-nak bizonyult, és megállapították, hogy 3 mm-nél vastagabb tarkóredő esetén a 21-es triszómia (ilyenkor kettő helyett három van a 21-es kromoszómából) előfordulásának kockázata tizenháromszorosa az átlagosnak. A tarkóredő-vastagság mérésének szigorú kritériumok szerint kell történnie, ame-

lyek alkalmazásáról és eredményeiről a FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) tanulmány számol be.

Az elmúlt években jelentek meg közlemények egy másik, első trimeszterben észlelhető gyanújelről, a magzati orrcsont hiányáról 21-es triszómia esetén. Az orrcsont a terhesség 11-14. hete között a kromoszomális egészséges magzatok 99,5 %-ában ultrahangvizsgálat során látható. 21-es triszómia esetén az orrcsont hipopláziás, és ezért a 21-es triszomiás magzatok 60-73 %-ában az első trimeszterben nem látható. Egészséges magzatok esetén az orrcsont hiányának valószínűsége 0,3-0,6 %.

A *második trimeszterben* változatos jelek figyelhetőek meg, és figyelemzethetnek genetikai rendellenességre.

1.2. Invazív módszerek

Az invazív módszerek alkalmazása során a terhes méh üregéből kell mintát venni, amely kockázatot jelent a terhességre nézve. Erre csak indokolt esetekben kerül sor.

- A genetikai amniocentézist a terhesség 16-18. hetében végezzük. Ultrahang-ellenőrzés mellett az amnionürről egy tűszúrással mintegy 10-20 ml magzatvíz nyerhető, amely a magzattól származó sejteket tartalmaz. A mintát elsősorban citogenetikai vizsgálathoz alkalmazzuk, mivel a magzatvízsejtek tenyésztése és citogenetikai vizsgálata igen megbízható, valamint a beavatkozás szövődményeinek aránya is alacsony (0,5 %). Hátránya, hogy az eredményre a sejtek tenyésztése miatt mintegy két hetet kell várni. A magzatvízmintából DNS-vizsgálat és enzimaktivitás mérése végezhető, valamint alkalmas bizonyos magzati fertőzések (például toxoplazmózis) kimutatására is.
- A chorionbiopszia mintavételt a terhesség 10-12. hete között szoktuk végezni. A mintavételi eszközzel a behatolás a hasfalán keresztül történik ultrahang-ellen-

örzés mellett, és így 10-20 mg szövetminta nyerhető a méhlepény kezdeményéből. A minta citogenetikai vizsgálatra, enzimaktivitás mérésére, illetve DNS-vizsgálatokra alkalmas. A beavatkozás nemzetközi és saját tapasztalatok alapján mintegy 1,5-2 %-ban vezethet vetéléshez.

- A köldökszínórból történő vérvétel során az intrauterin magzat köldökszínór-vénájából nyerünk vérmintát. Az előbbi két eljárásnál bonyolultabban kivitelezhető, magasabb kockázatú módszer, amely gyors magzati kromoszóma-vizsgálathoz (például, ha a magzatvízminta alkalmatlan a vizsgálatra), magzati hematológiai és immunológiai betegségek kimutatására alkalmazható.
- A magzati szövetminta vétele az utóbbi időben a molekuláris genetikai eljárások fejlődése miatt háttérbe szorult, segítségével elsősorban magzati bőr- és izombetegségek (például epidermolysis bullosa) esetén végezhető diagnosztika, elsősorban olyan esetekben, amikor a kórkép molekuláris háttere nem tisztázott.

2. Laboratóriumi vizsgálatok

Az invazív módszerekkel nyert magzati mintákból az alábbi laboratóriumi vizsgálatok végezhetőek el:

- Magzati kromoszóma-vizsgálat (kromoszóma-rendellenességek kimutatására, valamint nem meghatározás céljából X kromoszómához kötött recesszív öröklődésű betegség kockázata esetén)
- Magzati enzimaktivitás mérése egyes anyagcserebetegségek kockázata esetén
- A magzatvíz AFP mérése (pl. velőcsőzárdási rendellenesség gyanúja esetén)
- Magzati DNS-diagnosztika (monogénesen öröklődő betegségek kockázata esetén)

A magzati diagnosztika az elmúlt évtizedben indult ugrásszerű fejlődésnek, és a leggyorsabb fejlődés a magzati DNS-diagnosztika területén történt. Napjainkig több mint 6400

genetikai eredetű megbetegedést katalogizáltak, és egyre bővül azon rendellenességek köre, amelyben lehetővé válik a genetikai diagnosztika alkalmazása. A DNS-sokszorozási (PCR) technika érzékenységeinek további fokozásával lehetővé vált akár egyetlen sejt vizsgálata is, amely megnyitotta az utat a preimplantációs genetikai diagnosztika, valamint az anyai vérből izolált magzati sejtek vizsgálata előtt is. A bővülő diagnosztikus lehetőségekről az információ nemcsak a szakfolyóiratokból, hanem az internetről is naprakészen elérhető. Adatbázisok segítik a szakembereket, hogy adott genetikai betegségben hol, mely laboratóriumokban végeznek vizsgálatot, így molekuláris genetikai diagnosztika olyan betegségek esetén is elvégezhető külföldi együttműködéssel, amelyek vizsgálata hazánkban nem elérhető.

2.1. Citogenetikai vizsgálat

A kromoszóma-analízis hagyományos módszere a citogenetikai vizsgálat során történő karyotypizálás, amely a metafázisban gátolt osztódó sejtek fénymikroszkópos vizsgálatával történik.

A magzatvízminta nem tartalmaz osztódó sejteket, ezért minden esetben szükséges a sejtek tenyésztése. A számbeli kromoszóma-rendellenességeken kívül néhány másféle kromoszóma-eltérés is kimutatható a rutin citogenetikai vizsgálatok során.

2.2. Molekuláris genetikai vizsgálatok

A prenatális molekuláris genetikai vizsgálatokhoz a leggyakrabban az alábbi eljárások használatosak:

- PCR (polimeráz láncreakció)
- PCR-RFLP (PCR-restrikciós fragmens hossz polimorfizmus vizsgálat)
- Hibridizációs eljárások
- Fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH)
- *Southern blot* eljárás

A betegségek prenatális diagnózisához két fő stratégiával juthatunk el.

2.2.1. Direkt diagnosztika (mutációk kimutatása)

Amennyiben az adott betegség génje és a betegséget okozó mutációk ismertek és közvetlenül kimutathatóak, direkt diagnosztikát végzünk. Példaként említhető a ΔF 508 mutáció vizsgálata cisztás fibrózis esetén. A cisztás fibrózis a leggyakoribb autoszomális recesszív módon öröklődő súlyos betegség Európában, amely a tüdő és a külső elválasztású mirigyek károsodásával jár. A ΔF 508 mutáció a 7. kromoszómán elhelyezkedő CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gén 10. exonjában három bázispár delécióját (hiányát) jelenti. A CFTR gén termékének károsodása esetén rendellenesen sűrű nyák alakul ki, amely súlyos következményekkel jár. Mivel a betegség autoszomális recesszív módon öröklődik, csak a kóros allélra nézve homozigóta egyének betegek. Amennyiben a házaspár mindkét tagja heterozigóta hordozója a mutációnak, utódai 25 %-os kockázattal betegednek meg.

Amennyiben a betegség hátterében nem mutatható ki a ΔF 508 mutáció, el kell végezni a család mutációanalízisét. A beteg, valamint a szülők vizsgálata során ki kell mutatni, mely egyéb mutáció áll a cisztás fibrózis hátterében, és a szülők hordozzák-e azt. Amennyiben a szülők hordozzák a kimutatható mutációt, elvégezhető a magzati vizsgálat is. A cisztás fibrózis hátterében eddig több mint ezerféle mutációt mutattak ki, amelyek közül az európai népességben leggyakoribb huszonkilenc mutáció vizsgálata az ún. oligonukleotid ligációs módszerrel végezhető el. A módszer lényege, hogy a huszonkilenc leggyakoribb mutáció helyére bekötődő oligonukleotidokból mutáció esetén eltérő hosszúságú termék képződik, mint normális esetben. A csúcsok elhelyezkedése alapján a számítógépes program kijelöli, hogy mely mutáció van jelen a mintában.

Előfordulhat azonban, hogy a cisztás fibrózis hátterében olyan mutáció áll, amely nem mutatható ki ezzel a módszerrel sem. Ilyen esetben indirekt, kapcsoltsági vizsgálatot lehet végezni, amelyről a későbbiekben lesz szó.

Ugyancsak direkt diagnosztikát végezhetünk a Duchenne muszkuláris disztrófia (DMD) nevű izomsorvadásos betegség esetén. A DMD X kromoszómához kötött recesszív öröklésű betegség. A hordozó anya fiai 50 %-os valószínűséggel lesznek betegek, lányai egészségesek lesznek, de 50 %-os eséllyel hordozzák a betegség génjét, és utódokra továbböröközhetik azt. Amennyiben a prenatalis (terhesség alatti) vizsgálat során a magzat fiúnak bizonyul, direkt mutáció kimutatást végzünk. A betegség hátterében a dystrophin génben elhelyezkedő elváltozások (deléció, duplikáció stb.) állnak. Multiplex PCR vizsgálat során felszaporítjuk a dystrophin gén azon 18 exonját, melyeknek a hiánya a leggyakrabban okozza a betegséget.

Harmadik példaként a Huntington-betegséget említenénk, amelynek hátterében a huntingtin gén elváltozása áll. A huntingtin gén 5' végén egy (CAG)_n ismétlődő egység található. Amennyiben az ismétlődések száma (n) 36 fölött van, kóros fehérje halmozódik fel a központi idegrendszerben, és ez vezet a betegség tüneteinek, a gyors szellemi és testi leépüléssel együtt járó akaratlan mozgások kialakulásához. A betegség tünetei általában negyvenéves életkor után jelentkeznek, ezért a prenatalis diagnosztika nehéz döntés elé állíthatja a házaspárt. A CAG egységek száma F-PCR vizsgálattal pontosan megállapítható. Mivel a betegség autoszomális domináns, elég egyetlen kóros allél jelenléte a betegség kialakításához.

2.2.2. Indirekt diagnosztika (kapcsoltsági vizsgálatok)

Számos olyan monogénesen öröklődő betegség van, amelynek hátterében egy génen

belül számtalan mutáció állhat, és nincsen olyan kitüntetett mutáció, amely a megbetegedések döntő többségéért felelős. Ilyen esetekben az adott gén szekvenálása (a bázisok sorrendjének pontos megállapítása) az ideális megoldás, azonban ez nem minden esetben oldható meg. Vannak olyan genetikai betegségek is, amelyek génjének szerkezete még nem ismert pontosan, csak azt tudjuk, hogy melyik kromoszómán, pontosan melyik régióban helyezkedik el. Ilyen esetekben indirekt diagnosztika végezhető. A kapcsoltsági vizsgálatok lehetővé teszik, hogy a beteg családtagokban a mutációt tartalmazó allélhoz kapcsolt polimorfizmusok nyomon követésével a kérdéses magzat beteg vagy hordozó voltáról nyilatkozzunk. Polimorfizmusnak nevezzük azokat a mutációkat, amelyek nem okoznak betegségeket, és a gyakoriságuk 1 %-nál nagyobb a populációban. Amennyiben ezek egy betegség génjében vagy annak közelében helyezkednek el, akkor azzal együtt (kapcsoltan) öröklődnek. Ezzel a módszerrel tehát nem közvetlenül a betegséggért felelős genetikai hibát mutatjuk ki, csupán azt, hogy a vizsgált magzat nagy valószínűséggel azt az allélt örökölte-e, amely a család beteg tagjaiban is megtalálható vagy sem.

Ezzel a módszerrel gyakorlatilag bármely ismert lokalizációjú monogénesen öröklődő betegség esetén lehet kapcsoltsági vizsgálatot végezni, ám ennek feltétele, hogy legalább két beteg legyen a családban, és rendelkezésre álljon vérminta az egész családtól.

2.2.3. Egyéb vizsgálatok

Molekuláris genetikai vizsgálatok nemcsak monogénesen öröklődő betegségek kimutatására alkalmasak. A hagyományos citogenetikai vizsgálat egyre fontosabb kiegészítő vizsgálatává válik a FISH, illetve a kvantitatív fluoreszcens-PCR (QF-PCR) módszer.

A 21-es, 18-as és 13-as triszómia a leggyakoribb számbeli kromoszóma-rendellenes-

ségek. A következtükben kialakuló szindrómák súlyos szellemi és testi rendellenességeket okoznak, ezért szűrésük igen fontos. Születési előfordulásuk mintegy 1/700, ami harmincöt év feletti anyai életkortól ugrászerűen emelkedik. Prenatális diagnosztikájuk a magzati mintavétellel nyert sejtek citogenetikai vizsgálatával történik. Mintegy tíz éve kezdték alkalmazni a FISH (fluoreszcens *in situ* hibridizáció), valamint a QF-PCR vizsgálatot is a számbeli kromoszóma-rendellenességek kimutatására. A QF-PCR módszer alapját az képezi, hogy minden kromoszómán találhatóak mikroszatelliták, más néven *short tandem repeat* (STR) markerek. Ezek 2-5 nukleotid ismétlődő egységeiből állnak, például (ACGT)_n. Az ismétlődések száma (n) igen változatos, így egy diploid sejt adott (például 21-es) kromoszómapárjain általában eltérő hosszúságú STR-ek találhatóak. Ha az STR markereket F-PCR-rel felfozaporítjuk és kimutatjuk, nem triszómiás mintában a vizsgált kromoszómán elhelyezkedő STR markerekből két egyforma méretű csúcs található. Triszómiás minta esetén a számfeletti kromoszóma egy harmadik csúcs formájában válik láthatóvá.

A módszer nem szolgáltatja a citogenetikai vizsgálattal nyújtott komplex információt (csak a vizsgált kromoszómákról ad felvilágosítást), viszont többelőnyös tulajdonsága van, ami fontos kiegészítő vizsgálatá teszi:

- Gyors (eredmény akár öt órával a minta levétele után)
- Fertőzött magzatvíz vizsgálatára is alkalmas
- Nem kell hozzá a sejteket tenyészteni
- Érzékenysége miatt akár egyetlen sejt vizsgálatára is alkalmas

Ezen utóbbi tulajdonsága miatt a QF-PCR módszer alkalmazható a preimplantációs diagnosztikában, valamint az anyai vérből izolált magzati sejtek vizsgálatára is.

3. Preimplantációs (ágyazódás előtti) genetikai diagnosztika

A preimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) azon párok számára kínálhat megoldást, akik a terhességmegszakítás gondolatát nem tudják elfogadni. A módszer alapját az képezi, hogy a hat-nyolcsejtes előébrényből (preembrió) egy-két sejt (blasztoméra) úgy távolítható el, hogy az ébrény további fejlődése nem károsodik. Az eltávolított sejtekből molekuláris genetikai vizsgálattal megállapítható, hogy mely előébrények érintettek egy adott genetikai betegségben, s csak az egészségeseket juttatjuk vissza az anyaméhbe. A PGD megvalósulásához a mesterséges megtermékenyítés területén alkalmazott mikromanipuláció, illetve a molekuláris genetikai vizsgálatok fejlődése teremtette meg a lehetőséget. A preimplantációs genetikai diagnosztika mintegy tízéves múltra tekint vissz-sza. Elsőként X kromoszómához kapcsolt recesszív öröklődésű betegségekre magas kockázatú pároknál végeztek nem-meghatározást előembriókból, majd a nőnemű előébrények (homozigóta egészséges vagy hordozó) után sikeres terhességet értek el.

Az elmúlt években fokozatosan bővült a vizsgált genetikai rendellenességek köre, és napjainkra már gyakorlatilag az összes prenatalisan diagnosztizálható betegséget ki lehet mutatni preimplantációs diagnosztika során is.

A preimplantációs diagnosztika során az előébrényekből eltávolított blasztomérákat általában F-PCR vagy FISH módszerrel vizsgálják. Klinikánkon a fluoreszcens-PCR módszer alkalmazásával szereztünk tapasztalatokat a blasztoméramintákon végzett nem-meghatározás és DF 508 mutációmeghatározás területén. Magyarországon 2002-ben elvégeztük az első sikeres preimplantációs genetikai vizsgálatot, melynek köszönhetően az első ilyen módon vizsgált gyermek 2002 októberében született meg.

A preimplantációs diagnosztika fejlődése során újabb és újabb molekuláris genetikai módszereket vezetnek be, kutatják a komparatív genomális hibridizáció (CGH), a miniszekvenálás és a DNS-chipek alkalmazási lehetőségeit. A preimplantációs diagnosztika további alkalmazása során szigorúan ügyelni kell arra, hogy a módszer alkalmazását genetikai tanácsadás felügyelje, és szigorúan csak orvosi indikációval lehessen alkalmazni (például nem-meghatározást csak X kromoszómához kötött öröklődő betegség esetén lehessen végezni, nem pedig a szülők kívánságára megválasztani az utód nemét). Amennyiben az etikai kérdésekben nemzetközi szabályozás születik, a preimplantációs diagnosztika a prenatalis diagnosztikával egyenrangú módszerként lesz alkalmazható a gyermekvállalást tervező házaspárok részére.

4. A prenatalis diagnosztika jövője

A prenatalis diagnosztika jövőjét meghatározza az a tendencia, hogy egyre több késői életkorban jelentkező öröklődő betegség, illetve betegségre való hajlam kimutatására alkalmazzák (például Huntington-betegség, bizonyos öröklődő rosszindulatú megbetegedések stb.). Ez a tendencia több etikai kérdést vet fel, amelyek megvitatására humángenetikai bizottságok jöttek létre. A prenatalis diagnosztika során kimutatható betegségek kezelése sajnos nem fejlődött olyan ütemben, mint a diagnosztika, ezért a felfedezett súlyos rendellenességek esetén a terhességmegszakítás a házaspárok előtt álló lehetőség. A prenatalis diagnosztikának köszönhetően azonban olyan házaspárok is vállalnak gyermeket, akik az örökletes betegség súlyossága miatt a módszernélkül inkább nem vállaltak volna gyermeket, így összességében több gyermek megszületése köszönhető a prenatalis diagnosztikának, mint ahány terhességmegszakítás történt a diagnosztika során betegnek bizonyult magzatok miatt.

A preimplantációs diagnosztika fejlődése hamarosan eléri azt a fokot, hogy a genetikai

tanácsadás után a házaspárok dönthessenek arról, hogy prenatális vagy preimplantációs diagnosztikát választanak. A prenatális diagnosztika során egy spontán fogant terhesség vizsgálata után kell dönteni a terhesség megtartásáról vagy megszakításáról, a preimplantációs diagnosztika során pedig egy mesterséges megtermékenyítési eljárás után, a még szervezeten kívüli előembriók vizsgálata történik meg, és csak az egészséges előembriók kerülnek beültetésre. A két módszer előnyeinek és hátrányainak ismeretében a választás lehetősége hamarosan az érintett házaspárok előtt áll.

Az anyai vérbe jutó magzati sejtek vizsgálata során lehetőség nyílik arra, hogy az anyától történő egyszerű vérvétel során (a magzat veszélyeztetése nélkül) nyerjünk magzati sejteket. Az anyai keringésben azonban nagyon kevés magzati sejt van, s ezek azonosítása bonyolult módszereket igényel, ezért nem várható, hogy ezt a közeljövőben rutinszerűen diagnosztikus célból alkalmaz-

zák. A kutatások két fő iránya az anyai vérből izolálható sejt elemek jelölése, mikromanipulátorral történő eltávolítása és vizsgálata, ill. az anyai vérplazmában oldott magzati eredetű DNS kimutatása. Az előbbi módszer hátránya a munkaigényesség, de amennyiben a magzati sejteket nagy megbízhatósággal sikerül azonosítani, az invazív prenatális módszerekhez hasonló esetekben lehetne alkalmazni. A vérplazmából végzett vizsgálatok jóval egyszerűbbek, ám segítségükkel csak akkor végezhető vizsgálat, ha a magzatban olyan genetikai hiba kimutatása szükséges, amelyet az anya nem hordoz. Emiatt lényegesen kevesebb esetben alkalmazható (például fiúmagzat esetén az Y kromoszóma kimutatására nemhez kötött öröklődő genetikai megbetegedések esetén).

Kulcsszavak: *prenatális diagnosztika, preimplantációs genetikai diagnosztika, amniocentézis, chorionboholy-mintavétel, PCR, citogenetika, Down-szindróma*

IRODALOM

- Bán Zoltán – Fancsovits P. – Nagy B. – Kamaszné H. M. – Urbancsek J. – Papp Z. (2001): Első lépéseink a praenimplantációs genetikai diagnosztikában. Genetikai vizsgálatok. Orvosi Hetilap. **142**, 2487–92.
- Fancsovits Péter – Bán Z. – Tóthné G. Z. – Urbancsek J. – Papp Z. (2001): Első lépéseink a praenimplantációs genetikai diagnosztikában. Blasztoméra biopszia. Orvosi Hetilap. **142**, 2427–2430.
- Handyside, Alan H. – Kontogianni, E. H. – Hardy, K. et al. (1990): Pregnancies from Biopsied Human Preimplantation Embryos Sexed by Y-specific DNA Amplification. Nature. **344**, 768–770.
- Lázár Levente – Bán Z. – Szakács O. – Nagy B. – Beke A. – Oroszné Nagy J. – Rigó J. – Papp Z. (2003): Szabad magzati DNS kimutatása a magzati Y-kromoszóma igazolásával anyai vérplazmából. Orvosi Hetilap. **144**, 2405–2409.
- Milunsky, Aubrey (1998): *Genetic Disorders and the Fetus*. Johns Hopkins Uni. Press, Baltimore–London
- Nagy Bálint – Bán Z. – Tóth-Pál E. – Papp Cs. – Beke A. – Papp Z. (2000): A cysticus fibrosist okozó DF-508 mutató kimutatása fluorescens polimeráz láncreakcióval. Magyar Nőorvosok Lapja. **63**, 25–28.
- Nagy Bálint – Bán Z. – Tóth-Pál E. – Papp Cs. – Oroszné Nagy J. – Beke A. – Csaba Á. – Papp Z. (2000): A leggyakoribb számbeli chromosomabemutatók kimutatása fluorescens PCR és DNS fragmens analysis segítségével. Magyar Nőorvosok Lapja. **63**, 227–32.
- Nagy Gyula Richárd – Bán Z. – Sipos F. – Fent J. – Oroszné Nagy J. – Beke A. – Fűrész J. – Papp Z. (2004): Első lépéseink az anyai vérből izolált magzati sejtek kimutatásában. Orvosi Hetilap. **145**, 2231–36.
- Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Papp Csaba – Tóth-Pál E. – Beke A. – Bán Z. – Joó J. G. – Szigeti Zs. – Csaba Á. – Oroszné Nagy J. – Papp Z. (2004): Chorionboholy-mintavétel és amniocentesis: az invazív beavatkozások és kockázataik napjaink praenatalis diagnosztikájában. Orvosi Hetilap. **145**, 315–321.
- Papp Zoltán – Fancsovits P. – Bán Z. – Urbancsek J. (2002): Előébrény diagnosztikát követően fogant sikeres terhesség első hazai esete. Orvosi Hetilap. **143**, 2881–2883.
- Papp Zoltán (1995): *Klinikai genetika* Golden Book, Budapest
- Tóth-Pál Emő – Bán Z. – Papp Cs. – Beke A. – Papp Z. (2004): Genetikai amniocentesis ikerterhességben – 11 év tapasztalata. Orvosi Hetilap. **145**, 1127–34.

Tanulmány

PROSZTATABETEGSÉGEK

Romics Imre

az MTA doktora, igazgató, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika
romimre@urol.sote.hu

A prosztatabetegségek minden valószínűség szerint egyidősek az emberiséggel. A prosztatamegnagyobbodás a prostata anatómiai és fiziológiai elváltozása következtében létrejött hólyagkövek műtétje ismert volt már Egyiptomban is. A középkorban egészen a XVIII. századig kőmetszők, borbélyok végezték a kőeltávolítást, hiszen a kövek rendkívül sok panaszt okoztak a betegeknek. A kő maga, és a műtét is igen fáj-dalmas lehetett, mivel a narkózis még nem volt ismert, és minden valószínűség szerint ezen beavatkozások szövődményeinek száma igen nagy volt. Ezek legtöbbje vizeletsipoly, szűkületek, a műteti terület elfertőzése következtében létrejött infekciók és szepszis voltak.

Urológiai betegekkel hazánkban a XIX. század közepén kezdtek urológiai betegségekre specializálódott sebészek foglalkozni. Leggyakoribb beavatkozások náluk is a hólyagkövek eltávolítása és a húgycsőszűkületek kezelése volt, de a XX. század elejére kialakuló urológia már széles diagnosztikus és terápiás lehetőségekkel bírt.

Ha felütjük Babics Antal 50-es években írt tankönyvét, akkor a prosztatabetegségek meglehetősen leegyszerűsített képét, összefoglalóját olvashatjuk. Magam csak három évtizedre emlékszem vissza, de ko-

rábban ultrahangvizsgálat, vizeletáramlásmérés nélkül sok téves diagnózis történhetett, sok felesleges, esetleg sikertelen műtét történt, sok beteget meg lehetett volna gyógyítani műtét helyett a ma alkalmazott gyógyszerekkel. A fejlődés az utóbbi évtizedekben ezen a területen óriási. Ezért is érdemes összefoglalni mai ismereteinket.

Mielőtt a prosztatabetegségekről szólnánk, tekintsük át a normális prostata fiziológiáját és morfológiáját. A prostata szó sokak számára ismeretlen, míg másoknak – és ők sincsenek kevesen – homályos elképzeléseik vannak. Általában az urológia szó (ura = vizelet) is sokak számára rejtély. Még az egészségügyi dolgozók is gyakran nevezik urulógiának.

A prostata a húghólyagból kiinduló húgycsővet veszi körbe. Nagysága normálisan 20-30 ml között van. Mirigyes szerkezetű, mirigyváladéka az ejakuláció során a húgycsőbe ürül, elkeveredve a heréből jövő spermiumokkal, valamint a prostata végbél felőli oldalán elhelyezkedő két kis ondóhólyag tartalmával, a spermiumok életképességének, funkciójának fontos elemeit, táplálékát tartalmazza, tehát a prostata szerepe a reprodukcióban van. A prostatának kétféle betegsége is lehet,

	2000 morbidity		2001 morbidity	2002 morbidity	2003 morbidity	
4. prostata	fő	%	fő	fő	fő	%
	2555	7,4	2477	2719	4555	11,3

1. táblázat • Prostatatárakban megbetegedettek száma Magyarországon (2000–2003. *Nemzeti Rákregiszter*)

a daganat és a gyulladáshoz való megfertőzés. A daganatnak ugyancsak két válfaja van, a jóindulatú, amelynek nemzetközi elnevezése benignus prostata hiperplázia (BPH), és a rosszindulatú, mely rosszindulatú. Köztük a lényeges különbség az, hogy míg a jóindulatú BPH áttétet nem ad, helyileg növekedik, panaszt sem mindig okoz, ha igen, akkor azok vizeletürítési zavarok. A rosszindulatú áttér a környező szövetekre, áttétet ad a környező és távolabbi nyirokcsomóba, csontokba, májba, és ezek vezetnek a beteg halálához.

PROSTATATÁRÁK

Patogenezis, incidencia, epidemiológia

A prostata simaizom szövetből, kötőszövetből és mirigyekből épül fel. Rosszindulatú daganat esetén az esetek több mint 70 %-ában a sejtburjánzás a mirigyállományból ered. Ritkán simaizom- vagy kötőszövet-eredetű rosszindulatú daganatok is kifejlődnek. Prostatatárak elnevezés alatt gyakorlatilag mirigyállományból kiinduló daganatokat értünk.

Európában 100 ezer lakos közül 275, daganat okozta halálzással számolhatunk, Magyarországon ez a szám 393.

Hazánkban a prostata 4. leggyakoribb a férfiak daganatos betegségének sorában, az évenkénti megbetegedettek száma és %-os aránya is nőtt 2000 és 2003 között (Kásler, 2005) (1. táblázat). A világon évente 220 ezer férfi hal meg prostata miatt.

A férfi halálozási sorrendben a 3. leggyakoribb ok a prostata, ez is nőtt az utóbbi években (2. táblázat).

A patológiai vizsgálatok szerint minél idősebb egy férfi, annál valószínűbb, hogy prostata alakul ki. 40 éves férfiakban panaszt és tünetet nem okozó prostata 3 %-ban fordul elő, 80 éves korban ez már 59 %. Annak valószínűsége, hogy egy férfiban élete során prostata alakul ki, 24,2 %. Ennek egy része soha nem kerül felfedezésre. Klinikai jelentősége nem a nyolcvan év felett kialakult prostataknak van, – legtöbbször meg sem éri ezt a kort, hanem az 50-es évek második felében, a 60 év felett kórismézett daganatos betegeknek. Az utóbbi évtizedben növekedett az átlagéletkor, enyhén növekvő életszínvonal mellett a 70 év felettiek között is számtalan, egyébként jó általános állapotú, életvitelében aktív prostatakos beteg gyógyításával is számolhatunk.

Az utóbbi évek gyakoribb előfordulásában több tényező húzódik meg:

1. növekszik az átlagéletkor, így növekszik az idősebb korban előforduló prostata-daganatok száma
2. a prostata tumor markere, a prostata specifikus antigén (PSA) alkalmazása egyre szélesebb körben terjed, ezért sok panaszmentes, véletlenül felfedezett esettel találkozunk

1999		2003	
fő	%	fő	%
1361	7,1	1456	7,7

2. táblázat • Prostatatárakban elhunytak száma Magyarországon (1999–2003)

3. nem kizárhatók különböző környezeti tényezők sem

A prosztatarák etiológiája

A prosztatarák kialakulásáról keveset tudunk. Biztos szerepet játszik benne az életkor. A betegség családi halmozódást mutat. Az apa prosztatarákja esetén fiainak 2,4-szer nagyobb esélyük van a betegség kialakulására. Ez nemcsak egyenes, hanem oldalági rokonokra is érvényes.

Feltételezhetően genetikai okok húzódnak meg a prosztatarák kialakulásának hátterében. Leggyakrabban a 7., 10. és 16-os kromoszómák hibáit mutatták ki, ideértve a programozott sejtihalált is. Ezekben a kromoszómákban valószínűleg tumorszupresszor gének helyezkednek el, amelyek az apoptózist kiváltó fehérjék kialakulásáért felelősek. Ha ezek nincsenek, akkor szövetburjánzás indul meg. Specifikus genetikai eltérést azonban nem sikerült kimutatni, ezért minden valószínűség szerint multifaktorális tényezők felelősek a daganat kialakulásáért.

Azt tudjuk, hogy különböző rasszokban jelentősen különböző a prosztatarák incidenciája. Míg Skandináviában magas, Közép-Európában ennél kissé alacsonyabb, de még mindig magas, addig Ázsiában alacsony a prosztatarák előfordulásának aránya. Ugyanakkor az Amerikába költöző japán férfiak második generációja már az amerikai átlaglakossághoz hasonló incidenciával rendelkezik. Észak-Amerikában gyakoribb a daganat előfordulása az afroamerikaiakban. Megjegyzendő, hogy látens daganat előfordulása a világon mindenhol ugyanaz, a manifeszt daganat kialakulása azonban jelentősen eltér.

Az a vélemény nem állja meg a helyét, hogy a benignus prosztata hiperpláziából prosztatarák alakul ki.

Utóbbi időben sikerült cáfolni, hogy az ondóvezeték lekötése és a prosztatarák

incidenciája között valamiféle összefüggés volna. Megfigyelték, hogy az eunuchokban prosztatarák nem alakul ki, így bizonyos hormonhatásoknak biztos szerepük van. Megfigyelték, hogy az afroamerikaiak tesztoszteronszintje 15 %-kal meghaladja a fehérbőrűekét, míg a japán férfiakban az 5 alfa-reduktáz enzim aktivitása, mely a tesztoszteront a prosztatán belül dihidrotesztoszteronná alakítja át és ezáltal aktiválja, alacsonyabb az amerikai fehérekhez képest.

Újra és újra felmerül az életmód hatása a prosztatarák kialakulására. Halat, paradicsomlevet, valamint cinkben, szelénben, E-vitaminban gazdag ételeket említene, mint protektív anyagokat. Irodalomban az is olvasható, hogy a zsírokban gazdag, például a magyaros ételek kedveznek a prosztatarák kialakulásának.

A prosztatarák tünetei, diagnosztikája

A prosztataráknak kezdetben nincsenek tünetei. Szerencsés esetben egyéb, más okból jelentkező vizelési panaszoknál elvégzett vizsgálatok során derül ki. Az előrehaladott prosztatarákos betegekre elsősorban a csonttáttétek okozta csontfájdalmak, vizelési zavarok hívhatják fel a figyelmet.

A prosztatarák diagnosztikájában ma is első a rektális digitális vizsgálat. Ez az egy percet sem meghaladó, fájdalmasnak semmiképpen nem mondható vizsgálat már felhívhatja az urológus figyelmét, hogy a porckemény vagy tömöttebb tapintatú prosztata rosszindulatúságot jelenthet.

Az utóbbi években széles körben elterjedt prosztataspecifikus antigén bizonyára szerepet játszott a növekvő számú, korai stádiumú prosztatarák felfedezésében. Miután ezen glikoprotein szérumkoncentrációbeli növekedését sok tényező befolyásolhatja, ezért ezt nem prosztatarák-, hanem csak prosztataspecifikus markernek (PSA) nevezzük. Kétségtelen, hogy a prosz-

tatarákos betegek jelentősebb részében a daganat kiterjedtségétől függően a székumkoncentráció növekszik, de növekszik a volumennel és a korról párhuzamosan is, és a prosztatagyulladás is PSA-szint növekedéshez vezet (Bánfi et. al., 2003).

Mindezek a tényezők az alkalmazott *kitt*-től (PSA-meghatározásra alkalmazott izotóp technikát kívánó diagnosztikus csomag) függően a 3 vagy 4 ng/ml normál koncentrációt akár duplájára vagy triplájára növelhetik. A 20 ng/ml fölötti PSA-szint nagy valószínűséggel, az 50 feletti érték pedig biztosan prosztatarákot jelez.

Sajnos, bár kis százalékban, de normális koncentráció mellett is előfordulhat kis volumenű, kezdeti prosztatarák.

A legnehezebb differenciál diagnosztikai nehézséget kétségtelenül a 4-10 ng/ml közötti értékek okozzák. A prosztata-volumen-növekedésből származó PSA-szint emelkedést a PSA-denzitás számításának segítségével korrigálhatjuk, azaz a PSA-koncentrációt elosztjuk a prosztata-volumen grammban vagy milliliterben mért nagyságával, és ha a kapott viszonyszám 0,15 alatt van, akkor a daganat valószínűsége kicsi (Romics, 1995). Figyelembe kell venni a korszpecifikus PSA-t is. A normál értékek változnak a különböző életkorokban (3. táblázat). Sajnos a táblázatban szereplő értékeknek a tévedési valószínűsége nem elhanyagolható.

A PSA az egyik legkiválóbb tumormarker, de szenzitivitása és specificitása messze van a 100 %-tól (Catalona – Loeb, 2005).

Kor (év)	PSA (ng/ml)
40–49	2,5
50–59	3,5
60–69	4,5
70–79	6,5

3. táblázat • A PSA-szint átlagértékei a kor függvényében

Kétes esetben a transrectalis ultrahang is segít. Sajnos azonban az ultrahangon látható elváltozások nem jellegzetesek a prosztatarákra, a vizsgálat specificitása alacsony. Prosztatarákgyanú esetén a prosztatabiopszia-vételhez alkalmazott transurethralis ultrahangvizsgálat jelentősége sokkal nagyobb, mint az önmagában végzett diagnosztikus ultrahangvizsgálaté.

A lokálisan kiterjedt daganat kórismézésére újabban az MRI vizsgálat kezd elterjedni, bár ez a vizsgálat is csak felvetheti a daganat jelenlétét.

A prosztatarákgyanú akkor bizonyított, ha azt szövettani vizsgálattal igazoltuk. Mint említettük, a mintavételt ultrahang-vezérléssel végezzük, és az általában periférián elhelyezkedő daganatból célzottan veszünk mintát, amennyiben az ultrahangon valamilyen eltérés látható. Ha az ultrahang nem mutat eltérést, akkor *random* módon mindkét oldalból minimum három, de inkább öt vagy annál több szövetmintát veszünk. A szövettanász adott esetben nemcsak a daganatot bizonyítja, hanem a daganatsejtek normálistól való eltérésének súlyosságát is, amelyeket Donald F. Gleason alapján kategóriákba sorolunk. Az 1. a legkevésbé tér el a normálistól, míg az 5-ös, ún. anaplasztikus forma a legjelentősebben. Minél jobb differenciált a sejt (minél kisebb az eltérés a normálistól), a daganat prognosztikai szempontból annál kedvezőbb.

A prosztatarák leggyakrabban a csontokba ad áttéteket, ezt izotópvizsgálattal tudjuk igazolni.

A prosztatarák kezelése

A prosztatarák kezelése az Európai Urológus Társaság ajánlásán alapszik (Aus et al., 2005).

A kezelés daganatkiterjedés-orientált. A terápiaválasztást és a prognózt befolyásoló tényezők a következők:

- a daganat kiterjedése (stage), melyet a TNM (tumor, nyirokcsomó, metasztázis) szimbólumokkal jelölünk (4. tábl.)
- daganatsejtek differenciáltsága (ún. *Gleason-grade*)
- a beteg kora
- a beteg testi és szellemi állapota
- társbetegségek
- más daganatos betegségek jelenléte
- a beteg kívánsága és beleegyezése az ajánlott kezelésbe

I. LOKÁLIS KITERJEDÉSŰ DAGANATOK KEZELÉSE

Lokális kiterjedésű daganat esetén sem az ondóhólyag, sem a prosztatátok nem érintett, a daganat szervben belül van.

Sebészeti kezelés (radikális prosztatektómia)

A műtét indikációi:

- minimum tíz év életkilátás
- a tumor kiterjedése T2 vagy annál kevesebb, azaz szervben belül legyen
- PSA szint kevesebb, mint 25 ng/ml
- távoli metasztázis nincs
- nyirokcsomó-metasztázis nem valószínű
- súlyos társbetegség hiánya

Nyirokcsomó-érintettség, még inkább távoli áttét esetén a műtét kontraindikált.

Hazai viszonylatban 70 év fölött csak válogatott esetben, esetleg a beteg kifejezett kívánságára végzünk radikális műtétet (Romics et al., 2000).

A műtét lényege, mint ahogyan nevében is benne van, hogy a prosztatát teljes mértékben eltávolítjuk.

A teljes műtéti eljárás adja a beteg számára a legjobb lehetőséget, mely szerint a tizenöt éves túlélés 90, a tízéves 82 %-os (Zincke et. al., 1994). A halálozási arány tíz

T kategória, primer tumor:

- T1 Klinikailag (tapintással, képalkotó eljárásokkal) nem kimutatható tumor.
- T1a Incidentális karcinóma a rezekált prosztataszövet nem több mint 5%-ában.
- T1b Incidentális karcinóma a rezekált prosztataszövet több mint 5%-ában.
- T1c Tűbiopsziával igazolt prosztatarák.
- T2 Csak a prosztatára lokalizált tumor.
- T2a Egy prosztatalebenyre lokalizált tumor.
- T2b A tumor mindkét prosztatalebenyt érinti.
- T3 A tumor túlterjed a prosztatára tokján.
- T3a Tokon túli terjedés (egy vagy mindkét oldalon).
- T3b A tumor a vesicula seminalis(oka)t infiltrálja.
- T4 A prosztatarák fixált vagy a környező szervekre terjed.

N kategória, regionális nyirokcsomók:

- Nx Nem ítélt meg a nyirokcsomók állapota.
- N0 Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
- N1 Kimutatható regionális nyirokcsomóáttét.

M kategória, távoli áttétek:

- Mx Nem ítélt meg.
- M0 Nincs távoli áttét.
- M1 Kimutatható távoli áttét.
- M1a Nem regionális nyirokcsomóáttét.
- M1b Csontóáttét.
- M1c Egyéb távoli áttét.

4. táblázat • A prosztatarák TNM beosztása (1997)

év után, ha a beteget nem kezelték, 38,3 %, ha sugárterápiában részesült, 16,8 %, és ha radikális műtéten ment át, 7 %.

Prostataektómia után, ha a műtét radikális volt, PSA-szint nem mérhető. Ha a PSA-szint a műtét után több mint 0,0 ng/ml, akkor valamilyen prosztataszövet visszamaradt. (0,0 és 0,2 ng/ml között oly kicsi a mennyiség nanogrammban mérve, hogy az mérési hiba is lehet, terápiás konzekvenciája csak a 0,2 felettinek van.) A PSA-szintet félévente ellenőrizni kell, mivel a PSA évek múltán is ismét megjelenhet (lokális recidíva). A műtétnek komplikációi is lehetnek, melynek előfordulási arányai a következők (5. táblázat):

A potenciavesztést kedvezően befolyásolhatjuk foszfodieszteráz-gátlókkal, esetenként intracavernosus injekciókezeléssel. Péniszprotézis is szóba jöhet. A kontinenciazavarok akár egy éven át is javulhatnak. Gyógyszeres, elektrostimulációs kezelés gyorsítja a javulást. Az anastomosis szűkület urethrotomiával, bemetszéssel megoldható. Többek szerint a preoperatív, úgynevezett neoadjuváns hormonkezelés javíthatja az eredményeket, mások szerint nagyobb a komplikációk aránya előkezelés után.

Sugárterápia

Konvencionális külső besugárzás lehet a radikális műtét alternatívája, indikált lehet lokális prosztatákarcinómában is. Tízéves túlélés a műtėti eredményeknél alacso-

Műtėti komplikációk	Incidenca %
perioperatív halálozás	0 – 2
intraoperatív vérzés	1 – 10
impotencia	20 – 100
súlyos inkontinencia	0 – 15
enyhe (stress) inkontinencia	4 – 50
anastomosis szűkület	1 – 10
végbél sérülés	0 – 5

5. táblázat • Radikális prostataektómia utáni komplikációk aránya

nyabb, az emelkedett PSA-szint kezelés utáni aránya magasabb, mint műtét után.

Mellékhatások sugárterápia után is előfordulnak. Ezek: potenciavesztés, húgycsőszűkület, sugárzás okozta cystitis, proctitis, (hólyag-végbélgyulladás) sipolyok.

Az intersticiális sugárterápia (brachyterápia) során a sugárdózis a prosztatába koncentrálódik a szomszédos szervek sugárzása nélkül. Vagy ultrahangirányítás segítségével rövid ideig „tűzdelik” a prosztatát, – rendszerint iridium-92-vel –, vagy a sugárzó anyagot végleg a prosztatába helyezik el. Ez utóbbira alkalmas a paládium-103 vagy jód-125.

II. LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT DAGANATOK

Ebben az esetben a prostata tokja infiltrált (beszűrődött) egy vagy mindkét oldalon. Lehet indikált a radikális prostataektómia, ha nyirokcsomóáttét nincs, de tudni kell, hogy a tízéves túlélés különböző szerzők szerint 29 és 67 % között van. Ebben az esetben, tekintettel a várható nagyobb számú komplikációra is, a sugárterápia vagy a hormonterápia a beteg számára előnyösebb lehet.

Kombinált sebészi és sugárterápiát is végeznek (Fowler et al., 1995).

A hormonterápia megegyezik az előrehaladott betegek kezelésével.

III. ELŐREHALADOTT BETEGEK KEZELÉSE

Kezelésük primeren hormonterápia, de ebben részesülnek az alábbi betegek is:

- Metasztázist adó prosztatákban
- Radikális prostataektómia utáni PSA-szint megmaradása vagy újra mérhetővé válása esetén
- Sugárterápia kiegészítőjeként

Hormonális kezelés

1. *Sebészi kasztráció* a herék és mellékherék eltávolítását jelenti. A here ere-

detű androgénforrások eltávolításával igen alacsony tesztoszteronszint érhető el. Ez irreverzibilis, és hasonlóan a hormonterápiához, impotenciához vezet, a herék elvesztése a betegek pszichéjét is negatívan befolyásolhatja

2. *Kémiai kasztráció.* LHRH analógok (lutinizizing hormone releasing hormone) helyettesíthetik a sebészi kasztrációt, mert a hormontermelés csökkenéséhez vezet. Előnyük a sebészi kasztrációval szemben, hogy a herék megmaradnak, bár a kezelés alatt sorvadnak. Egy, kettő és három hónapos depóki szerelések vannak forgalomban

3. *Antiandrogének.* Míg sebészi és kémiai kasztrációval a here eredetű androgének szuppresszióját érjük el, az antiandrogének az androgének hatását sejtszinten gátolják: hatásukra a dihidrotesztoszteron nem alakul át tesztoszteronná

Total androgénblokád (TAB)

Maximális vagy totális androgénblokádnak alatt értjük, ha antiandrogént kombinálunk sebészi vagy kémiai kasztrációval.

Indikációja:

- áttét
- monoterápia melletti progresszió

Másodlagos kezelési lehetőségek

Hormonkezelés alatt fellépő progresszió esetén úgynevezett hormonrezisztencia alakul ki, és terápiaváltásra van szükség. Mit jelent ez?

A prosztata daganat esetén kétfajta tumorsejtvonal különíthető el: a hormonszenzitív és a hormonkezelésre nem reagáló sejtekből álló kolónia. Hormonelvontásra általában jól mérhető PSA-csökkenés következik be, a kétfajta sejtvonal arányainak változtatásából adódó különbség azonban az idő múlásával megváltozik az independens sejtvonal javára.

Ez okozza az esetek többségében megfigyelt ismételt PSA-emelkedést. A hormon-

kezelésre az átlagos válaszidő 12-40 hónap, ritkább esetben 5-10 év is lehet.

Hormonrezisztensnek nevezzük tehát azt az állapotot, amikor az elvégzett kasztráció vagy egyéb androgénelvonás és másodlagos hormonmanipuláció ellenére a daganat progressziója lép fel.

Ez a progresszió megnyilvánulhat:

- a primer daganat nagyságának növekedésében;
- az esetlegesen meglévő áttétek számának, ill. nagyságának növekedésében.

A legérzékenyebb követési módszer a rendszeres PSA-szint-meghatározás.

Effektívnek nevezhető a kezelés abban az esetben, ha a PSA-szint néhány hónap alatt 50 %-kal csökken. A progresszív, hormonrezisztens prosztatarákban szenvedők egy évet meghaladó túlélése nem gyakori.

Hazánkban legrégebben alkalmazott kettős támadáspontú citosztatikum a prosztatarák kezelésére az estramuszin foszfát. Mikrotubulusokra ható mustárnitrogén komponense adja citotoxikus hatását, amelyet a még hormonszenzitív sejtekre direkt és indirekt úton kifejttet ösztrogén-tartalma egészít ki. Eredményessége tovább fokozható egyéb citosztatikummal végzett kombinációval (cisplatin, vinblastin, 5-fluorouracil), amelyet három-négy hetente parenterálisan, infúzió formájában juttatunk be a szervezetbe.

További reményeket fűztek a mitoxant-ron alkalmazásához is. Effektivitását növeli, ha prednizolonnal egészítjük ki.

A gyógyszerek mellékhatásait ismerni kell, és fel kell készülni azok megelőzésére és kezelésére.

Kiegészítő kezelések

Mint már említettük, a prosztatarák leggyakoribb áttéte a csontokban keletkezik. Ez fontos a fájdalom, a patológiás törések, a csigolyakompressziók és ezek szövődményei miatt is.

Az utóbbi megelőzésére a biszfoszfonátok adása javasolt. Hatásuk a csontanyagcsere változtatásán, az oszteoklaszt-oszteoblaszt tevékenység befolyásolásán alapul.

A prosztatarak kezelésének ki kell terjednie a progresszió okozta szövödmények kezelésére is.

A csontáttétek kezelésére és fájdalom csillapítására a terápiás izotópok is alkalmazsak (intravénásan adott samarium). Fájdalomcsillapító hatása a helyi külső sugárkezelésnek is van. Az egyéb, különböző erősségű analgetikumok hatásának kiegészítésére nonszteroid gyulladáscsökkentőket használhatunk. Alkalmanként jó hatása lehet különböző úton bevitt szteroidkészítményeknek is.

Benignus prostata hiperplázia (BPH)

Idősödő férfiak között ismert, hogy laikusán szólva, a prostata idővel megnagyobbodik. Ez igaz is, hiszen ez okból az Egyesült Államokban évente 400 ezer műtétet végeznek, Magyarországon is hatezret, de sok tízezer azoknak a száma, akik gyógyszeres kezelésben részesülnek. Ebben az esetben a kötőszövet-, simaizom- és mirigysejtek felszaporodásáról van szó a húgycső körül, ami átfúrja a prosztatát, a sejtek burjánzani kezdenek, de ez a sejtburjánzás nem rosszindulatú, ez meghatározott helyen, bizonyos limíthatárok között történik. Nem ad áttétet, viszont csökkentve a prosztatán átfutó húgycső átmérőjét, vizeleti nehézséget okoz.

Amit a fentiek alapján elképzelhetünk, túl mechanikusnak tűnik, mint egy rosszul záró csap vagy mint egy elkövesedett vízcső. Pedig ezen statikus komponens mellett ún. dinamikus komponensről is beszélünk. Lényege nem szövetszaporodás, hanem bizonyos idegi izomfunkciók változása kapcsán a prosztatán keresztülfutó húgycső és a hólyag találkozásánál lévő záróizom tökéletlen működése, nem kellő

megnyílása okozta vizeleti nehézség. Így már komplettebb kép rajzolódhat ki előttünk a betegség okáról. Természetesen, hogy bonyolítsuk a képet, hozzá kell tenni, hogy vizeleti panaszt, hasonlóan, mint a jóindulatú szövetszaporodás vagy a záróizom túlműködése esetén, találhatunk szövetszaporulat nélkül is, ezért a benignus prostata hiperplázia (túlburjánzás) csak részben, persze nagy részben felelős a vizeleti panaszok kialakulásáért. A prosztatában lévő simaizomsejtek hasonló összehúzó képességgel rendelkeznek, mint más szervekben előforduló simaizomelemek. Alfa-adrenerg idegrendszer ingerlése, ami a simaizomra hat, fokozza; gátlása csökkenti a prostatikus húgycsőellenállást. Az aktív simaizomtónust a prosztatában tehát az adrenerg idegrendszer szabályozza. A prosztatában az alfa-1A-receptorok fordulnak elő legnagyobb mennyiségben.

Még egy fontos tényező van; a vizelettel kapcsolatos hólyagműködés. Nem elegendő, hogy a záróizom fényképezőgépbendeszerűen kinyíljon, szükséges a hólyagizom falának összehúzódása is, ami kipréseli a vizeletet a hólyagból. Amennyiben a hosszantartó panaszok fennállása következtében a hólyag izomzata dekompenzálódik, a kontraktilitása, összehúzóási képessége csökken, adott esetben meg is szűnik, akkor hiába távolítjuk el a felszaporodott jóindulatú szövetet, vagy gyógyszeresen hiába tágtítjuk ki ezt a „blendét”, a hólyagizom-funkció hiánya miatt a vizelet továbbra sem fog ürülni.

Az utóbbi évtizedekben az egész tünetegyüttest alsó húgyúti tünetcsoportnak nevezik (lower urinary tract symptoms – LUTS).

Természetesen a prostatavolumennövekedés és a vizeleti panaszok között enyhe korreláció áll fenn, de önmagában a jóindulatú prostatamegnagyobbodásnak panasz nélkül nincs jelentősége, és mint már fen-

tebb említettük, normális vagy alig nagyobb prosztata volumen mellett is lehetnek súlyos vizelési panaszok.

Mikroszkópos vizsgálattal már harminc év felett is megtalálhatók az ún. hiperpláziás sejtek, melyeket balesetben elhunytak vizsgálata során észleltek. Rektális digitális vizsgálattal vagy ultrahanggal mérhető prosztata megnagyobbodás a „makroszkópos BPH” kategóriába tartozik. Amivel érdemes foglalkozni, az a panaszokat okozó, ún. „klinikai BPH”. A betegség korrelációt mutat a korrallal, míg 50-60 év között 20 %, addig 70 és 80 év között a férfiak felének vannak kisebb-nagyobb panaszai, bár ez rasszmegoszlást is mutat. Japánban kevesebb, mint az európai vagy amerikai populációban.

A benignus prosztata hiperplázia tünettana

Mint korábban említettük, a tünetekért két komponens tehető felelőssé; a statikus jellemzők, melyeket az „összenyomatást” okozó szövettömegek adnak, s a dinamikus jellemzők, melyeket a prosztatában és környékén működő simaizmok tónusa határoz meg.

A húgycső mechanikus beszűkülése miatt jelentkező obstruktív (elzáródásos) tünetek:

- a vizeletsugár elvékonyodása, elakadása
- utócepegés a vizelés végén

A hólyagnyaki záróizomzat működési zavara miatt kialakulnak ingerlékenységi tünetek:

- gyakori vizelés
- éjszakai vizelés
- sürgető vizelési ingerek
- vizeletvisszatartás zavarai
- a vizelés végén a hólyagban maradt vizelet érzése

Ha ezek a tünetek összeadódnak, jelentősen fokozódnak, igen súlyos állapotok is előfordulhatnak, amikor a beteg csak

cseppekben vizez, nagyon gyakran vizez, nem tudja magát kivizelni, és végső soron a vizelet teljesen el is akadhat.

A tünetcsoport bizonyos komplikációkkal is járhat; ilyenek a visszamaradó vizelet befertőződése, a visszamaradó vizeletből kiváló sókból kő vagy kövek keletkezése, a húgyhólyag dekompenzálódik, működését veszti, inkontinencia lép fel, a telt hólyag miatt az uréterekben és a vesékben is vizelet pang, ami húgyvérűséghez, urémiához vezethet. Előfordulhat vérvizezés is.

A BPH diagnosztikája

A betegség esetén rendkívül fontos a beteg tüneteinek kikérdezése, és erre a nemzetközi szervezetek szerkesztettek is egy kérdőívet, amelyre adott válaszok pontokkal értékelhetők, és ezek jelentős információt adnak a vizsgáló orvosnak (6. táblázat).

Nem maradhat el a prosztata végbélen keresztüli tapintása. Ez valóban tájékoztat is a nagyságról, de a nagyság, mint a későbbiekben látni fogjuk, másképp is meghatározható. Fontos tudni azt, hogy nincs-e daganat a vizelési panaszok hátterében. A tapintó ujj daganat esetén porckemény göböt vagy teljes mértékben porckemény prosztatát tapint, érzékenység, fájdalom esetén pedig felmerül a prosztatagyulladás lehetősége. A prosztata nagysága ultrahanggal meghatározható némi hibahatárral, de elegendő információt nyújt a vizsgáló orvosnak.

Nagyon fontos a vizelet sugarának pontos megmérése, amelyre alkalmas készülékek a kereskedelembe forgalomban vannak. A vizeletáramlást a másodperc alatt ürített vizeletmennyiség alapján mérjük.

A vizeletsugár-mérés után szükséges újabb ultrahangvizsgálat elvégzése, mely azt bizonyítja vagy kizárja, hogy a beteg ki

	Egyszer sem 0×	Öt alkalomból egynél kevesebbszer 1×	Kevesebbszer mint az esetek felében 2×	Kb. az esetek felében 3×	Több mint az esetek felében 4×	Színte mindig >5×
1. Milyen gyakran érezte úgy az elmúlt hónapban, hogy a vizelés befejeztével nem sikerült teljesen kiüríteni a hólyagját?	0	1	2	3	4	5
2. Milyen gyakran kellett újból vizelni az előző vizelést követő két órán belül az elmúlt hónapban?	0	1	2	3	4	5
3. Milyen gyakran tapasztalta az elmúlt hónapban, hogy a megkezdett vizelést többször is abba kellett hagynia, illetve újra kellett indítania?	0	1	2	3	4	5
4. Milyen gyakran érezte úgy az elmúlt hónapban, hogy nehéz a vizelést visszatartania?	0	1	2	3	4	5
5. Az elmúlt hónapban milyen gyakran fordult elő, hogy a vizelet gyenge sugárban ürült?	0	1	2	3	4	5
6. Hányszor kellett az elmúlt hónapban préselnie vagy erőlködni, hogy a vizelet meginduljon?	0	1	2	3	4	5
	0×	1×	2×	3×	4×	>5×
7. Hányszor fordult elő az elmúlt hónapban, hogy az esti lefekvéstől a reggeli felkelésig is ki kellett mennie vizelni?	0	1	2	3	4	5

Az IPSS pontszám:

	ökömmel	elégedetlen	általában kielégítően	azonos mértékben elégedetlen, illetve elége- detlenül	általában elégedetlenül	szomorúan	borzasztóan
1. Hogyan fogadná, ha a vizeletürítést jellemző jelenlegi állapota állandósulna élete hátralévő részében?	0	1	2	3	4	5	6

Az életminőség (QOL) indexe:

6. táblázat • A prosztatabetegségek nemzetközi kérdőíve

tudta-e üríteni vizeletét, maradt-e vizelet vissza a hólyagban vizelés után.

Ezen fenti alapműveletek alapján szinte kész a diagnózis, és az urológus számára egyértelmű, hogy mi a teendő a beteg panaszait illetően. Természetesen mindig ide tartozik a vizelet vizsgálata, és a szokásos laboratóriumi vizsgálatok mellett egyéb vizsgálatokra is szükség lehet.

A BPH kezelése

A kezelés szükségességét és annak mibenlétét a diagnosztikai paraméterek adják meg. Tehát leírhatnánk a benignus prosztata hiperplázia képletét és a jellemző karaktereket: prosztatanagyság (ml) vagy (g), vizeletáramlás $Q_{\max}$ (ml/s), visszamaradó vizeletmennyiség (Residuum, ml), nemzetközi prosztatakérdőív (International Prostate Symptom Score – IPSS, min.–max. 0–35). Tehát egy betegséget a következő szimbólumokkal határozhatunk meg: (például 50 g, $Q_{\max}$ 6,5 ml/sec, R: 70 ml, IPSS 18).

A legkevesebb panasszal járó eseteket érdemes növényi kivonatokkal kezelni. Egyes növényi kivonatot tartalmazó gyógyszerekkel kettős vak – placeboval kontrollált vizsgálatot is végeztek, melyek bizonyítják hatásosságukat. Leggyakrabban a tökmagolaj, a törpe fűrészpálma gyümölcs, a csalángyökér, liliomgyökér, rozspollen, az afrikai szilva, az aranyvessző kivonatai, esetleg ezek keverékei, melyek a kereskedelemben kaphatók. Mellékhatásuk nincs. Súlyosabb esetekben adásuk nem helyénvaló.

A betegek legnagyobb hányadát az alfa-1 receptorblokkolókkal kezeljük. Ez a kezelés azon a felismerésen alapul, hogy az alsó húgyúti tüneteket a prosztata tokjában és hólyagnyakban levő simaizom sejtek alfareceptor-mediált összehúzódása okozza, és ez eredményezi az obstrukciót. A simaizom tónusát az autonóm idegrendszer szabályozza. A húgycsőre kifejtett nyomás 40 %-áért ez az izom a felelős. Már egyedül

az idegi behatás gátlásával csökkenteni lehet az izomzat tónusát és ezzel a húgycső kompresszióját. Farmakológiai vizsgálatok igazolták, hogy a prosztata sztróma állományában, simaizmaiban a hólyagnyakon és az uréter szájadék között lévő ún. trigonumban túlnyomóan alfa-1 receptorok találhatók.

Receptorblokkolás esetén megakadályozható a szimpatikus aktiváció, ennek eredményeként ellazulnak a hólyagnyak, a prosztata és a húgycső simaizmai, csökken a húgycsőben levő nyomás, és ezzel párhuzamosan csökkennek a vizelési panaszok is. Csökken az obstrukció mértéke, növekszik a vizeletsugár, csökken a visszamaradó vizelet mennyisége. Az alfa-1 blokkolók egyik előnye, hogy hatásuk gyorsan, 48 órán belül kialakul, így még akut vizeletretencióban is érdemes alkalmazásukat indikálni. Tudni kell azonban, hogy hatásuk mértéke véges, a vizelet sugarát legfeljebb 2–4 ml/s-mal növelik, ami súlyos esetben nem elégséges.

Az alfareceptor-blokkolók bizonyos mértékig hatnak az erek falában lévő receptorokra is, ezért kisebb-nagyobb mértékben csökkentik a vérnyomást is. Dózistól is, az alfablokkoló fajtától is függ, attól is, hogy a beteg vérnyomása normális-e vagy magas, illetve attól is, hogy a beteg kezelt hipertóniás, illetve kezeletlen. Fiatal emberek kevésbé érzékenyek a vérnyomás változásra, idős emberek kezelésénél azonban óvatosnak kell lennünk.

Egészen más hatásmechanizmusú az 5-alfa-reduktáz enzimet blokkoló, a tesztoszteron dihidrotesztoszteronra történő átalakulását akadályozó finasterid. A dihidrotesztoszteronszint csökkenésétől a prosztata tömege fog csökkenni. Hatásához legalább fél éves kezelés kell, és 40 ml-nél, azaz a normális prosztatavolumen kétszeresénél kisebb prosztatanövekedés esetén alkalmazása nem indokolt. Fontos tudni, hogy ez a gyógyszer

50%-kal csökkenti a vér PSA-koncentrációját, ennek figyelmen kívül hagyása téves negatív PSA-eredményhez vezethet (Romics, 2003).

Műtėti kezelés

Bizonyos esetekben a műtét nem kerülhető el. A műtét lényege, hogy valamilyen módon eltávolítjuk az obstruáló szövetet. Két alapvető megközelítés létezik.

Egy évszázada ismert a nyílt műtét. Lényege, hogy a beteg alhasát és a hólyagot felvágva a „hólyagnyakot”, azaz a prosztatát és a hólyag találkozását körbevágva a legnagyobbodott szöveteket, melyeket az eredeti prosztatától vékony tokká laposodott kötőszövet választ el, eltávolítjuk. Laikus vagy medikus számára legegyszerűbb úgy illusztrálni, hogy képzeljünk el egy narancsot, melynek szára körül a narancs héját körbe, a gyümölcsig megvágjuk, ezt eltávolítva a narancs héja és a gyümölcs közötti pókhálószerű kötőszövetes anyagot ujjunkkal szétválasztjuk, és a narancsból a gyümölcsöt a körbevágott lyukon keresztül eltávolítjuk. Megtehetjük ezt szeletenként is, mint ahogy a prosztatát is sokszor nem egyben, hanem két vagy több darabban vesszük ki. Ebben az esetben a belső záróizom funkciója megszűnik, az eltávolított legnagyobbodott szövet helyébe egy kis előhólyag keletkezik, és a külső, a prosztatát alatt lévő záróizom biztosítja a teljes kontinenciát. Indikációja ma is megvan, és gyakorlattól függően 60-80 g fölötti prosztatánál ez az eljárás a biztonságos.

A transurethralis rezekcióval (TUR) húgycsővön keresztül távolítjuk el a jóindulatú szövetszaporulatot. Már a háború előtt is voltak kísérletek, sőt a mi klinikánkon is végeztek húgycsővön keresztül történő prosztata eltávolítást, de *gold standard*a 70-es években lett. Ezekben az esetekben egy optikai rendszeren keresztül – abban az időben meglehetősen szegé-

nyes, ma kiváló optikai rendszerrel, üveg-szálas fénytovábbító kábelben biztosított fény mellett kis kacsával apránként szeleteket forgácsolunk ki, annyit, amennyi szükséges. Ez egy speciális technika, hiszen a húgycsővön kívül lévő revolverszerkezettel mozgatjuk előre-hátra az elektromos vágókést, melyen különböző frekvenciákat alkalmazva vágni, illetve a vérzéseket csillapítani lehet. Ha az optikai rendszerhez kamerát illesztünk, akkor a műtét monitoron keresztül is követhető, illetve így is végezhető. Mindkét műtét megfelelő gyakorlatot kíván, és megvannak a szövődményei. Talán a húgycsővön keresztül végzett műtétnek több a szövődménye, de kétségtelen, hogy a beteg számára kényelmesebb, hiszen rövidebb a sebgyógyulás, rövidebb ideig kell katétert hordania, hamarabb is távozhat otthonába. Utóbbi időben különböző alternatív eljárások, mint a termoterápia, a lézerterápia is terjedni kezdtek, de úgy tűnik, az előbbi két eljárást egyrészt magas költségük, másrészt egyéb okok miatt (például a lézerkezelésnél nincs szövettani vizsgálatra anyag) nem fog széles körben elterjedni, és mindennapi gyakorlat továbbra is a transurethralis rezekció ill. kisebb mértékben a nyílt műtét marad.

A prosztata gyulladáshas betegségei

A prosztatagyulladás minden második férfit elér élete során. Ez a betegség előfordul fiatalabb korban is, sőt nagyobbbészst a 20-50 év közötti férfiak betegsége, krónikussá válása esetén természetesen ez akár végigkísérheti a beteget élete során. Egy kanadai járóbeteg-vizsgálat szerint egy urológus havonta átlagban huszonkét prosztatitiszes beteget lát el. Egy másik tanulmány szerint az USA-ban egy évben kétmillió prosztatagyulladást diagnosztizálnak, ennek 4%-a akut, lázzal járó súlyos megbetegedés. A kórokozó tényezők a szokásos,

vizeletfertőzést okozó baktériumok, de egyéb kórokozók, mikoplazma, ureoplazma, klamídia is lehet a betegség oka. Nagyon sokszor társul, különösen fiatal emberekben, a prosztatagyulladás valamilyen vizeletürítési zavarhoz, ami lehet a belső záróizom elmeszesedése, rugalmatlanná válása miatti gyenge vizelés (ún. sphincter sclerosis), lehet húgycsőszűkület, de lehet más egyéb is a háttérben. A nem megfelelő sugárban kizúduló vizelet turbulenciája a prostata kicsi csövecskéiben refluxot (visszaáramlást) okoz, ezáltal a vizelet visszajutva krónikus, tartós gyulladást idéz elő. A prostata váladékának besűrűsödése gyakran kövekhez vezethet, ezek körül is gyulladós gócok állapíthatók meg.

Sok esetben ismeretlen a prosztatagyulladás kiindulásának oka. Akut prosztatagyulladás esetén magas láz, fájdalom, nehéz vizelés, esetleg vizelési képtelenség léphet fel, ezt a megfelelő antibakteriális gyógyszerekkel általában uralni tudjuk. Fontos a beteg hosszú követése, hogy ne alakuljon ki krónikus prostatitisz.

A krónikus prostatitisz tünetei rendkívül változóak, a gáttáji diszkomfort érzéstől a vizelési nehézségen át szexuális panaszokig sokféle diffúz és nem specifikus tünet lehet a háttérben. Diagnosztikája a rektális digitális vizsgálat, mely során a beteg fájdalmat jelez. A prostata masszátuma vagy masszázs utáni vizelet vizsgálata gyulladást igazol, ha a vizeletüledékben gennysejtek láthatók, a vizelettenyésztés baktériumot mutat ki. Antibakteriális, gyulladásgátló kezelés eredményre vezethet, ügyelni kell azonban arra, hogy kontrol-

láljuk a vizelet sugarát. Csökkent sugár esetén mindenféleképpen alfa-receptor blokkoló gyógyszert is adnunk kell. A rospollenkivonat krónikus prostatitiszben bizonyítottan hatásos kiegészítője a fenti terápiának.

Előfordulhat, hogy nem találunk kórokozót, gennysejtet a prostatamasszáumban vagy a vizeletben, mert ismert a prostatának abakteriális formája is. Ezekben az esetekben nem érdemes a hosszantartó antibiotikumos kezeléssel kísérletezni, izomlazítók, nem-szteroid gyulladásgátlók, növényi kivonatok legtöbbször sikerre vezetnek. A mai széles gyógyszerkínálat mellett ritkán van szükség az évtizedekkel ezelőtt alkalmazott prostatamasszázsra (Tenke et al., 1999).

A prostatabetegségek jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét. A gyakori, legváratlanabb időben és helyen jelentkező vizelési inger és szükség, az éjszakai vizelések, a BPH-ban enyhén, rákban jelentősen romló potencia összességében súlyosan fokozzák a betegségtudatot.

A prostatabetegségek alkotják az egyik leggyakoribb férfibetegség-csoportot, mellyel elsősorban az idősödő férfiak – de mint láhattuk, minden felnőtt férfi – találkozhat. Ezek az urológiai betegsámban is jelentkeznek, de az urológiai témájú tudományos publikációkban is ez a leggyakoribb kérdéskör, mely azonban a laikusokat is kiemelten érdekli.

Kulcsszavak: *prostatarák, jóindulatú prostata hiperplázia, prostatagyulladás*

IRODALOM

- Aus, Gunnar – Abbou, M. – Bolla, A. et. al. (2005): EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Urology. **48**, 546–551.
- Bánfi Gergely - Kiss, F. – Kádár A. et. al. (2003): A prostataspecifikus antigén-szint meghatározásának első öt éve során szerzett tapasztalataink összefoglalása. Magyar Onkológia. **47**, 2, 165–168.
- Catalona, William – Loeb, Stacy (2005) The PSA Era Is Not Over for Prostate Cancer. European Urology. **48**, 541–545.
- Fowler, J. Floyd et al. (1995): Experience with Radical Prostatectomy and Radiation Therapy for Localised Prostate Cancer at a Veteran Affairs Medical Center. Journal of Urology. **153**, 1026–1031.

Kásler Miklós (2005): A magyar onkológiai ellátás jelen helyzete és perspektívái az epidemiológiai adatok tükrében. *Orvosi Hetilap*. **146**, 1519–1530.

Romics Imre - Nemere Gy. - Torda I. et. al. (2000): Radikális prostatectomiával szerzett tapasztalataink. *Magyar Urológia*. **12**, 317–321.

Romics Imre (1995): Eredményeink prostata specifikus antigen és prostata specifikus antigen denzitás vizsgálatával prostata hyperplasiás és prostatarákos betegekben. *Orvosi Hetilap*. **136**, 1599–1603.

Romics Imre (2003): Benignus prostatahyperplasia gyógyszeres kezelése. *Orvosi Hetilap*. **144**, 1809–14.

Tenke Péter – Kisbenedek, L. – Romics I. et al. (1999): A prostatitisiek új felosztása, etiológiája és diagnosztikája. az antibiotikum választás szempontjai, kezelési stratégiák. *Magyar Urológia*. **11**, 81–90.

Zincke Horst et. al. (1994): Long-term (15 years) Results After Radical prostatectomy for Clinically Localized (Stage T2c or Lower) Prostate Cancer. *Journal of Urology*. **152**, 1850–1857.



HOL TEREMNEK AZ AKADEMIKUSOK?

– az MTA tagjai számokban –

Tigyi József

az MTA rendes tagja

2003-ban jelent meg Glatz Ferenc főszerkesztésében *A Magyar Tudományos Akadémia tagjai 1825-2002* című háromkötetes mű. Nagy érdeklődéssel kezdtem olvasgatni 2003 karácsonyán, és a sok érdekes adat mellett meglepődve tapasztaltam, hogy milyen nagy számban vannak olyan akadémikusok, akik jelentéktelen – mintegy ismeretlen, kis lélekszámú településről indulva jutottak el a magyar tudomány legmagasabb posztjára. Az olvasás közben számos érdekes adatra bukkantam, ami arra az elhatározásra indított, hogy érdemes lenne elemezni az Akadémia tagjainak paramétereit, nemcsak a születési hely, de a szakmák gyakorisága, a taggá választás kora, az életkor, a társadalmi összetétel, az olyan jeles nemzetközi tudományos elismerések, mint a Nobel-díj stb. alapján is.

A könyvben közel kétezer szócikk szerepel, ami már elég nagy szám ahhoz, hogy aránylag megbízható statisztikai megállapításokat tehessünk. Az *1. táblázat* szerint 1969 lexikoncikk található, mely a legfontosabb életrajzi adatokat, tudományos eredményeket és tisztségeket tartalmazza. Ezenfelül további 836 tiszteleti tagról is szerepel rövid felsorolás a könyvben, a név, a nemzetiség, a szakmai, a születési és elhalálozási adatok, valamint a megválasztás évének feltüntetésével. Figyelembe kell venni, hogy az *1. táblázat 3. pontjában* feltüntetett 62 tiszteleti tagról szócikk is van, ami átfedést jelent. Valójában az említett 1969 tagon felül csak (836-62), azaz 774 személy képezte az elemzés tárgyát.

1. Levelező + rendes tagok	1677
2. Külső tagok	149
3. Tiszteleti tagok (a különösen kiemelkedő magyarok)	62
4. Igazgatósági tagok	81
Összesen:	1969

1. táblázat • A vizsgált akadémiai tagság összetétele

Ezen írás keretében 17 táblázatot és 2 ábrát készítettünk el, melyek talán elegendő jellemző adatot mutatnak az Akadémia tagságáról. A háromkötetes mű még számos további érdekes és értékes kimutatásra adna lehetőséget, de úgy gondolom, hogy sikerült a legjellemzőbb adatokat kiválasztani, és az olvasó számára fárasztó, kisebb jelentőségű vagy kevésbé érdekes összefüggéseket elkerülni.

1. Hol teremnek az akadémikusok?

A *2. táblázat* tartalmazza az akadémiai tagság eloszlását a történelmi Magyarország 63 vármegyéjében.

A főváros, Budapest adta az elemzett tagság mintegy egy negyedét (24 %). Természetesen ide számítottuk a XIX. században Pest és Buda szülötteit.

A helyes értékeléshez figyelembe kell venni, hogy a vármegyék lakosságának száma igen széles határok között változott. Például Pest-Pilis-Solt-Kiskun vármegye lakossága az 1910-es népszámlálás adatai

	Összes tag (N)	N/ 100 000	Rang- sor		Összes tag (N)	N/ 100 000	Rang- sor
0. Budapest	476	0	0	32. Bars	18	10	22
1. Pest-Pilis- Solt-Kiskun	93	9,2	26	33. Arad	18	4,39	45
2. Pozsony	57	14,6	11	34. Háromszék	18	12	19
3. Bihar	57	8,8	27	35. Maros-Torda	18	8,18	31
4. Vas	54	12,27	18	36. Sáros	16	11,1	21
5. Veszprém	53	12,04	17	37. Hont	15	11,5	20
6. Sopron	47	16,78	5	38. Brassó	13	13	14
7. Kolozs	46	15,86	8	39. Esztergom	13	14,4	9
8. Hajdú	44	17,6	4	40. Torda-Aranyos	13	7,6	34
9. Borsod	41	14,13	10	41. Moson	10	13,3	12
10. Csongrád	41	12,81	15	42. Krassó-Szörény	10	2,12	59
11. Fejér	41	16,4	7	43. Torontál	10	1,63	61
12. Zala	41	8,72	28	44. Máramaros	9	2,5	57
13. Bács	40	5	40	45. Szolnok-Doboka	9	3,6	48
14. Komárom	39	19,5	2	46. Csanád	8	4,7	42
15. Abaúj-Torna	34	18,3	3	47. Udvarhely	8	4,7	43
16. Békés	37	12,33	16	48. Bereg	7	2,9	56
17. Zemplén	32	9,41	25	49. Hunyad	7	2,05	60
18. Szatmár	31	7,8	35	50. Szilágy	7	3,04	55
19. Győr	30	22,2	1	51. Trencsén	6	2,25	58
20. Baranya	30	8,57	29	52. Szeben	6	3,52	50
21. Szepes	28	16,47	6	53. Nagy-Küküllő	5	3,33	52
22. Gömör-Kishont	26	13,8	13	54. Ung	5	3,2	54
23. Nógrád	26	10	23	55. Zólyom	5	3,54	47
24. Somogy	26	7,02	36	56. Árva	4	5	38
25. Szolnok	26	7,02	37	57. Csík	4	4,44	45
26. Tolna	26	9,62	24	58. Kis-Küküllő	4	3,33	51
27. Szabolcs	25	7,81	32	59. Liptó	4	5	40
28. Temes	21	4,88	41	60. Túróc	3	5	41
29. Heves	20	7,81	33	61. Ugocsa	3	3,33	53
30. Nyitra	20	4,34	46	62. Fogaras	1	0,76	63
31. Alsó-Fehér	18	18	8,18	63. Beszterce-Naszód	1	1,1	62

2. táblázat

alapján 1,1 millió, a legkisebb lélekszámú Túróc vármegye 56 ezer lakosával szemben, mely közel hússzorosan kisebb. A reális összehasonlíthatóság érdekében az adatokat 100 ezer lakosra redukálva állítottuk össze a 3. táblázatban.

A rangsor szerint Győr vármegye vezet 22,2 fő/százezes adatával. Érdekes, hogy a vármegyék közül az első tízben összesen öt szerepel a nyugat-magyarországiak köréből (Győr 1.,

Komárom 2., Sopron 5., Esztergom 8., Pozsony 10.). Meglepő Abaúj-Torna vármegye 3. helye és Szepes 6. helye. Kolozs vármegye is az előkelő 8. helyen szerepel.

Visszatérve Budapest kiemelkedő szerepére, összehasonlítottam a Budapesten születettek számát az 1825-1919, illetve az 1920-2002 között születettekével.

Mint a 4. táblázat mutatja, a 476 akadémikus tag közül csak 102 (21 %) született

Rangsor Sorszám	N	N/ (N-szerint)	100000	Rangsor Sorszám	N	N/ (N-szerint)	100000
1. Győr	30	22,2	19	33. Heves	20	7,81	29
2. Komárom	39	19,5	14	34. Szatmár	30	7,8	18
3. Abaúj-Torna	36	18,3	15	35. Torda-Aranyos	13	7,6	40
4. Hajdú	44	17,6	44	36. Somogy	26	7,02	24
5. Sopron	47	16,78	47	37. Szolnok	26	7,02	24
6. Szepes	28	16,47	21	38. Árva	4	5,0	56
7. Fejér	40	16,4	11	39. Bács	40	5,0	13
8. Kolozs	46	15,86	7	40. Liptó	4	5,0	59
9. Esztergom	13	14,44	39	41. Túróc	3	5,0	61
10. Pozsony	57	14,6	2	42. Temes	21	4,88	28
11. Borsod	41	14,13	9	43. Csanád	8	4,7	46
12. Gömör-Kishont	25	13,8	22	44. Udvarhely	8	4,7	47
13. Moson	10	13,3	41	45. Csík	4	4,44	57
14. Brassó	13	13,0	38	46. Arad	18	4,39	33
15. Csongrád	41	12,81	10	47. Nyitra	20	4,34	30
16. Békés	37	12,33	37	48. Zólyom	5	3,84	55
17. Vas	54	12,27	17	49. Szolnok-Dob.	9	3,6	45
18. Veszprém	53	12,04	5	50. Szeben	6	3,52	52
19. Háromszék	18	12,0	34	51. Kis-Küküllő	4	3,33	58
20. Hont	15	11,5	37	52. Nagy-Küküllő	5	3,33	53
21. Sáros	16	11,17	36	53. Ugocsa	3	3,33	60
22. Bars	18	10,0	32	54. Ung	5	3,12	54
23. Nógrád	26	10,0	23	55. Szilággy	7	3,04	50
24. Tolna	26	9,62	26	56. Bereg		2,9	48
25. Zemplén	32	9,41	17	57. Máramaros	9	2,5	44
26. Pest-Pilis, Solt	93	9,2	1	58. Trencsén	7	2,25	50
27. Bihar	56	8,8	3	59. Krassó-Ször.	10	2,12	42
28. Zala	41	8,72	12	60. Hunyad	7	2,05	49
29. Baranya	30	8,57	20	61. Torontál	10	1,63	43
30. Alsófehér	18	8,18	31	62. Beszterce-Nasz.	1	1,1	63
31. Maros-Torda	18	8,18	35	63. Fogaras	1	0,76	62
32. Szabolcs	25	7,81	27				

3. táblázat • A tagok születési hely szerinti eloszlása a vármegyékben,
100 ezer lakosra számítva

Budapesten az Akadémia fennállásának első 95 éve alatt és 374 (79 %) a második periódus 84 éve alatt, szembeötlően bizonyítva, hogy a főváros túlsúlya igen jelentőssé növekedett a Trianon utáni Magyarországon. Még szembetűnőbb ez a különbség, ha a két periódusban felvettek számát évi átlagban adjuk meg, ami azt jelenti, hogy Trianon előtt 1,07 budapesti tag felvétele jut egy évre, míg Trianon után 4,5; azaz több mint négyszeres Budapest túlsúlya.

A történelmi Magyarország (63 vármegye) területén kívül született akadémikusok száma 62, azaz kereken az akadémikusok 3%-a született „külföldön”.

1919 előtt felvett tagok száma 102
1920 után felvett tagok száma 374
Az összes budapesti tag száma 476

4. táblázat • A Budapesten született
akadémikusok

A kisebb lélekszámú településeken született akadémikusok eloszlását az 5. táblázat mutatja. Eszerint a 800 lélekszámnál kisebb településekben 129 akadémikus született, ami az összes tagság 6,6 %-át teszi ki. De ezen belül van 25 olyan település, melynek lakossága négyszáz fő alatt volt az 1910-es népszámlálás szerint.

Mint a táblázat mutatja, 144 további akadémikus született 800-2000 lelket számláló faluban (7,3 %), továbbá 226 (11,3 %) a 2001–5000 lakosságú településeken. A felsorolt három csoport összesen 499 főt tesz ki, ami az 1969 számba vett akadémikus 25,3 %-át jelenti. Ez a szám valamivel nagyobb, mint a Budapesten született akadémikusoké.

Durva közelítésű becslést alkalmazva a 499 vidéki akadémikus mintegy 800 ezres „kistérségi” populációban „temett”, amikor Budapest lakossága kerekén 900 ezer volt. Tehát a vidéki akadémikus-„termés” aránya kissé meghaladta a fővárosiak arányát.

2. Az Akadémia tagjainak szakma szerinti eloszlása

A Magyar Tudományos Akadémia tagjai 1825-2002 című háromkötetes mű nagyon pontosan feltünteti a tagok foglalkozását, azonban a reális élet nem olyan egyszerű, hogy egy személynek egész életén keresztül állandó maradna az érdeklődése és ennek megfelelően szakmája is. Például nem kis számú történész vagy irodalmár egyben kiváló politikusként dolgozott évtizedeken ke-

resztül. A könyvben ezért gyakran (nagyon helyesen) két, sőt három szakma megjelölése is szerepel. A táblázat elemzésénél meglepő, hogy az orvosok szerepelnek legnagyobb számban (182 = 9,3 %), ami azért is váratlan, mert 1825-től, az MTA megalapítása óta 1946-ig nem volt orvosi osztálya a testületnek, sőt 1870-től 1946-ig az összes matematikai és természettudománnyal együtt szerepelt. Önálló orvosi osztály csak 1948-ban alakult meg. Mindenesetre az orvosok számának „túltengése” arra is utal, hogy a magyar orvostudomány – nemzetközi viszonylatban is – mindig jó volt. Az osztrák–német orvostudomány pozitív hatása is nyilvánvalóan érvényesült, de nem túl gazdag, kis ország lévén, például a fizikához viszonyítva sokkal olcsóbb műszerezettséggel lehetett kiemelkedő eredményeket elérni.

A 2., illetve a 3. helyen álló történelem és a jog közismerten jó hagyományokkal rendelkező hazánkban, azért jó helyezésükben nincsen semmi meglepő. Arra is szeretnék utalni, hogy 1830-tól kezdve 1870-ig volt az Akadémiának „Törvénytudományi” osztálya. Történelemtudományi osztály pedig kezdettől fogva mindvégig létezett.

3. Az akadémiai tagság elérésének kora az egyes szakmákban

Érdekes paraméter az akadémikusi karrierben az egyes szakmákban a taggá választás kora. Nyilvánvalóan függ a szakma milyenségétől is, hogy hány éves korban kerül megválasztásra egy-egy szakmabeli tudós. A köztudat szerint a matematikusok érik el legkorábban a tagságra való érettséget.

Ezt a kérdést alaposan megvizsgálva a 7. táblázatot kaptuk. Természetesen a kis számokat reprezentáló szakmákat nem vettük figyelembe, csak a 19 első helyezett szakmabeliek korátlagát tüntettük fel, zárójelben megjelölve az egyes populációk létszámát.

Az átlagéletkorokat tekintve a pedagógusok vannak első helyen, bár a kiszámítás alapjául

Lélekszám	N	Az összes akadémikus %-ában
- 800	129	6,6
801-2000	144	7,3
2001-5000	226	11,3
Összesen:	499	25,4

5. táblázat • Az ötezernél kisebb lélekszámú településekről származó, „vidéki” akadémikusok száma

1. Orvos	182	19. Pedagógus	24	37. Publicista	8
2. Történész	173	20. Főpap	24	38. Erdőmérnök	7
3. Jogász	120	21. Építész	22	39. Festő+szobrász	7
4. Kémikus	117	22. Földbirtokos	22	40. Turkológus	6
5. Mérnök	104	23. Klasszika fil.	22	41. Bankár	5
6. Biológus	104	24. Műv. történész	22	42. Meteorológus	5
7. Matematikus	97	25. Állatorvos	21	43. Bizantológus	4
8. Fizikus	90	26. Biokémikus	18	44. Diplomata	3
9. Író	85	27. Statisztikus	13	45. Könyvtáros	3
10. Geológus	83	28. Biofizikus	12	46. Teológus	3
11. Politikus	79	29. Csillagász	12	47. Demográfus	2
12. Nyelvész	75	30. Etnográfus	12	48. Színész	2
13. Irod. történész	75	31. Földrajzi utazó	12	49–58. Bolgár cár, egyip- tológus, főherceg, fordító, famakológus, hajózásiszak- értő, kincstáros, nádor, po- lihisztor, sinológus	1-1
14. Közgazdász	57	32. Zenész	11	Összesen:	1969
15. Mezőgazdász	54	33. Katona	10		
16. Filozófus	47	34. Szociológus	10		
17. Költő	40	35. Orientalista	10		
18. Régész	32	36. Pszichológus	8		

6. táblázat • A Magyar Tudományos Akadémia tagjainak szakma szerinti elosztása (1825–2002)

Életkor, év	Szakma	Összlétszám	
42	pedagógus	24	szolgáló egyedszám a legkisebb (24), ezért a helyezés vitatható. Kerek számokkal dolgozva a pedagógusok után 46 év körül a nyelvészek, írók és régészek következnek 46 éves átlagéletkorral. A történészek és jogászok akadémiakussá válásának átlagkora 47 év. Négy szakma: költő, matematikus, politikus és irodalomtörténész 48 éves megválasztási átlagkorral szerepel, őket követik a geológusok és fizikusok 49 évvel. További két átlagévvel (51) következnek a közgazdák és filozófusok, majd 52 évvel a kémikusok és biológusok, 53 évvel az orvosok és végül 54 évvel a mezőgazdászok és mérnökök.
46	nyelvész	76	
	író	85	
	régész	32	
47	történész	173	
	jogász	120	
48	költő	40	
	matematikus	97	
	politikus	79	
	irod. történész	75	
49	geológus	83	
	fizikus	90	
51	közgazdász	57	
	filozófus	47	
52	kémikus	117	
	biológus	104	
53	orvos	182	
54	mezőgazdász	54	
	mérnök	104	

7. táblázat • Az MTA tagság elérésének átlagkora a 19 legnépesebb szakma képviselőinél (kerek értékek)

4. Az Akadémia tagjainak felvételi koruk szerinti eloszlása

Afentieknél fontosabb információt ad az összes tagságnak a szakmától független, kizárólag a

megválasztási kortól függő eloszlása, melyet az 1. ábra mutat be. A függvény abszcisszáján az ötéves évszakaszok szerinti korhatárok, az ordinátán az ezen korhatárokból felvett akadémikusok száma van feltüntetve.

Az 1825-2002 között felvett akadémikusok felvételi kor eloszlása szerint a 20-24 éves szakaszban tizenkét személy szerepel és még a 85-89-es szakaszban is van öt, sőt 90 felett is két fő. A 40-44 éves korosztály létszáma a legnagyobb (304 fő).

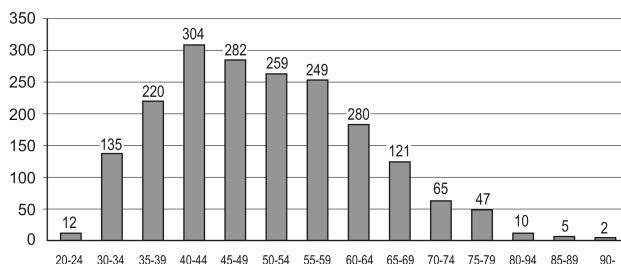
Figyelemreméltónak tartottam ugyanezen ábra megszerkesztését külön az 1825-1946 között felvettek és az 1947-2002 között felvettek összehasonlításával.

Nagyon érdekesen mutatja az oszlopdiagram azt a tényt, hogy jelentős mértékben „szigorodott” az akadémia bejutás követelménye 1947 után, hiszen az 1946 utáni 20-24 éves szakaszban egyetlen tag sem szerepel, a 25-29-es szakaszban is csak kettő,

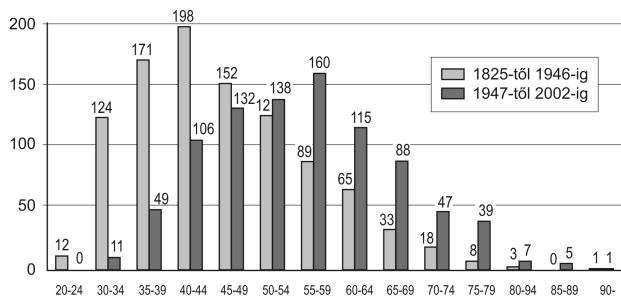
továbbá a görbe maximuma a 40-45 éves szakasz helyett 55-59 évre tolódott. Mindez azt jelenti, hogy az akadémikussá „érettség” átlagos kora mintegy tizenöt évvel növekedett. Másrészt a 85-89 év között már egyetlen új tag sincs az 1946-ig tartó csoportban, amit az átlagéletkor akkori alacsonyabb volta magyarázhat meg.

A 8. táblázatban a 25 éves kor alatt megválasztott tagok névre szóló listáját tüntettük fel. (Az egyedüli húszéves korban tiszteleti tagnak felvett Rudolf trónörökös kivétel, ő pártfogó tag volt.) A két 22 éves korban felvett Eötvös József író (politikus) és a rendkívül viharos életet élt Tóth Lőrinc jogász volt a legfiatalabb levelező tag.

Többek között az is érdekes, hogy a tizenkét legfiatalabb korban bekerült tag között három politikus, három nyelvész, két történész, egy-egy jogász, író, csillagász van, de egyetlen matematikus sem található.



1. ábra • A taggá választás életkor szerinti eloszlásban 1825-től 2002-ig



2. ábra • A taggá választás életkor szerinti eloszlásban 1825-től 1946-ig, illetve 1947-től 2002-ig

Név	Szül. hely	*	†	Élethossz	Vál. éve	Kora	Szakma
1. Ábel Jenő	Pest	1858	1889	31	1882. l.	24	klasszika fil.
2. Eötvös József	Buda	1813	1871	68	1835. l.	22	író
3. Gorove István	Pest	1819	1881	72	1843. l.	24	politikus
4. Gothard Jenő	Herény	1867	1909	42	1890. l.	23	csillagász
5. Habsburg Rudolf	Laxenburg	1858	1869	31	1878. t.	20	trónörökös
6. Nagy János	Szombathely	1809	1885	86	1833. l.	24	nyelvész
7. Pulszky Ferenc	Eperjes	1814	1891	83	1838. l.	24	politikus
8. Reguly Antal	Zirc	1819	1858	39	1843. l.	24	nyelvész
9. Szalay László	Nagyenyed	1813	1864	51	1836. l.	23	történész
10. Szilády Áron	Ságvár	1837	1922	85	1861. l.	24	irod.tört.
11. Tóth Lőrinc	Komárom	1814	1903	89	1836. l.	22	jogász
12. Trefort Ágoston	Homonna	1817	1888	71	1841. l.	24	politikus

8. táblázat • A huszonöt éves kor alatt megválasztott akadémiai tagok

Az is érdekes, hogy megválasztásuk kivétel nélkül a XIX. században történt, és közülük nyolc 1850 előtt, tehát az Akadémia működése hőskorának első negyedszázadában.

Mindenesetre az extrém fiatalon megválasztott tagok életpályájuk során bizonyították, hogy a magyar tudós társadalom legkiválóbbjai közé tartoznak.

5. Az akadémikusok átlagéletkora

A 9. táblázat mutatja az akadémikusok átlagéletkorát.

Kiszámítottuk az összes elhalt tag (1464) átlagéletkorát 1825–2002-ig, amely $71,1 \pm 12,4$ évnek adódott. Várható volt, hogy az MTA fennállásának 178 éve alatt az egész magyar populáció változásával az akadémikusok átlagéletkora is lényegesen változott. Két csoportot vettünk külön-külön számba. Az első az 1825–1919 között elhaltak (799 fő) és az 1920–2002 közöttieket (665 fő). Az első csoport átlaga $68,5 \pm 12,7$, a másodiké $74,3$

Halálozás	Tagszám	Átlag	Szórás
1825–1919	799	68,5	$\pm 12,7$
1920–2002	665	74,3	$\pm 11,1$
1825–2002	1464	71,1	$\pm 12,4$

9. táblázat • Az akadémiai tagok átlagéletkora

11,1. A különbség kerekén hat év, az abszolút értékek feltétlenül felette vannak a magyar férfiatlagnak.

Érdekesnek tartottuk megvizsgálni a 95 éves és az ennél idősebben elhalt tagok adatait. A 10. táblázat tizenhárom, 95 éves és annál idősebb akadémikus adatát tünteti fel.

A születési évszámok a dolog természeténél fogva csak két esetben nyúlnak át a XX. századra (Donhoffér Szilárd és Wolsky Sándor).

A taggá választást vizsgálva megállapíthatjuk, hogy 40 éves kor alatt négy tagot választottak meg (Brassai Sámuel, Cserna János, Pólya György és Thinemann Tivadar).

Érdekes megjegyezni, hogy a felsoroltak közül kik voltak az Akadémia keretében leghosszabb időt eltöltő akadémikusok. Az első a száz évet megért polihistor Brassai Sámuel a hatvan évével, a második a 98 évet megért matematikus Pólya György 59 évével, a harmadik helyen holtversenyben 58 évvel Cserna János író és Thinemann Tivadar nyelvész szerepel.

Életkort tekintve első helyen Wolsky Sándor biológus áll 103 évvel, a második Brassai Sámuel polihistor száz évvel és a harmadik Pólya György 98 évvel.

A kis esetszám miatt nem lehet a szakmával kapcsolatosan megállapítást tenni, csak

Név	Szüil. év	Taggá vál. kora	Életkor	Szakma
Ábrahám Ambrus	1893	52	96	biológus
Brassai Sámuel	1797	40	100	polihisztor
Cserna János	1852	37	95	író
Donhoffer Szilárd	1902	62	97	orvos
Freund Mihály	1889	59	95	kémikus
Jedlik Ányos	1800	50	95	fizikus
Kővári László	1809	74	98	történész
Bolner Ödön	1865	43	96	jogász
Pólya György	1887	39	98	matematikus
Szemere Samu	1881	64	97	filozófus
Teller Ede	1890	72	95	fizikus
Thinemann Tivadar	1890	33	95	nyelvész
Wolsky Sándor	1902	46	103	biológus

10. táblázat • A 95 évesen és annál idősebben elhalt akadémikusok

érdeességként jegyzem meg, hogy a tizenhárom „matuzsálem” között három biológus, illetve orvos van.

6. Az évente felvett tagok számának áttekintése

Az Akadémia 1825–2002 között összesen 1969 tagot vett fel. Globális évi átlagot számítva ez kereken évi 11,1 fő. Ez az átlag azonban nem érvényes az Akadémia fejlődésének különböző szakaszaira. Várható, hogy ha az Akadémia életében a külső politikai körülmények miatti három különböző szakaszt megvizsgálunk, ezt a tényt a számok igazolják.

A 11. táblázatban három szakaszt különböztettünk meg: 1. szakasz: 1825-1919-ig, a 2. szakasz 1920-1945-ig, a 3. szakasz 1946-2002-ig.

Az első szakaszra évente átlag 8,6 új tag felvétele esik. Ezen értéktől nem sokkal különbözik a 2. szakasz, kereken tíz fő, viszont már jelentősen megnövekszik a 3. szakaszban felvett, kereken tizenhat fővel. Ezen növekedés két okra vezethető vissza. 1. 1995-től kezdve csak a 70 év alatti tagok számítanak bele a kétszázas keretbe, az efelettiek – bár teljes jogú tagjai az Akadémiának – létszámon felül szerepelnek. A

második ok az, hogy 1990-ben visszaállítottuk a „külsőtagság” fogalmát, azzal az új tartalommal, hogy „külső taggá választható az a külföldön élő nem magyar állampolgár, aki magyarnak vallja magát”. 2002-ben az MTA-nak 149 külső tagja volt (1. táblázat). Ha ezt a számot levonjuk az 1946-2002-ig tartó periódusban felvett összes tag számából (900), akkor 751 marad. Ezzel számolva az átlagot, 13,2 adódik. Ily módon az egy évre eső új tagfelvételnél az előző két időszakához viszonyított emelkedésnek mintegy felére ad magyarázatot a külső tagok megválasztása, a másik felét a hetvenéves korhatár bevezetése magyarázza.

7. Az Akadémia elhalt és élő tagjai

A 12. táblázat foglalja össze a 2002. évi állapotot, mely szerint az elmúlt 178 év alatt felvett 1969 akadémiai tagból 450 még életben volt (kereken 23%).

A táblázat adatai szerint globális átlagban évente 8-9 akadémikus hunyt el. Ha figye-

1. 1919-ig	810:94 =	8,60
2. 1920–1945	259:26 =	9,96
3. 1946–2002	900:56 =	16,00
Összesen:	1969:177 =	11,10

11. táblázat • Az évente felvett tagok átlaga

lembe vesszük, hogy közben az átlagéletkor 68,5 évről 74,3 évre nőtt (9. táblázat), akkor ezt az értéket extrapolálva a közeljövőben évente 7-8 tagunk elhalása valószínűsíthető. (Természetesen, ha a *life expectancy* érték közben a jelenlegi trendet meghaladóan növekszik, ez a szám még jobban csökkenhet.)

8. Az Akadémia hölgy tagjairól

Bár az utóbbi években öröndetesen nőtt a hölgy tagok részvételi aránya a kutatóintézetekben, illetve az egyetemeken, ez a növekedés az akadémiai tagságban még nem mutatkozik meg. A 13. táblázat mutatja a 178 év folyamán akadémiai taggá választott ösz-szes hölgy névsorát a legfontosabb életrajzi adatokkal együtt. A táblázatból érdemes néhány érdekes adatot külön is kiemelni.

A vizsgált 178 év alatt az Akadémia összesen húsz nő tagot választott meg, ami kereken 1 %. Összehasonlítva számos fejlett ország akadémijával, bizony elég kevés.

Elhalt tagok	1519
Élő tagok	450
Összesen	1969

12. táblázat • Összesítés

A Magyar Tudományos Akadémia először 1949-ben – fennállásának 124. évében – választott egy hölgy tagot Andics Erzsébet személyében, őt követte Radnót Magda szemeszprofesszor, tizenkét év után, 1961-ben, majd 1967-ben Szabolcsi Gertrúd biokémikus lett levelező tag. 1973-ban egyszerre négy új nő tag jutott be az Akadémiára: Garas Klára művészettörténész, Hollán Zsuzsa orvoskutató, Péter Rózsa matematikus, továbbá Kliburszkiné Vogl Mária geokémikus. 1976-ban Falusné Szikra Katalin közgazdász lett tag. Ezután 9 év szünet következett, majd 1985-ben került be Ancsel Éva filozófus és T. Sós Vera matematikus. 1987-ben Ormos Mária történész választotta az Akadémia tagjává.

Név	Szül. hely	*	†	Szakma	Tagválasztás éve levelező	rendes
1. Ádám Veronika	Nagykan.	1949		orvos	2001	
2. Ambrus Klára	Róma	1924		orvos	2001	
3. Ancsel Éva	Budapest	1927		filozófus	1985	1990
4. Andics Erzsébet	Moszkva	1902	1986	történész	1949	1950
5. Falusné Szikra Katalin	Moszkva	1924		közgazdász	1976	1985
6. Ferge Zsuzsa	Budapest	1931		szociológus	1998	2004
7. Garas Klára	Rákosszmt.	1919		művészettört.	1973	1985
8. Heller Ágnes	Budapest	1929		filozófus	1990	1995
9. Hetényi Magdolna	Sztlörkátá	1944		kémikus	2001	
10. Hollán Zsuzsa	Budapest	1920		orvos	1973	1982
11. Klein Éva	Budapest	1925		immunológus	1993	
12. Kliburszkiné Vogl Mária	Rákospal.	1912	1996	geokémikus	1973	1985
13. Németh Judit	Budapest	1932		fizikus	1998	2004
14. Ormos Mária	Debrecen	1930		történész	1987	1993
15. Péter Rózsa	Budapest	1905	1977	matematikus	1973	
16. Radnót Magda	Vicsápap.	1911	1989	orvos	1961	1976
17. Sós Vera T.	Budapest	1930		matematikus	1985	1990
18. Szabolcsi Gertrud	Nagyvárad	1923	1993	biokémikus	1967	1979
19. Tóth Klára	Nagykanizsa	1939		kémikus	1995	2001
20. Ullman Ágnes	Szatmám.	1927		biológus	1998	

13. táblázat • Az MTA hölgy tagjai

9. Az Akadémia Nobel-díjas tagjai

Az akadémiák abszolút szakmai értéke mellett jelentős szerepe van a nemzetközi elismerésben annak, hogy hány és milyen híres külföldi tagot számlálhat tagjai sorában. Ilyen szempontból nem elhanyagolható a Nobel-díjas tudósok száma.

Az MTA Nobel-díjas tagjainak névsorát a 14. táblázat (a *túloldalon*) tartalmazza. Ezen táblázatban természetesen figyelembe vettük az összes tiszteleti tagunkat is.

E táblázatban feltüntetettük a Nobel-díjjal kitüntetettek országát (magyar származásúak esetében a nemzetiségét), a Nobel-díj szakmáját, az elnyerés évét, a Nobel-díj megkapása és az MTA-taggá választás között eltelt időt. A 42 Nobel-díjasunk között öröndetesen 9 olyan tudós található, aki előbb lett az MTA tagja, mint Nobel-díjas, ezek „késési” évszámát negatív előjellel tüntettük fel.

Jellemző az MTA helyes nemzetközi tudománypolitikájára, hogy az említett kilenc személy között az öt magyar Nobel-díjason (Békésy, Gábor, Lénárd, Oláh, Polányi¹) felül négy – még a Nobel-díjasok közül is – kiemelkedő külföldi tudós nagyságát ismerte el tagsággal. Ezek Ferdinand Fréderic Henri Moissan (-4), Walther Hermann Nernst (-21) Friedrich Wilhelm Ostwald (-12), Jacobus Henricus van 't Hoff (-10).

Sajnálatos, hogy a 2002-ig megválasztott tizenkét magyar Nobel-díjas közül három nem lett Akadémiánk tagja: Zsigmondy Richárd, D. Carleton Gajdusek és Bárány Róbert. Bárány esetére van magyarázat, mert ő a Nobel-díj elnyerése után hamarosan meghalt, Zsigmondy 1925-ben kapta a Nobel-díjat, és 1929-ben hunyt el, itt sem lehet már tenni

semmit. Gajdusek azonban még él, 2003-ban töltötte be 80. életévét, talán érdemes lenne ezt az ügyet megvizsgálni.

10. MTA tiszteleti tagjainak országok szerinti eloszlása

Akadémiánk fennállásának 178 éve alatt 836 tiszteleti tagot választott. (15. táblázat – a *túloldalon*)

Tiszteleti tagjaink 43 országból rekrutálódtak. Az elmúlt században kialakult nemzetközi kapcsolatainknak – véleményem szerint – hű tükrét mutatja ez az országok szerinti eloszlás.

Észre kell vennünk, hogy Ausztrália, Dél-Amerika és az egész Afrika hiányzik a palettáról. A jövőbeli tiszteleti tagválasztási politikánkban talán érdemes lenne ezekre az országokra is figyelmet fordítani.

11. Főnemesek az MTA tagjai sorában

A számadás nem lenne teljes, ha nem vizsgáltuk volna meg az MTA életében szereplő főnemesek arányát.

A 16. táblázat szerint mintegy 78 főnemes szerepelt a vizsgált névsorban, ami a teljes tagság 5,7%-át jelenti.

Herceg	10
Gróf	42
Báró	26
Összesen:	78 (5,7%)

16. táblázat • Főnemesek az MTA tagjai sorában

12. Főpapok és papok az MTA tagjai sorában

A 17. táblázat mutatja a papság részvételét az Akadémia tagságában. Eszerint 38 főpap és 105 kisebb beosztású pap és szerzetes szerepel a névsorban. Ez az összesen 143 egyházi személy az 1961-es összlétszám 7,3%-át teszi ki, azonban 1946 után már jelentéktelenné csökkent a számuk, ezért helyesebb az 1961

¹ A magyar sajtóban és tudományos közéletben a mai napig vita dől arról, hogy magyarnak tekinthető-e valaki, aki, mint John C. Polanyi, magyar szülők gyermekeként született ugyan, de nem Magyarországon, sohasem élt itt, nem beszélt magyarul, és nem vallja magát magyarnak. (A szerk.)

	Név	Nemzetiség	Szakma	Nobel-díj	MTA-tags.	Késés év
1.	Bardeen, John	amerikai	fizika	1972	1986	14
2.	Barton, Sir Derek H. R.	brit	kémia	1969	1976	8
3.	Békésy György	magyar	biológia	1961	1939	-22
4.	Bohr, Niels H. B.	dán	fizika	1922	1938	16
5.	Bragg, Sir William Henry	brit	fizika	1915	1940	25
6.	Dausset, Jean G.	francia	biológia	1980	1981	1
7.	Debye, Peter J. W.	holland	kémia	1936	1940	4
8.	Dirac, Paul A. M.	brit	fizika	1933	1979	46
9.	Eigen, Manfred	német	biológia	1967	1990	23
10.	Gábor Dénes M.	magyar	fizika	1971	1964	-7
11.	Harsányi János M.	magyar	közgazd.	1994	1995	1
12.	Hertz, Gustaw L.	német	fizika	1925	1955	30
13.	Hevesy György	magyar	kémia	1943	1945	2
14.	Hoff, Jacobus H. van 't	holland	kémia	1901	1891	-10
15.	Joliot-Curie, Frédéric	francia	kémia	1935	1953	18
16.	Kastler, Alfred	francia	kémia	1966	1973	7
17.	Lehn, Jean-Marie	francia	kémia	1987	2001	4
18.	Lénárd Fülöp M.	magyar	fizika	1905	1897	-8
19.	Lwoff, André M.	francia	fizika	1965	1970	5
20.	Moissan, F. F. Henri	francia	kémia	1906	1902	-4
21.	Mössbauer, R. Ludwig	német	fizika	1961	1986	25
22.	Nemst, Walther H.	német	kémia	1920	1899	-21
23.	Oláh György	magyar	kémia	1994	1990	-4
24.	Ostwald, Wilhelm F.	német	fizika	1909	1897	-12
25.	Planck, Max K. E. L.	német	fizika	1918	1940	22
26.	Polanyi, John C.	magyar	kémia	1986	1985	-1
27.	Porter, Sir George	brit	kémia	1967	1982	15
28.	Prohorov, A. Mihajlovics	orosz	fizika	1964	1976	12
29.	Raman, Sir					
	Chandrasekhara Venkata	indiai	fizika	1930	1937	7
30.	Ramsay, Sir William	brit	kémia	1904	1904	0
31.	Rodbell, Martin	amerikai	biológia	1994	1998	4
32.	Rubbia, Carlo	olasz	fizika	1984	1993	9
33.	Salam, Abdus	pakisztáni	fizika	1979	1990	11
34.	Schally, Andrew V.	amerikai	biológia	1977	1986	9
35.	Szemjonov,					
	Nyikolaj Nyikolajevics	orosz	kémia	1956	1961	5
36.	Szent-Györgyi Albert	magyar	biológia	1937	1938	1
37.	Taube, Henry	amerikai	kémia	1983	1988	5
38.	Ting, Samuel					
	Chao Chung	amerikai	fizika	1976	1993	17
39.	Wagner-Jauregg, Julius	osztrák	biológia	1927	1930	3
40.	Wigner Jenő	magyar	fizika	1963	1988	25
41.	Wüthrich, Kurt	svájci	kémia	2002	2004	2
42.	Zeeman, Pieter	holland	fizika	1902	1914	12

14. táblázat • Az MTA Nobel-díjas tagjai

1. Németország	186
2. Franciaország	94
3. Oroszország	77
4. Magyarország	70
5. Egyesült Királyság	64
6. Ausztria	64
7. USA	43
8. Olaszország	43
9. Finnország	26
10. Lengyelország	26
11. Svédország	14
12. Románia	14
13. Hollandia	13
14. Csehország	12
15. Bulgária	9
16. Svájc	9
17. Dánia	7
18. Japán	7
19. Észtország	5
20. Görögország	5
21. Szerbia	5
22. Belgium	4
23. India	4
24. Horvátország	4
25. Örményország	3
26. Törökország	3
27. Ukrajna	3
28. Jugoszlávia	2
29. Kína	2
30. Lettország	2
31. Mongólia	2
32. Skócia	2
33–43. Belorusszia, Kanada, Kuba, Mexikó, Monaco, Norvégia, Pakisztán, Portugália, Spanyolország, Szlovákia, Szlovénia, Vietnam	1–1
Összesen:	836

15. táblázat • A tiszteleti tagok országok szerinti eloszlása

helyett az 1946 után kialakult 1969-900=1069-es összlétszámmal számolni. Ily módon az egyházi személyek számaránya 13,4 %-ra emelkedik, azaz az egész tagság mintegy egy hetedének adódik.

Főpap	38
Pap	105
Összesen:	143 (7,3 %)

17. táblázat • Főpapok és papok az MTA tagjai sorában

A római katolikus főpapok között hat bíboros is található: Scitovszky János (1853), Simor János (1873), Hajnald Lajos (1879), Vaszary Kolos (1883), Samassa József (1906), Serédi Jusztinián (1927). Mind a hatan az Akadémia igazgatósági tagjaként kerültek be, Hajnald Lajos 1868-ban, Serédi Jusztinián 1934-ben tiszteleti tag is lett.

Utószó

Visszatekintve ezen írásomban reményem szerint sok érdekes és talán fontos összefüggést sikerült feltárni és számokban kifejezni. Amennyire lehetett, igyekeztem számokban kifejezni mindazokat az elemzéseket, amelyeknek nagyobb jelentőséget tulajdonítottam.

Remélem, hogy az összeállított táblázatok és a szubjektivitástól nem mindig mentes következtetések nemcsak segítik a Magyar Tudományos Akadémiáról kialakított képet – kissé egzaktabban – megrajzolni, de talán adalékot és útmutatást is tudnak adni az Akadémia jövőbeli fejlesztésének munkájában.

Kulcsszavak: *Nobel-díj, akadémikus, demográfia, tagság, MTA*

A tanulmány bővebb változata megtalálható lapunk honlapján (www.matud.iif.hu)

A „G. TELEKIEK ALAPÍTVÁNYA” 180 ÉVES A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKA- DÉMIA KÖNYVTÁRA

Körmendy Kinga
könyvtáros, PhD, MTA Könyvtára
kormendy@vax.mtak.hu

Mázi Béla
könyvtáros, egyetemi doktor, MTA Könyvtára
mazib@vax.mtak.hu

I. Ferenc császár és király 1825. július 3-án Bergamóban kelt királyi levelével szeptember 11-ére összehívta Pozsonyba a magyar országgyűlést – több mint egy évtizedes szünet után. Nyílt beismerése volt ez annak, hogy az udvar törekvése Magyarország központosított kormányzására kudarcot vallott; vissza kell térni az ország irányításában az alkotmányos módszerekhez.

Az országgyűlés tárgyalásai során nagy figyelmet szenteltek a magyar nyelv ügyének is. A vármegyék egy része azzal az utasítással küldte követeit Pozsonyba, hogy igyekezzenek a magyar nyelvet a közigazgatásban hivatalossá tenni. A nemzeti nyelvről folytatott tanácskozások közben merült fel ismét egy magyar tudós társaság alapításának gondolata. Révai Miklós már az 1790. évi országgyűlés résztvevőinél sürgette az alapítást; akkor az általános pénzihiány jelentette a legfőbb akadályt. Nem voltak még érettek a körülmények arra, hogy a tehetősek belássák: saját erszényükbe kell nyúlniuk, hogy a nemzeti intézet anyagi alapjait megvegyék. Egy emberöltő kellett a szemléletváltáshoz. A fiatalabbak – Széchenyi István nemzedéke – előtt már világos volt, hogy csak az egyéni kezdeményezésen alapuló anyagi áldozatvállalás lendítheti tovább a nemzeti művelődés ügyét.

Az Akadémia négy első alapító tagja közül Vay Ábrahám 1825. november 21-én adta át a nádornak az általuk készített működési tervet. A tudós társaság székhelyéül Pestet javasolták, mert itt van a Nemzeti Múzeum és könyvtára. A két tudományos intézmény kölcsönösen segíthetné egymást. Különösen érvényesnek érezte ezt a könyvtár és egyéb akadémiai gyűjtemények esetében, mert ezek megszerzése elvinné a társaság egész pénzalapját.

Az országgyűlés alsó és felső táblája meg egyezett abban, hogy a tudós társaság létesítésének, szervezetének és más intézményekkel való kapcsolatának módjait az országgyűlési bizottság dolgozza ki. A Végli István koronaőr elnöke alatt működő bizottság 1826. március 15-én ismertette jelentését. Vay tervét némi módosításokkal elfogadták. A felállítandó tudós társaság és a Nemzeti Múzeum intézményi kapcsolatáról az volt a véleményük, hogy mindkét intézmény a nemzeti művelődés és a tudomány szolgálatában működik, ezért támogassák egymást, de mindkettő őrizz meg függetlenségét.

Teleki József ismerte az országgyűlésen elhangzott véleményeket a tudós társaság felállításáról. Az Akadémiára tett felajánlásokkal megvalósulni látta apjának, Teleki Lászlónak

(1764-1821) a tudós társaságról alkotott elgondolásait. Az is nyilvánvaló volt számára, hogy a megajánlott pénzösszegek nem teszik lehetővé az éppen létrehozott társaságnak egy saját könyvtár azonnali beszerzését. Tudta, hogy könyvtár nélkül nem képes ellátni a tervezett tudós társaság a kívánt feladatokat. Ezért az Akadémiára tett felajánlásokhoz a családi könyvtár adományozásával csatlakozott. Az Akadémia felállításának lehetőségeit vizsgáló országgyűlési bizottság jelentésével – célszerűtlen a Magyar Nemzeti Múzeumot és a tudós társaságot pénzügyileg és állományukat tekintve összekötni – azonban csak a felajánlás előtti napon ismerkedett meg. Másnap, 1826. március 16-án jelentette be, hogy apjuktól, Teleki Lászlótól örökölt és azóta is gyarapított családi könyvtárukat a létrehozandó Magyar Tudós Társaságnak adományozzák. 1826. március 17-én a latin nyelvű alapító nyilatkozatot a kerületi ülés elnöke, Izsák Sámuel, Szatmár megyei követ és alispán benyújtotta a rendek ülésének.

Teleki József eredeti latin nyelvű felajánló nyilatkozatának hivatalos ügyviteli céllal készült másolata József nádor iratai között, a Magyar Országos Levéltárban található. Jelzete: N 64 Ld. XX. Fasc. E. No 23. Magyar nyelven először „a könyvtár alapításának százados

ünnepé” alkalmából, 1926. március 15-én tartott akadémiai ülésen hangzott el, Ferenczi Zoltán főkönyvtárnok fordításában.

„Nyilatkoztatása Gróf Teleki Józsefnek, a felállítandó Magyar Nemzeti Tudományos Intézet számára ajánlott Könyv-Tára eránt.

1826. Martius 17-ik napján.

Fenséges császári-királyi örökös herceghez, austriai főherceghez, és az ország nádorához, a méltóságos főrendekhez és az országnak országgyűlésileg összegyűlt tekintetes karaihoz és rendeihez intézett legalázatosabb nyilatkozata gróf Teleki Józsefnek, egyszersmind az érdekelt feleknek nevében.

Fenséges császári, királyi, örökös herceg, Austriai főherceg és Magyarország nádora! Méltóságos Főrendek, Tekintetes Karok és Rendek! Hogy a nemzeti nyelv előmozdítására és ez által a tudományok művelésére felállítandó és az evégre kikül-

dött külön országos bizottság által kidolgozott munkálat szerint szervezendő Tudós Társaság a maga feladatában a rábízottakban óhajtott eredménnyel meg bírjon felelni, nagy meny-nységű irodalmi segélyekkel, első sorban pedig nagyobb könyvgyűjteményekkel látandó el. Nem tagadhatom ugyan, hogy a Nemzeti Múzeum, császári-királyi Fenséged védnöksége

Evagatorium

In pñti libello pñtinetur
hec ifra p ordine notata
Optim' modus pñdicadi

Sermones. xiiij. Michaelis de hūgaria vniuersales

Lū applicatōibz Thematū pñtilibz: de Tpe et de Sanctis: omni tpe pñdicabiles.

¶ Sermones electissimī de Rosario brē vir/ginis Marie. Et de scā Anna eius matre.

¶ Passio dñi nrī Iesu xpī: cū sermone eiusdē post Cenam habito: et quattuor euangelistis diligentissime collecta.

¶ Milie peculiares pño Trincantibus.

1. kép • Michael de Hungaria: Evagatorium, Köln, 1503. Magyar Tudományos Akadémia Könyvtára. Jelzete RM III. 15.

alatt, a haza összes polgárainak bőkezűségéből alapítva meg és rövid időn csodamódon megnövekedve, valamint egyszersmind a pesti kir. tud. egyetem könyvtára ebben a tekintetben szép eszközökben bővelkednek: amaz azonban saját rendeltetésénél fogva kiváltképpen Magyarországra korlátozva, emez a szükséges pénzalap hiánya miatt szűkebb korlátok közé szorítva, az emberi ismeretek óriási mezején mindmáig sok kívánni valót hagynak fenn. Ennélfogva alólirott és érdekelt feleim főképp ettől a szemponttól, de egyszersmind a közjó előmozdításának vágyától indítatva és a Haza iránti legédesebb szeretettől lelkesítve, a mi jelentős könyvtárunkat, melyet kegyes emlékezetű atyánk és illetőleg mint férj, hajdani Teleki László gróf nagy fáradsággal és tetemes költséggel összeszerzett, mi pedig növeltük és teljesebbé tettük, úgyhogy körülbelül 30.000 kötetet tesz, császári-királyi Fenséged jóváhagyásával a Nemzeti Múzeummal egyesítendőnek, a nevezett társaságnak és a haza összes polgárainak használatára szentelnek és felajánlandónak határoztuk a következő feltételekkel:

1. Hogy ez majd a Nemzeti Múzeum és a felállítandó Tudós Társaság tagjai által, kik e végre kiküldetnek, külön katalógus mellett, mely a mi költségünkön idővel kinyomtatandó, saját módja szerint átadassék.
2. Az átadás után a Nemzeti Múzeum és felállítandó Tudós Társaság igazgatósága által kijelölendő alkalmas helyiségben külön állíttassék fel s közhasználatra megnyitassék.
3. A könyvek, kéziratok és térképek, melyek e gyűjteményhez tartoznak, akár a Nemzeti Múzeum, akár a Tudós Társaság más könyveivel, kézirataival és térképeivel összeelegyíthetők, sem egyenként, sem tömegesen eladhatók, elcserélhetők vagy más használatra fordíthatók soha se lehessenek, hanem külön bélyeggel láttassanak el és nagy kegyelettel őriztessenek meg.

4. A Tudós Társaság rendes tagjaiból egy, akit mi vagy örököseink kijelölünk és császári-királyi Fenséged, mint a Nemzeti Múzeum és a Tudós Társaság védnöke megerősít és annak az 5000 forint tőkének kamataiból, melyet bankópénzben a Tudós Társaság pénztárába befizetünk, évi 300 forint fizetést kap bankóban, őri minőségben, a Nemzeti Múzeum igazgatójának felügyelete alatt, viselje ennek a könyvtárnak külön gondját.
 5. Ez a könyvtár a mi családunk nevét, t. i. alapítójának, mint férjnek és illetőleg a mi nemzónknak, néhai Teleki Lászlónak nevét viselje.
 6. Az ehhez a könyvtárhoz tartozó könyveknek, kéziratoknak és térképeknek szabad használata, nemcsak magában a föllállítás helyiségében, hanem otthon is, mindazonáltal a visszaadásra nézve kiadandó térítvény ellenében, nekünk és utódainknak érvényben maradjon.
 7. Minden évben ennek a könyvtárnak pontos átvizsgálása szabassék meg a Tudós Társaság igazgatósága, a Nemzeti Múzeum, valamint általunk vagy utódaink által e célra külön kijelölt egyének által.
 8. Abban a nem remélt esetben, ha idővel a Tudós Társaság vagy Nemzeti Múzeum intézménye megszűnnék vagy Magyarország határain kívül kellene vinni, e könyvtárra nézve a szabad rendelkezés joga nekünk és örököseinknek épségben maradjon. Egyébként:
 9. Magunknak és örököseinknek fenntartjuk a jogot, egyéb, minden ebből vonható kötelezettség nélkül, hogy ezt a könyvtárt a körülmények szerint gyarapítsuk és bővítsük, mely esetben a Tudós Társaság által ennek velünk közlött szükségleteit szem előtt tartani különös gondunk lesz.
- Melyek után jószág, magas kegy és jóakarattal iránt hálásan, egész alázattal marad császári-királyi Fenségednek, a Méltóságos Főrendeknek s a Tekintetes Karoknak és

Rendeknek legalázatosabb szolgálja Teleki József gróf (m. p.), egyszersmind mostoha anyjának, néhai Teleki László gróf özvegyének, valamint ugyane férjtől való fiú, természetes és törvényes gyámjának és gondnokának úgyszintén fivéreinek, Ádámnak és Sámuelnek nevében.”*

Az 1825-27-es országgyűlés megalakította azokat a törvényeket, amelyek a magyar nyelv és irodalom tudományos művelését intézményesen biztosították. A törvények az országgyűlésen erre a célra tett egyéni felajánlásokat nemzeti vagyonként elfogadva, kötelezték a kijelölt országgyűlési bizottságokat működképes intézmények létrehozására. Az Akadémia felállítására kiküldött országgyűlési bizottság elnökévé a nádor Teleki Józsefet nevezte ki. Vezetésével alakították ki az Akadémia alapszabályait, melyek alapján 1830 novemberében az intézmény megkezdte hivatalos működését. Önálló épülete nem volt.

A Teleki család a könyvtárat – alkalmas helyiség hiányában – nem tudta átadni, az továbbra is a Szervita téri Teleki-palotában maradt. A felajánló nyilatkozatban Teleki Jó-

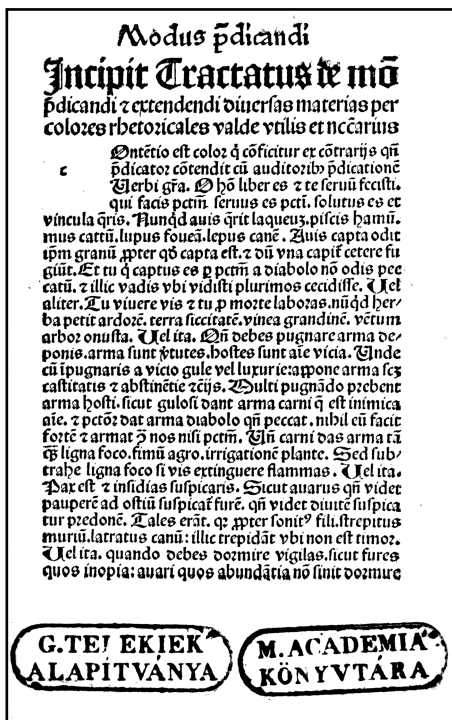
zsef azt a kívánságát fogalmazta meg, hogy a Nemzeti Múzeum vállaljon szerepet a könyvtár átadásában. A könyvtár elhelyezéséről úgy intézkedett, hogy „az átadás után a Nemzeti Múzeum és a felállítandó tudós

társaság igazgatósága által kijelölendő alkalmas helyiségben külön állíttassék fel s közhasználatra megnyitassék”.

Ezért többször felmerült, hogy a Nemzeti Múzeummal közös épületben kapjon helyet az Akadémia. Mindkét intézmény helyigényét, önállóságának megtartását, később pedig városépítészeti szempontokat figyelembe véve ez megoldhatatlannak bizonyult.

1838-ban a Teleki-könyvtár átvételére kijelölt akadémiai könyvtári bizottság jelentésében azt nyilatkozta, hogy az átvétel és a felállítás csak a Nemzeti Múzeum hozzájárulásával lehetséges.

Teleki József az Akadémia 1838. április 23-i kisgyűlésén úgy nyilatkozott, „hogy az alapító levél illető sorai csak az általvételt kívánják megtéetni a nemzeti museummal, a felállítás módját azonban minthogy a könyvtár haszonvétele egyenesen és főleg a társaságot [t. i. az Akadémiát] illeti, kizárólag erre bízzák”. A bizottság Teleki Józsefnek mint a család képviselőjének hozzájárulásával javaslatot állított össze a könyv-



2. kép • A Teleki-könyvtár és az Akadémiai Könyvtár tulajdonbélyegzője a kötetben

*A felajánló nyilatkozatot a nyomtatásban megjelent ünnepi megemlékezésből közöljük. Akadémiai Értesítő 1926. 8-10.

tár átvételére, amelyben figyelembe vették az alapítólevél Nemzeti Múzeummal kapcsolatos kitételeit. Az 1838. június 17-i kisgyűlésen jelentették be, hogy a Teleki család elfogadta az átadás és átvétel módjára tett bizottsági javaslatot. A kisgyűlés felhatalmazta Teleki Józsefet, hogy a javaslatot terjessze fel a nádorhoz jóváhagyásra. A nádor 1838. december 17-én ezt a javaslatot véleményadásra átadta Horvát Istvánnak, a Nemzeti Múzeum őrének. Az Akadémiától magát mellőzve érző, sértett Horvát a Nemzeti Múzeum indokolatlanul merev álláspontját fogalmazta meg. A múzeum a már törvénybe iktatott, működő Akadémiával szemben is igényt tartott a Teleki-könyvtárra. Mind a nádor, mind Teleki József figyelmen kívül hagyta a Nemzeti Múzeum beadványát. A Teleki-könyvtárat

a család a Nemzeti Múzeum közreműködése nélkül adta át az Akadémiának 1844-ben, amikor a Szervita téri palotát eladták.

Kollányi Ferenc utólag igazolta József nádor és Teleki eljárását: „Ma már [...] tisztán láthatjuk, hogy a tervezett kapcsolat [az Akadémia és a Nemzeti Múzeum között] [...] üdvös nem lett volna egyik intézetre nézve sem; mert [...] mindkét rész szabadabb fejlődésére bénítólag hatott volna.”

A Teleki-könyvtár méltó helyet 1865-ben kapott, az Akadémia palotájában, a Duna-parti oldal földszinti könyvtártermeiben.

Kulcsszavak: *akadémiatörténet, Magyar Tudományos Akadémia Könyvtára, Nemzeti Múzeum, Teleki József, magyar nyelv, reformkori országgyűlések*

FORRÁSOK

- Acta comitionum Regni Hungariae. Magyar Országgyűlésének írásai.* Pozsony, 1825–1826. 1. kötet. 281–282.
Magyar Ország Gyűlésének jegyzőkönyve. Pozsony, 1825–26. 2. kötet. 217, 233–235.
MTA kisgyűlési jegyzőkönyv 1838. MTA Kézirattár RAL K 1393. 22., 36–42.

IRODALOM

- F. Csanak Dóra (1959): *Az Akadémiai Könyvtár története a szabadságharcig.* A Magyar Tudományos Akadémia Könyvtárának Kiadványai 14. Budapest

- F. Csanak Dóra (2001): A Telekiek gyűjteménye. In: Fekete Gézné – Vekkerdi László (szerk.): *Örökségünk, élő múltunk.* A Magyar Tudományos Akadémia Könyvtárának Kiadványai. Új sorozat 37. Budapest, 11–33.
 Ferenczi Zoltán (1926): A M. T. Akadémia könyvtárának megalapítása. Akadémiai Értesítő. 37. 7–17.
 Kerényi Ferenc (2002): *Pest vármegye irodalmi élete (1790–1867).* Pest Megye Monográfia közalapítvány, Budapest
 Kollányi Ferenc (1910): *Az Akadémia és a Nemzeti Múzeum.* Értekezések a történeti tudományok köréből XXII. 8. Magyar Tudományos Akadémia, Bp.



Vélemény, vita

ALKALMAZKODÁS A 21. SZÁZAD VILÁGÁHOZ: AZ MTA SZÜKSÉGES MEGÚJULÁSA

Enyedi György

az MTA rendes tagja
enyedi.gyorgy@t-online.hu

A Magyar Tudományos Akadémia, mint minden érdemekre alapozott (meritokrátikus) testület, jellegénél fogva konzervatív, értékei megőrzésére törekvő, nem reagálhat konjunkturális eseményekre, hangulati ingadozásokra. Működésének szilárd elvekre s hosszú távú építkezés koncepcióira kell alapozódnia. E koncepcióknak ki kell fejezniük azokat a társadalmi feltételeket, melyek között a tudományos műhelyek működhetnek, céljaikat megfogalmazhatják, szervezeti formáikat kialakíthatják. A társadalmi feltételek olyan mélyreható változásokat mutatnak a 21. század elején – a tudásalapú gazdaság kibontakozásától az EU-csatlakozáson át a globalizációs folyamatokig –, hogy ehhez az MTA-nak, a hazai tudományos élet köztestületének is alkalmazkodnia kell, hosszú távú koncepciójának ki kell fejeznie korunk tudományának módosuló jellegét, növekvő fontosságát a nemzet életében s sikerében.

Ez nem újdonság: az elmúlt évtizedben az alkalmazkodás igénye újra meg újra felmerült, az akadémiai kutatóintézetek konszolidációján kezdve az MTA osztályszerkezetét felülvizsgáló alkalmi bizottságok javas-

lataiig. A 2000. májusi közgyűlés határozatával Struktúra Bizottságot hozott létre Gergely János rendes tag vezetésével, hogy széleskörű elemző munka alapján, átfogó javaslatokat dolgozzon ki az MTA további, lényeges szervezeti alkalmazkodására, korszerűsítésére. A bizottság némely javaslata elfogadást nyert, alapvető kérdésekben nem alakult ki egyetértés. A bizottság a 2002. májusi közgyűlésre benyújtott zárójelentésében úgy ítélte, hogy „fontos szerepe volt abban, hogy széles körű eszmecserét és közgondolkodást indítson el a köztestületen belül olyan kérdésekben, amelyek az Akadémia mindennapi feladatainak eredményes megvalósítását segítik elő”. Az MTA szervezetének módosítása elindult a kíváncsatos alkalmazkodás irányába, ám az útnak csak egy részét tette meg. Ezért még a 2001. novemberi közgyűlés elhatározta, hogy „a Struktúra Bizottság, mint a közgyűlésnek alárendelt állandó bizottság a következő akadémiai ciklus folyamán is folytassa tevékenységét”. Erre a folytatásra azonban nem került sor, az alkalmazkodás megtorpan. A magyar tudomány szervezeti-szerkezeti szempontból több

vonatkozásban szembemegy az európai – általában nemzetközi – trendekkel: például a társadalomtudományok visszaszorulása, a kutatói létszám s finanszírozás drasztikus csökkenése, mely gátolja hazánk felzárkózási törekvését a fejlett országokhoz. Sürgetőnek érzem további lépések megtételét a magyar tudomány korszerű szervezeti módosulásai érdekében – melyhez egy hosszú távú tudományfejlesztési koncepció és stratégia megfogalmazása adhat alapot. Ehhez fel kellene eleveníteni a Struktúra Bizottság tevékenységét, s összegezni kellene azokat a tapasztalatokat, elképzeléseket, melyeket a hazai kutatás-szervezésben járatos, a nemzetközi tudományos életben tapasztalt kutatók fogalmaznak meg. *A tudományfejlesztési koncepció és stratégia megfogalmazása a mi feladatunk.* A koncepció érvényre juttatása természetesen függ a mindenkori kormányzat elképzeléseitől s akaratától (hiszen az alapkutatás finanszírozása nagyrészt az állami költségvetésből történik), de ezek az elképzelések gyakran változnak, néha hiányoznak is, nem szabad rövid távú politikai konjunktúrákhoz igazodnunk. A továbblépéshez szükséges eszmecserét szeretném megnyitni néhány gondolattal – ezúttal csak az akadémiai kutatóhálózattal s az MTA titkárságával foglalkozva. (Korábban már foglalkoztam a társadalomtudományok helyzetével az MTA osztályszerkezetében. [Enyedi, 2001, 2004])

Az akadémiai kutatóhálózat átalakulása

Az akadémiai kutatóintézeti hálózatnak meg kell határoznia a helyét a hazai (s európai) kutatási rendszerben, melyhez az alábbi előzetes hipotézisek fogalmazhatók meg:

- az akadémiai kutató intézmények (intézetek és támogatott kutatócsoportok) alapvető feladata az alapkutatás: a természeti és társadalmi folyamatokról meglévő ismereteink elmélyítése, új ismeretek, új összefüggések feltárása s leírása. A K+F folyamatban mi a kutatással foglalko-

zunk, nem szükséges közvetlen gazdasági hasznosíthatóságot bizonygatnunk. Az alkalmazott kutatás nem az akadémiai hálózat feladata. Nekünk azt a tudást kell előállítanunk, mely alkalmazhatóvá válik. Intézményenként, diszciplínaként és kutatási területként eltérő, hogy a kutatáshoz kapcsolódó fejlesztési fázisban mennyire tudunk előrehaladni – ám ez még mindig nem az alkalmazás, ami már a kiforrott, igazolt új tudás *rutinszerű* felhasználása. Félrevezető általában beszélni a tudomány hasznosságáról vagy alkalmazásáról. A bölcsészeti tudományok esetében alkalmazást legfeljebb az oktatásban, közművelődésben lehet várni. A nemzet kulturális kincsének gyarapítása – egy költség-haszon elemzés tükrében – nem hasznos, csak nélkülözhetetlen: kulturálatlan társadalmi közegben az alkalmazott kutatásnak sincs esélye. A társadalomtudományok esetében az alapkutatási eredmény eléggé gyorsan elvezethet az alkalmazáshoz, például a szegénységet kiváltó s reprodukáló társadalmi mechanizmusok szociológiai, politológiai és közgazdasági feltárása s leírása egy szociálpolitikai kormányzati program megfogalmazáshoz, vagy a regionális kutatások a területfejlesztési politika megalapozásához. A tudományos közvélemény nemigen ismeri, milyen nagy szerepet játszottak a társadalomkutatási eredmények például a piacgazdaság gyors kiépítésében, az önkormányzati közigazgatás gyors létrehozásában vagy európai integrációs törekvéseinknek megfogalmazásában s megvalósításában. A természettudományok esetében az alapkutatási, a fejlesztési, majd alkalmazási fázisok eléggé elkülönülnek idő, intézmények, olykor országok szerint is. Van olyan tudás is, amely kicsiny, közepesen fejlett hazánkban – a bevezetés költsége vagy a felhasználó iparág hiánya miatt – nem is

alkalmazható, ám az alapkutatásban elő tudjuk állítani, s ez sem csekély hasznot hozhat (akár a kedvező országgépnek is köszönhetően). Az akadémiai kutatóintézeteknek nem a közvetlen közgazdasági hasznosságát, hanem *eredményességét* érdemes és szükséges mérni, fejleszteni, a nemzetközi versenyhelyzetben értékelni. Az eredmény pedig elsősorban a létrehozott új tudás.

- Az intézmények tartós alulfinanszírozása az intézeteket kikényszerítette az alkalmazások piacára, mégpedig a rutinszerű, nem innovatív alkalmazások piacára is már jó ideje – ezt az alapkutatás egyre inkább megcsínyli. A már hosszú ideje tervezett-kívánt intézeti alapfinanszírozás (vagyis az intézmények személyi és technikai infrastruktúrájának fenntartása) elemi feltétele a hazai alapkutatások fejlődésének. A kutatások finanszírozásában a versenynek, a hazai és nemzetközi pályázatoknak, esetenként MTA céltámogatásoknak van helyük – a kutatási forrásokat nem szabad automatikusan „elosztani”. Az alapfinanszírozás a normális intézeti működés elemi feltétele; a témákhoz kötött finanszírozás a finanszírozó kutatási témaigényeinek kielégítése – ám szükséges egy harmadik „pillér” is, a kíváncsiság támogatása, olyan témák vizsgálatának lehetővé tétele, melyek nem időszerűek – hanem esetleg öt-tíz év múlva lehetnek azok.
- Indokolt lehet az akadémiai kutató intézmények szervezeti átalakítása, az egyetemi s akadémiai kutatások jobb összehangolása vagy összekapcsolása. Ennek célja nem lehet a kutatói állomány további csökkentése, hanem az eredményesség fokozása. A párhuzamosság könyvelői szempontból lehet, hogy pazarlásnak tűnik, ám versengő tudományos iskolákra szükség van, két hasonló

problémával foglalkozó kutatóintézet nagyon eltérő vizsgálati irányzatokat képviselhet. Az akadémiai kutató intézmények két változatát mindenképpen meg kell tartani. Az egyetemi támogatott kutatócsoportokat konkrét feladatokra, meghatározott időre érdemes létrehozni, elősegítendő az egyetemeken folyó kutatómunkát. Színvonalas egyetemi oktatás csak kutatási háttérrel rendelkező egyetemeken képzelhető el.

Az akadémiai kutatóintézetek megtorpant átalakulását folytatni kell. Nézetem szerint nem indokolt tanszékméretű, diszciplináris kutatóintézetek fenntartása – ezek feladatát a támogatott kutatóhelyek is elláthatják. Két esetben érdemes önálló kutatóintézet tartós működtetése:

- a.) amennyiben a feladat az egyetemi intézményeket jelentősen meghaladó méretben oldható meg eredményesen,
- b.) amennyiben az intézmény feladata interdiszciplináris jellegű, probléma- (és nem diszciplína-) orientált. Ilyen szervezetek eddig is működtek – például a Szegedi Biológiai Központ vagy a Regionális Kutatások Központja –, s olyan működési modelleket alakítottak ki, melyek általánosságban is alkalmazhatók. Hangsúlyozni kívánom, hogy nemcsak a természettudományi intézetek nagy nemzeti laboratóriumokba való integrálásáról van szó, hanem a társadalomtudományi akadémiai intézetekre is alkalmazható ez a szerveződés. Az MTA Regionális Kutatások Központja több mint húsz éve ilyen modellben működik. A pécsi központú RKK (az MTA egyetlen nem budapesti székhelyű társadalomtudományi intézete) az ország kilenc városában, négy intézetbe szerveződve működik, minimális állandó kutatói létszámmal, ám jelentős számú, egy-egy projektre szerződött résztvevővel; a kilenc kutatóhely pénz-

ügyeit és személyzeti ügyeit egyetlen kicsiny csoport intézi Pécsen. Nem kevés értetlenséggel kellett – amúgy eredményesen – megbirkózunk: a jövő szervezeti formáit megjelenésükkor gyakran tekintik devianciának.

A titkárság új feladatai

Az intézethálózat módosulása az MTA titkárság intézetekkel kapcsolatos feladatait is újra kell fogalmazza. E két megújulásnak párhuzamosan kell folynia. A titkárság jelenleg az intézetek felett tárcafelügyeletet gyakorol; ez csak feladatának kisebb (bár szükséges) része lehet. A titkárságnak többféle szolgáltató szerepet is kellene vállalnia az intézetek sikeresebb s hatékonyabb működése érdekében (jelenleg is van ilyen szerepe, például a nemzetközi kapcsolatok szervezésében, a pénzügyi szolgáltatásokban). Új és hasznos szolgáltatás lehetne például a pályázatfigyelés, a pályázattírási továbbképzés intézeti vezetői részére, a közbeszerzési eljárásokban való közreműködés (nem kellene mindegyik intézetnek egyenként közbeszerzési eljárás keretében beszereznie szakkönyveit) stb. – az intézeti igazgatók bizonyára számos gyakorlati ötlettel szolgálnának.

Nem ritka a pénz- és munkaerőhiánnyal küszködő intézetek panasza, hogy a titkárság apparátusa túlzottan nagy és költséges. Lehet, hogy nagy, lehet hogy elégtelen méretű. Ez akkor állapítható meg, ha megújuló akadémiánk feladatai – s ezek megoldásában a titkárság feladatai – tisztázottak lesznek. Az

valószínű, hogy a titkárság működése több szempontból diszfunkcionális, belső szervezete gyakran ellentmondásos – megszűnt funkcióknak megmaradtak egységei, s olyan feladatokkal is terheli az MTA vezetése, melyek nem lennének feladatai: nem feladata a stratégiai tervek megfogalmazása vagy a kutatási prioritások kijelölése az intézetek számára.

E rövid írás csak néhány problémát villant fel. Magam – több évtized hazai s nemzetközi intézetirányítási gyakorlat után – már jó ideje visszavonultam a napi irányítástól, nem kockáztatnám meg, hogy kellő tájékozottság nélkül, alkalmazandó eljárásokat ajánljak. Azt viszont erősen szorgalmazom, hogy akadémiánk fogalmazza meg hosszú távú tudománypolitikájának elveit, s erre alapozva mind szerkezetében, mind kutató-intézményi hálózatának átalakításában, mind a titkársági feladatok újrafogalmazásában alkalmazkodjon korunk társadalmának megváltozott feltételeihez. A korábbi Struktúra Bizottság sok értékes anyagot, javaslatot készített elő; folytassuk munkáját, haladjunk következetesen a magunk által megfogalmazott célok felé, ne legyünk kiszolgáltatva a gyakran változó, gyakran ellentmondásos külső körülményeknek. Örömlénk, ha e pár gondolat kutató társaimat hozzászólásra ösztönöznék.

Kulcsszavak: *hosszú távú stratégia, szervezeti alkalmazkodás, tudás-előállítás és hasznosság*

IRODALOM

Enyedi György (2001): A társadalomtudományok százada. Magyar Tudomány. 46, 2, 170–174.

Enyedi György (2004): A bölcsészeti és a társadalomtudományok a Magyar Tudományos Akadémián. Magyar Tudomány. 49, 12. 1382–1386.

NÉHÁNY GONDOLAT ÉS JAVASLAT

a *Hogyan válasszunk akademikust?* című, az MTA elnöksége által közzétett ajánlásokhoz

Vértés Attila

az MTA rendes tagja, MTA–ELTE Nukleáris Szerkezetvizsgáló Kutatócsoport
vertesa@ludens.elte.hu

Az MTA életében háromévenként megismétlődő tagválasztás az akademikuskok számára nehéz időszak, amely munkát ad léleknek, szellemnek egyaránt.

Ennek a periodikusan visszatérő feladatnak a megkönnyítését és egyben eredményességének növelését célozzák azok az ajánlások, amelyeket az MTA elnökségének megbízásából, 2005 folyamán, egy *ad hoc* bizottság dolgozott ki Maróth Miklós akadémikus vezetésével. Ezen javaslatok követése elősegítené, hogy a legeredményesebb munkát végző doktoraink váljanak az MTA levelező, majd rendes tagjaivá.

Ennek az anyagnak az „A” pontja azt sugallja, hogy a választás során a tudománymetria módszereit is célszerű felhasználni. Ebből kiindulva, szeretnék a természet- és műszaki tudományokkal foglalkozó osztályok számára egy olyan választási forgatókönyv-variációt felvetni, megfontolásra ajánlani, amely követi ezen osztályok eddigi tradícióit, de figyelembe veszi a bizottság ajánlását is.

A tudománymetria különböző paramétereinek alkalmazása, természetesen, a kiválasztás objektivitását növelné (Nalimov et al., 1980; Cronin, 1984; Cronin et al., 2000). De az is magától értetődik (tradícióinkból és szabályainkból következik), hogy új levelező tagokat csak akademikuskok választhatnak, titkos szavazással.

Jelen javaslat szerint az új levelező tagok megválasztása három lépésben történhetne.

1.) A korábbi szokásoknak megfelelően, az osztályok tagjai és a bizottságok javasolnának neveket, akiket alkalmasnak tartanak a levelező tagságra. (Talán elég lenne, ha az akademikuskok és a bizottságok is csak két-két nevet javasolhatnának.)

2.) Az így összeállt listából kellene kiválasztani egy pontrendszer segítségével az osztályonként legtöbb pontot elért tíz MTA doktort, és ők alkotnák azt a bázist, akikre az akademikuskok adhatnák végleges ajánlásukat, és akiknek életrajza megjelenne a *Magyar Tudomány*-ban.

Vitaindítónak javasolok egy pontrendszer-variációt. (Amit aztán az osztályok, figyelembe véve specialitásaikat, magukhoz igazíthatnának, módosíthatnának.) Ez szerint az elérhető összes pont három tétel, A+B+C összege lenne:

$$A = \frac{\text{a jelölt dolgozatainak összes idegen idézete}}{100}$$

$$B = \frac{\text{a jelölt cikkeire kapott impakt faktorok összege}}{10}$$

$$C = \text{a jelölt módosított Hirsch-féle H indexe (H')}$$

A H index alkalmazását Jorge E. Hirsch a San Diego-i University of California fizika-professzora javasolta (Hirsch, 2005; Bencze,

2006; Braun et al., 2005). Ennek definíciója: a H index jellemzi annak a kutatónak a tevékenységét, akinek H darab olyan publikációja van, amelynek mindegyikére legalább H darab idézetet kapott. Hirsch javaslatában az önidézetek is szerepelnek. A hazai tradíciókat figyelembe véve, azt javasolom, hogy mi egy módosított H indexet (H') használjunk, amely csak az idegen idézeteket veszi figyelembe.

Úgy vélem, hogy a fenti három paraméter együttes alkalmazása a kutatási munka eredményességét sokoldalúan tudja megjelölni. Másrészt az **A**, **B** és **C** értékek összemérhetők lennének. Az említett tudományterületeken ezek várható értéke 25 ± 10 . Az **A**, **B** és **C** jellemzők kiszámításához az MTA Köztisztviselői Publikációs Adattárában (KPA) lévő adatokat lehetne felhasználni.

Ha a kisebb hatékonyságú tudományterületeken (például a kémiai osztály esetében a műszaki kémia területén) dolgozó kollégák nem tudnának bekerülni a legjobb tízes mezőnybe, akkor a létszámot bővíteni lehetne tizenkettőre vagy tizenötöre. (Ezzel el lehetne kerülni a tudományterületek szerinti külön csoportok létrehozását.)

3.) Amikor a választási folyamat során az akadémikusok titkosan szavaznak, akkor egy tíz-tizenöt főből álló mezőnyből kell, várhatóan,

két-három kollégát kiválasztani, és ez az arány lehetővé teszi, hogy a választók, ebben a fázisban, felhasználják a *peer review* (Braun et al., 1993) és az idézetek kontextusanálízisének módszerét is, valamint a tudásmetriai paramétereken túl, minden más szempontot is figyelembe vehessenek. (Személyes tulajdonságok, tudományterületek közötti különbségek, hiányterületek, a tudományos közéletben végzett munka stb.)

Remélem, hogy a javasolt technika úgy használná fel a tudásmetria lehetőségeit, hogy nem csorbítaná az akadémikusok választási szabadságát, de növelné annak valószínűségét, hogy a legeredményesebb munkát végző doktorok legyenek az MTA új levelező tagjai.

A tudásmetria módszereivel létrehozott keret nagy segítséget (lelki tehermentesítést) is jelenthetne a választóknak, hiszen a keret tagjai már megmérték és a köztük lévő „tudásmetriai” különbségeket jogosan kompenzálhatják, túlkompensálhatják a pontszámokkal nem mérhető tulajdonságok.

Kulcsszavak: *akadémikusválasztás, tudásmetria, pontrendszer, idegen idézet, impakt faktor, H index, önidézet, per review, kontextusanálízis*

IRODALOM

- Bencze Gyula (2006): H-Index: Egy új javaslat az egyéni tudományos teljesítmény értékelésére, *Magyar Tudomány*, **1**, 88.
- Braun Tibor – Glänzel, W. – Schubert, A (2005): A Hirsch-type Index for Journals, *The Scientist (USA)*, **19**, 8.
- Braun Tibor – Schubert András (1993): *Szakértői bírálat (peer review) a tudományos kutatásban*. MTA Könyvtár, Budapest
- Cronin, Blaise (1984): *The Citation Process*. Taylor Graham, London

- Cronin, Blaise – Atkins, Helen Barsky (eds.) (2000): *The Web of Knowledge*, Information Today Inc., Medford, New Jersey
- Hirsch, Jorge E. (2005): An Index to Quantify an Individual's Scientific Output. <http://arxiv.org/abs/physics/0508025>
- KPA, <http://www.mtakoztest.hu/kpa.htm>
- Nalimov, Vaszilij Vasziljevics – Mulcsenko, Zinaida Makszimovna (1980): *Tudásmetria*. Akadémiai, Budapest

Tudós fórum

TUDOMÁNPOLITIKAI FORDULAT BRÜSSZELBEN

avagy

AZ EURÓPAI UNIÓ

**MÁR AZ ALAPKUTATÁSOKAT IS TÁMOGAT-
JA**

Jéki László

Tudománypolitikai fordulat zajlott le Brüsszelben, mondta örömmel Kroó Norbert akadémikus, amikor az uniós tudománypolitika fejleményeiről kérdeztem. Korábban, az 1-6. Kutatás-fejlesztési Keretprogram idején a versenyképesség növelése volt a fő cél. Egyre többet költöttek a programokra, az USA-hoz viszonyított lemaradás mégis nőtt. Mind többben ismerték fel, hogy valami nincs rendben, végül sikerült komoly áttörést elérni. Az Európai Unió vezető szervei, testületei kimondták, elismerték az alapkutatások fontosságát. Kroó Norbert, a kutatási főbiztos tanácsadó testülete (EURAB) és a Federico Mayor vezette szűk körű szakértő testület tagjaként aktív részese volt az alapkutatások elismertetéséért folytatott többéves kitartó küzdelemnek, joggal érzi magáénak is a sikert.

Az Európai Unió 7. Keretprogramjában helyet kapott egy *Ideas* (ideák, ötletek) nevű, az alapkutatások támogatását célzó program. Ilyen korábban nem volt. Az alapkutatások súlya a keretprogram tematikus és spe-

ciális (kooperatív kutatások, Marie Curie-ösztöndíj, kutatási infrastruktúra) programjaiban is nagyobb lesz. Az Ideas pénzügyi lehetőségei az uniós költségvetés véglegesítése során idén őszre alakulnak ki. Az Európai Bizottság és az Európai Parlament eredetileg évi 1,5 Mrd eurót javasolt, a Miniszterek Tanácsa ennél kevesebbet, 1,2 milliárdot fogadott el. Az Ideas program irányítására hozzák létre az Európai Kutatási Tanácsot (European Research Council – ERC), amely nevével ellentétben nem bizottság, hanem egy szakmai testület felügyelete alatt álló végrehajtó ügynökség.

Az ERC gondolatának születéséről, az első eszmecserékről a *Magyar Tudomány* 2003/5 számában adtunk hírt. Érdemes a szervezet lépésről lépésre történő felépítésének folyamatát megismerni, Kroó akadémikus aktív résztvevőként ezt is jól ismeri. A kutatási főbiztos egy ötfős testületet kért fel arra, hogy tegyenek javaslatot az ERC Tudományos Tanácsának (Scientific Council)

tagjaira. A Chris Patten korábbi EU-főbiztos, most oxfordi rektor vezette kis testület az európai nemzetközi tudományos testületektől kért személyi javaslatokat. Nyolcszáz név gyűlt össze. Azt már korábban eldöntötték, hogy a Tudományos Tanács ne legyen huszonöt tagú, ne legyen minden országnak automatikus képviselője. A tagok kiválasztásánál a tudományos és tudománypolitikusi eredményességet, ismertséget mérlegelték, természetesen igyekeztek földrajzi és diszciplináris egyensúlyt is teremteni. A tavaly ősszel négy évre felkért huszonkét tag (közülük öt hölgy) tizenhét országot képvisel. Az egyik tanács tag uniós kívüli (svájci), két-két angol, német, francia, olasz és spanyol tagja van a tanácsnak, köztük több Nobel-díjas. Végül kilenc EU-tagország nincs képviselve a tanácsban, de a tagok nem országukat, országuk valamilyen szervezetét, hanem saját nézeteiket képviselik. A Tudományos Tanács tagja lett Kroó Norbert, ideiglenes elnökként ő vezette a tanács első, nagyon sok kérdést eldöntő üléseit. Így meghatározó befolyást gyakorolhatott az események alakulására.

A Tudományos Tanács később elnököt és két alelnököt választott, ők készítik elő az üléseket és képviselik a tanács döntéseit. A Tanácson belül nem alakítanak szűkebb testületet, a huszonkét tagú plénum hozza meg a döntéseket. A Tudományos Tanács alkalmaz egy főtitkárt, az állásra pályázatot írtak ki. Magának a végrehajtó ügynökségnek a szervezéséhez csak a végleges pénzügyi keret ismeretében látnak hozzá, de addig alaposan előkészítenek mindent. Az ügynökség az Európai Bizottsághoz tartozik, élén igazgató áll majd. Az ügynökséget valóban végrehajtónak szánják, a szakmai döntéseket a Tudományos Tanács hozza meg. Az ügynökség létszámát a Bizottságban hatszáz főre tervezték, a TT sokkal kisebb bürokráciát szeretne. Emellett szól az elfogadott alapelv: a pályáztatásnál a bizalomra építenek, el akarják kerülni a máshol gyakori túlbiztosítást.

A Tudományos Tanács elsősorban a nagy kockázatú és az interdiszciplináris pályázatok támogatására törekszik. Össze akarják hangolni a munkát a másik három speciális program tevékenységével is. Az első pályázatot ez év végén írják ki, jövő tavaszi beadási határidővel fiatal kutatók számára. A pályázó munkáját a pályázat lezárulása előtt egy évvel ellenőrzik először. Az elbírálás egyetlen szempontja a szakmai kiválóság. A keretet nem osztják fel előre a három terület (élő és élettelen természettudományok, társadalomtudományok) között. A Tudományos Tanács tagjai is részt vesznek majd a szakmai zsűri munkájában, elnöknek más szakma képviselőjét kéri fel, fizikapályázatokhoz például biológust.

Továbbra is működik a kutatási főbiztos tanácsadó testülete, az EURAB (European Research Advisory Board), amelynek Kroó Norbert megalakítása óta, mára második ciklusban tagja. (Pillanatnyilag ő az egyetlen, aki egyidejűleg tagja az EURAB-nak és az ERC Tudományos Tanácsának.) Ebben a testületben húsz tag képviseli a tudományt, húsz fő az ipari szférát és öt főt a kutatási főbiztos küld a testületbe. A mostani, második ciklusban az ipari szféra képviselői között is van már magyar, Fodor István személyében. Rendszerint munkacsoportokban dolgoznak. Itt született meg az a javaslat, amelyért Kroó Norbert rengeteget lobbizott: az uniós strukturális alapjaiból a kutatási infrastruktúrát is lehessen fejleszteni. A Bizottság egyetértett a javaslattal, most a parlament előtt van a kérdés. Ez a finanszírozási lehetőség segíthet az új tagországok hátrányának leküzdésében.

Az európai tudománypolitika kialakításában más szervezetek véleményfomálóként vesznek részt. Ilyen a kétezer tagú Európai Tudományos Akadémia, ahol Kroó akadémikus az egyik tudományos osztály elnöke és az European Science Foundation (ESF), ennek munkájában Magyarország képviselőjeként vesz részt. (Saját példáján is látja, hogy a különböző európai szervezetekben nagyjából

ugyanaz a véleményformáló kör jelenik meg.) Az ESF-nek kutatást finanszírozó szervezetek, így hazánkban az MTA és az OTKA a tagjai. Az ESF az előretekinés, a jövőbeni fejlődés feltárása, tudományos konferenciák szervezése az erőssége, segíti tagszervezeteinek együttműködését. A kutatás-fejlesztést továbbra is túlnyomóan nemzeti forrásokból finanszírozzák, hiszen az Európai Unió forrásai mindössze 5%-ot tesznek ki a nemzeti források 95%-a mellett. A véleményformálásban aktívan részt vesz az európai tudományos akadémiák szövetsége és a tudományos egyesületek európai emyőszervezetei is.

Továbbra is él az Európai Kutatási Térség (European Research Area – ERA) gondolata. Mind fontosabbá válik a fragmentálódott kutatások összehangolása, miközben még az infrastruktúra fejlesztését sem sikerült koordinálni. Fontos cél az ösztöndíjrendszerek összehangolása, a kutatói munkahelyek megnyitása, a mobilitás elősegítése. Talán a kutatásban haladhat Európa leginkább egy föderális rendszer felé, fejezte be az európai tudománypolitikáról adott elemzését Kroó Norbert akadémikus.

Kulcsszavak: *alapkutatás, Európai Unió*



Megemlékezés

Klement Zoltán akadémikus, kutatóprofesszor 2005. október 19-én váratlanul elhunyt. A Növényvédelmi Kutatóintézet munkatársa, később vezető kutatója, a bakteriológiai kutatás hazai megalapítója 1949 óta dolgozott ebben az intézetben. Érdekes és ritka módon végig ugyanabban az épületben, ugyanabban a szobában, illetve laboratóriumban tevékenykedett több mint fél évszázadon át.

Klement Zoltán viszonylag szerényen élő értelmiségi családból származott, apja ipariskolai rajztanár volt. Szüleivel és két nővérével harmonikus közösségben, szeretetben élt. Házasságából egy leánya született. Első feleségének halála után második feleségével kötött házassága nyolc boldog évig tartott.

Klement akadémikus mint fiatal kutató kitűnt lelkes eredetiségével, kitartó szorgalmával. Azt, hogy közösségben (csoportban) kell kutatómunkát végezni, ő maga mindig hangsúlyozta. Rátermett laboratóriumi készségét hamarosan kamatoztatta mind az elméleti, mind a gyakorlati növényvédelmi törekvésekben. Már korán felkeltette figyelmét az a nehézség, amellyel a növénypatológusoknak szembe kell nézniük: nevezetesen az, hogy egy beteg növényből hogyan lehet elkülöníteni a kórokozó baktériumokat



KLEMENT ZOLTÁN
1926–2005

a mindig jelen lévő szaprofitonoktól, amely utóbbiaknak semmi köztük a kórképhez. A megoldásra hamarosan rájött: az igazi kórokozó *Pseudomonas* baktériumok, ha nagy egyedszámban vannak jelen a szövetekben, mindig összefüggő elhalásokat idéznek elő a számukra nem megfertőzhető, azaz „nem-gazda” növényben, de a szaprofitonok nem. A keregett és feltételezett patogén baktériumok a „nem-gazda” növényben mindig előidézték ezt az elhalást okozó reakciót, s ebből világossá vált,

hogy az izolált baktériumokat kórokozóknak lehet tekinteni, és valószínűleg részük van a betegség előidézésében. Klement Zoltán kidolgozott egy injekciósos infiltrálási technikát, amellyel nagy egyedszámban vitt be patogén és szaprofiton baktériumokat a növény sejtközötti járataiba. Ha a baktérium patogén volt, és nem a gazdanövényt fertőzte, jól regisztrálható, összefüggő szöveti nekروزisok keletkeztek. Ilyen tüneteket a szaprofiton baktériumok egyáltalán nem tudtak előidézeni. A nekروزist okozó reakció emlékeztetett a gomba- és vírusfertőzések-nél már jól ismert hiperszenzitív reakcióra (HR). Klement Zoltán és munkatársai ennek a reakciónak a részleteit is elemezték, és tisztázták mind a baktérium, mind a növény

szerepét a HR létrejöttében. Kiderült, hogy igen sok baktériummal szemben ellenálló növény ezt a HR-t adja válaszképpen, csak természetes fertőzések esetében nincs összefüggő nekrozis a növényi szövetekben, és olykor az elhalás egy-két sejtre terjed ki, amely szabad szemmel nem mindig látható. Ezt a szöveti infiltrálási technikát sok bakteriológus átvette. Legújabban a molekuláris biológusok előszeretettel foglalkoznak a növényi baktériumos HR-rel, mert a rezisztens növény ellenállóságának mértékét az ellenálló növényben észlelt baktériumszámcsökkenés meghatározásával könnyen lehet kvantitatíve jellemezni, és ez a leggyakoribb növényi rezisztenciaforma baktériumfertőzésekkel szemben.

Klement Zoltán később nagy odaadással foglalkozott egy „hungarikummal” is, nevezetesen a kajszi gutaütés betegségével, amelynek kóroktana még nem volt tisztázva. Munkatársaival együtt megállapította, hogy a kórkép kialakulásához egy baktérium vagy egy nekrotróf gomba vagy mindkettő fertőzése szükséges. A fertőzést nagymértékben elősegítik a növényt ért fagystresszek, amelynek régebben pusztán megfigyelések alapján kizárólagos szerepet tulajdonítottak a kertészet szakemberei. A legutóbbi néhány évben érdeklődése megint egy fontos alap-kutatási téma felé fordult: a nem-specifikus, HR-t nem adó, általános (alap-) rezisztencia felé, amelyben már molekuláris technikát is alkalmazott, főleg munkatársai közreműködésével. Ebben a témában lelkesen dolgozott azon, hogy egy tudományos iskola alakuljon ki, és ennek tagjai folytassák majd a bakteriológiai irányú kutatásokat a Növényvédelmi Kutatóintézetben. Ezt a szándékát

ismételten kifejezte, és bízott a vele dolgozó fiatal munkatársaiban.

Az oktatásból is kivette részét, hiszen számos agrárjellegű hazai egyetemen oktatott graduális és posztgraduális szinten. Az egyetemi akkreditációban is fontos szerepet kapott és vállalt.

Klement Zoltán élénk nemzetközi kapcsolatokat tartott fenn számos fontos laboratóriummal, amelyek a növényi betegségrezisztenciával foglalkoztak. Közel százötven tudományos dolgozata és könyvei, valamint nemzetközi szereplése révén a növénypatológiai kutató közösségnek ismert személyiségévé vált.

Élete második felében sok tudományos elismerésben volt része. Három hazai agráregyetem díszdoktori (honoris causa) címet adományozott neki, és elnyerte az Akadémiai Díjat, valamint a Széchenyi-díjat. Laboratóriumi munkájában kitűnt eredetiségével és célra irányított kitartó szervezőkészségével. Munkatársaival jó hangulatot igyekezett mindig kialakítani. Egész életében sikeresen elkerülte a személyes konfliktusokat, holott fiatal korában több méltánytalanság érte. Nagyon szerette az életet, és tudatosan élvezte a jólét vagy siker pillanatait. Szívesen festett, és a művészetek, de a természet szépségei iránt is őszintén tudott lelkesedni.

A Növényvédelmi Kutatóintézetben kétségtelen űrt hagyott maga után. Munkatársai és barátai szomorúan veszik tudomásul az elkerülhetetlen emberi sorsot, a testi halált. Mindannyian, akik ismertük, megőrizzük emlékét és követjük példamutató tudományos aktivitását.

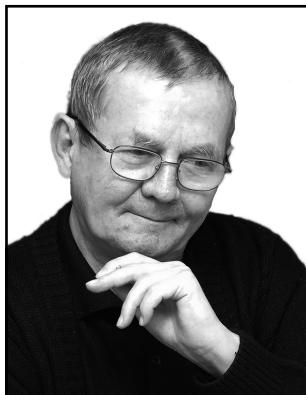
Kőműves Tamás
az agrártudományok doktora

1945. február 23-án született Csongrádon. Középiskoláit a pannonhalmi bencés gimnáziumban végezte, az ELTE magyar-francia szakán szerzett diplomát.

1975-ben került az Akadémiai Kiadóhoz, ahol felelős szerkesztőként nagyszámú irodalmi, nyelvészeti, történelmi és művészettörténeti kiadványt gondozott. Részt vett a kiadó minden jelentősebb sorozata, mint például *Bibliotheca Hungarica Antiqua*, *Kőrösi Csoma kiskönyvtár*, *Modern filológiai füzetek*, *Irodalomelméleti tanulmányok*, *Humanizmus és reformáció*, *Irodalomtörténeti füzetek*, *Nyelvtudományi értekezések*, *Művészettörténeti füzetek* kötetinek a szerkesztésében.

A kézikönyvek közül a Marosi Emő által szerkesztett *Magyarországi művészet 1300-1470 körül* (1987) és a háromkötetes *Erdély története* (1986) őrzik igényes szerkesztői munkáját. A 2005-ben megjelenő *Akadémiai kézikönyvek* sorozat első kötete, a *Világirodalom* szintén az ő gondozásában készült.

2000-ig a magyar nyelvű folyóiratok kiadását is irányította. Munkatársként mindvégig jelen volt az MTA Irodalomtudományi Intézetének Textológiai Bizottságában. Tagja volt a Szótári Munkabizottságnak, valamint



KORMÁNYOS JÓZSEF
(1945–2006)

a Könyv- és Folyóiratkiadó Bizottságnak.

Az ő nevéhez fűződik számos magyar író, költő műveinek kritikai kiadása. Francia nyelvtudása révén Köpeczi Béla állandó munkatársa volt a *II. Rákóczi Ferenc művei* című többkötetes mű szerkesztésében. Szerkesztőként bábáskodott Kosáry Domokos *Művelődés a XVIII. századi Magyarországon* című monográfiájának megszületésénél.

Az ELTE francia tanszékén középkori irodalomtörténetet oktatott. A témában

kutatásokat folytatott, tanulmányai jelentek meg. Fordításai közül a legjelentősebb Roland Mortier: *Az európai felvilágosodás fényei és árnyai*. Részt vett a *Renaissance* kutatócsoport munkájában is.

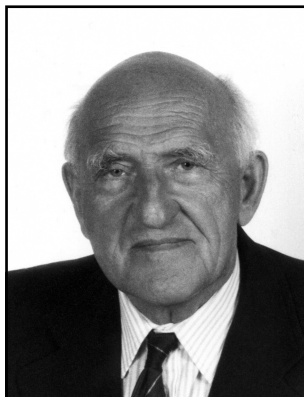
1990-től főszerkesztőként szinte valamennyi akadémiai kiadvány megjelenését ő irányította. Idő előtti távozásával nemcsak egy hagyománytisztező, kiváló szerkesztőt veszítettünk el, hanem egy olyan munkatársat is, akinek kollegialitása, tisztessége és segítőkészsége példaértékű volt. Emlékét az Akadémiai Kiadó munkatársai és az általa szerkesztett tudományos kötetek sora is őrzi.

Bucsi Szabó Zsolt

az Akadémiai Kiadó igazgatója

Meghalt a Könyvtáros – ezzel a fájdalommal kezdtem temetési beszédemet és ezzel a gondolattal siratták az egybegyűltek Rózsa Györgyöt, aki közel négy évtizeden keresztül volt az Akadémia egyik legnagyobb és legnagyobb hagyományú kincsének, a könyvtárnak őre és megújítója, egyben az utolsó akadémiai megbízású főkönyvtárosa, akinek helyét immár egy évtizede nem tudta a magyar könyvtártudomány betölteni.

Ahhoz a tradícióhoz tartozott, ami a Könyvtárost az európai kultúra egyik kulcstartójának emelte, a kulcs az őrzésen túl az értő nyitást jelentette számára az őrzött tudományhoz vezetőként és a tudomány és a könyvtár haladásához úttörőként. Nemzetközi elismertsége alapján volt a hazai akadémiai megbízását megszakítva az Egyesült Nemzetek genfi könyvtárának igazgatója, és e tapasztalatokat is kamatoztatva tervezte és vezette kitűnő, nagyra becsült munkatársaival könyvtárunk új épületében az információs társadalom sokarcú, sokforrású és sokfelé ágazó, meggazdagodó könyvtárát. Egyik elsőként ismerte fel az információs forradalomban a könyvtárnak a lényegi azonosságát és funkcionális másságát, ezt igyekezett erősíteni és tanítani írásaiban,



RÓZSA GYÖRGY
(1922–2006)

könyveiben, akadémiai doktori értekezésében, több mint négyszáz publikációjában, de leginkább személyisége és tudása kisugárzásában, aminek védő és erősítő emyője alatt dolgoztak olyan munkatársai, akik maguk is nagyban hozzájárultak kultúrkincsünk gazdagításához.

A Könyvtáros sokarcúságát mutatta, hogy – parafrázálva egyik szép könyvének címét – nemcsak a bal kezét tartotta az amatőrök Ingres hegedűjén, hanem író jobbójával a hazai társadalom és a világ szegény felének

problémáit is képes volt beleérző erővel megjeleníteni.

Amikor egy gazdag élet befejezése után Rózsa Györgyre emlékezünk, méltóan és az ő kívánságának szellemében is kell felelősen gondolkodnunk könyvtárunk jövőjéről, az utódról és utódokról, a tudomány folytonosan gazdagodva megújuló forrásáról, egy olyan világban, amely a könyv halálának hamis, a valóság által mára ezerszer megcáfolt jóslata után versenyez a tudományos könyvkiadásban és terjesztésben, hatalmas, újonnan felszerelt könyvtáraknak mint tudományos központoknak az építésében.

Vámos Tibor
akadémikus

Kitekintés

NANOTOXIKOLÓGIA – TÖBB KUTATÁST!

Amerikai kormányszakértők, a tudományos élet és az ipar képviselői, környezetvédők lépnek fel ritkán látott egységben a nanotechnológia esetleges káros hatásait tisztázó kutatások erőteljes növelése mellett. Hasonlóan foglalt állást nemrég a brit Royal Society és a Japán Tudományos Tanács. Attól tartanak, hogy ellenkező esetben ez a terület is olyan fogyasztói ellenállásba ütközhet, mint a genetikailag módosított élelmiszerek bevezetése. Hatalmas összegek forognak kockán. Az US Science Foundation előrejelzése szerint 2015-ben a nanotechnológia egybillió dolláros hatással lesz a világgazdaságra, a foglalkoztatottak száma elérheti a kétmilliót. Napjainkban kb. évi kilencmilliárd dollárt fordítanak nanotechnológiai kutatás-fejlesztésre, ennek egyharmadát az USA-ban. Ezen belül a szövetségi költségvetés ráfordításai meghaladják az évi egymilliárd dollárt. A nanorészecskék emberi egészségre és környezetre gyakorolt hatásának tanulmányozására azonban csak 39 milliót költenek. Az EU a második, évi 7,5 millió dolláros ráfordítással. A képviselőház tudományos bizottságának meghallgatásán a szakértők évi 100-200 millió dollárt kértek a nanotechnológia sejtekre, élő szervezetekre gyakorolt esetleges káros hatásainak a tisztázására. Ipari és környezetvédelmi vezetők szerint az összes kutatási ráfordítás 10 %-át kellene a hatások felmérésére fordítani. A nanokockázatok elemzését összehangolt nemzetközi programok keretében kellene végezni, közösen kellene meghatározni a prioritásokat.

A Wilson Központ öt ország (USA, Egyesült Királyság, Kanada, Németország, Tajvan) háromszázötven környezetegészségügyi és biztonsági tanulmányára alapozva adatbázist épített ki. Tapasztalataik szerint a legkevesebb információ a nanotechnológiai munkahelyek biztonságára vonatkozóan gyűlt össze. Az Egyesült Államokban huszonnégy szövetségi ügynökség, kormány szerv munkacsoportja dolgozik egy kutatási prioritási lista összeállításán. Az OECD-tagországok állandó munkacsoportot hoznak létre a nanotoxikológiai kutatási prioritások kialakítására. A jó irányba tett lépések ellenére sokan továbbra is aggódnak, attól tartanak, hogy a nanotechnológiák viharos gyorsasággal jelennek meg a mindennapokban, mielőtt mód lenne az emberre és a környezetre gyakorolt hatások tisztázására.

Service, Robert F.: Calls Rise for More Research on Toxicology of Nanomaterials. Science. 9 December 2005. **310**, 1609.

J. L.

A PROTON SPINJÉNEK EREDETE

A spin a mikrorészecskék saját impulzusnyomatéka (perdülete), nevével ellentétben nem feleltethető meg a részecskék makroszkopikus értelemben vett tengely körüli forgó mozgásának. A protonról már hetven éve tudjuk, hogy feles spinű részecske, de ma sem tudjuk pontosan, spinje honnan származik. A proton összetett részecske, három kvarkból áll, a kvarkok között gluonok közvetítik a kölcsönhatást. A kvarkok is feles spinűek, kézenfekvő volt tehát a feltevés,

hogya a kvarkok úgy álltak be egymáshoz képest, úgy polarizálódtak, hogy spinjeik kiadják a proton spinjét. Az 1980-as években végzett kísérletek ezt cáfolták, mindössze 20 %-ra tették a kvarkok hozzájárulását a proton spinjéhez. Három lehetséges magyarázat körvonalazódott: a polarizálódott gluonoktól származik a hiányzó 80 %, a spin a kvarkok és gluonok egymás körüli mozgásából ered, a gluonok polarizáltak, de kavargó mozgásuk ezt részben lerontja. Amerikai és japán kutatók az amerikai Brookhaven Nemzeti Laboratóriumban végzett kísérleteik alapján azt állítják, hogy a három lehetőség közül az egyiket ki lehet zárni: nincs olyan nagymértékű gluonpolarizáció, amely elfedné a kvarkok polarizációját. Arra továbbra sincs bizonyíték, hogy a gluonok adnák a proton spinhez hiányzó járulékot. Időközben a CERN-ben egy polarizált müonokkal végzett kísérlet módosította a korábbi eredményt, maximum 10 %-ra teszik a kvarkok hozzájárulását a proton spinjéhez.

Cho, Adrian: Dueling Experiments Close In on Source of Proton's Spin. Science. 4 November 2005. **310**, 757.

J. L.

HŐELTÉRÍTÉS MÁGNESES TÉRREL?

Mágneses térrel oldalirányban kitérítették a melegebb helyről a hidegebb felé egyenesen áramló hőt. A különös jelenségnek van jól ismert klasszikus megfelelője, az 1879-ben felfedezett Hall-jelenség. Hasáb alakú vezetőben a hossz tengely mentén folyó áram és az arra merőleges mágneses tér létrehoz egy mindkettőre merőleges elektromos potenciálkülönbséget, a mágneses térben a Lorentz-erő téríti el a töltéseket. Francia kutatók terbium-gallium gránátot hűtöttek le 5 kelvinre, ezt az elektromosan nem vezető anyagot gyakran használják a

lézertoptikában. A kis rúd két vége között 1 kelvin hőmérsékletkülönbséget hoztak létre, majd erős, néhány tesla, a rúdra merőleges irányú mágneses teret kapcsoltak be. A rúd két szélé között kb. egy tízezred kelvin hőmérsékletkülönbség lépett fel, a mágneses tér tehát kissé eltérítette a hőáramlást az egyik irányba. Szigetelőben nem elektronok, hanem kvantált rezgések, fononok hordozzák a hőt. Mivel nincs töltésük, ezekre nem hathat a Lorentz-erő. Egyelőre csak egy bizonytalan alapokon nyugvó elméleti magyarázat született.

Adrian, Cho: Magnetic Fields Give Heat a Curious Sideways Shove. Science. 21 October 2005. **310**, 420.

Rikken, Geert et al.: Physical Review Letters. 7 October 2005.

J. L.

ÚJRA ITT A HIDEG FÚZIÓ

Négy év után újra a „hideg fúzió” sikeres megvalósításáról számoltak be azok az amerikai kutatók, akik 2002-ben folyadékban hanghullámmal keltett buborékokban vélték atommag-összeolvadásokat létrehozni (Kitekintés, *Magyar Tudomány*. 2003/1). Az eredményeket akkor másoknak nem sikerült megismételniük, ezért buborékként pukkant szét a „buborékfúzió” nevet viselő szenzáció. A *Nature* által megkérdozett szakértők a rangos *Physical Review Letters* hasábjain megjelenő közlemény alapján továbbra sem látják bizonyítottnak a fúzió létrejöttét, további pontosabb, részletesebb kísérleteket javasolnak.

Rusi Taleyarkhan az amerikai Purdue Egyetemen végezte újabb kísérleteit. Az alapelv nem változott, állítása szerint a folyadékban keltett buborékok összeroppanása során olvadnak össze a deutérium atommagok. A folyadék aceton és benzol keveréke volt, a molekulákban a hidrogénatomokat deu-

tériumra cserélték. Ezúttal nem sugározták be a folyadékot neutronokkal. Az elegyhez uránsót adtak, az urán radioaktív bomlásakor kilépő alfa-részecskék voltak azok a magok, amelyek elősegítették a buborékok kialakulását. Az urán spontán hasadásra is képes, ennek során természetesen neutronok is kilépnek. Taleyarkhan szerint az általa észlelt neutronok nem származhatnak az urán hasadásából, mert jóval nagyobb energiájúak azoknál.

A legnagyobb problémára egyelőre nincs magyarázat: a kísérlet időnként működik, időnként viszont nem. Az egyik, a hideg fúziós kísérletek elemzésével, kritikájával régóta foglalkozó szakértő szerint a kozmikus sugárzás és a levegő kölcsönhatásából erednek a neutronok, a kozmikus sugárzás intenzitása pedig természetesen ingadozik. Be kellene bizonyítani, hogy a neutronok valóban a buborékokból származnak, ehhez a jelenleginél jobb időfelbontású mérésekre lenne szükség. A fúzió bizonyítéka lehetne trícium kimutatása is, ehhez a trícium bomlása során kilépő elektronokat kellene észlelni. Ezt a mérést viszont reménytelenné teszi az urán bomlásából származó elektronok nagy száma. Többek szerint valóban elképzelhető, hogy egy összeroppanó buborékban megeremtolódhatnak a fúzió feltételei, de a mostani kísérletek ezt még nem bizonyították be.

Peplow, Mark: Desktop Fusion Is Back on the table. Nature News online, 10 January 2006. (<http://www.nature.com/news/2006/060109/full/060109-5.html>)

J. L.

ÚJABB ROSSZ HÍR A MARIHUÁNÁRÓL

A rendszeres marihuánafogyasztás növeli a hólyagrák kialakulásának kockázatát. Dr. Martha K. Terris és munkatársai (Medical College of Georgia, Augusta) 52, hólyagrákban

szervenvedő, 60 évnél fiatalabb férfi dohányzási szokásait hasonlította össze 104 hasonló korú, egészséges személy dohányzási szokásaival. A hólyagrákban szenvedők 88,5 %-a volt rendszeres marihuána-„fogyasztó”, míg a kontrollcsoport tagjainak csak 69,2 %-a. A betegek mennyiségben is többet szívtak: az ő számlájukra átlagosan 48 „joint év” írható, ami annyi marihuánás cigarettának felel meg, mintha 48 éven keresztül mindennap elszívtak volna egyet, vagy 24 éven át napi kettőt. Az egészségesek fogyasztása 28,5 joint évnél felelt meg.

Régóta ismert, hogy a „rendes” cigaretta is kockázati tényező a hólyagrák kialakulásának szempontjából, a kutatók azonban ebben a tanulmányban nem jutottak további információkhoz ezzel kapcsolatban, ugyanis mindkét csoport tagjainak több mint 90 %-a dohányos is volt.

Szerintük azonban a marihuánás cigaretta rákkeltő hatása erősebb, mert a felezési ideje ötszöröse a normál cigarettának (60, illetve 12 óra), ugyanakkor szűrő nélkül szívják. A kutatók azt is hozzáteszik, hogy a kábítószer csökkenti a hólyag összehúzó képességét, ami növeli a vizeletvisszatartást, így a marihuánás cigaretta anyagai hosszabb ideig tartózkodnak a hólyagban.

Azt már korábban is kimutatták, hogy a joint rendszeres szívása szerepet játszhat a rosszindulatú fej-nyaki, illetve a tüdődagánatok kialakulásában.

MedlinePlus, 2006. 02. 03.

Urology. 2006. január

G. J.

TÍFUSZ DÖNTÖTTE EL ATHÉN SORSÁT

Nem pestis vagy himlő pusztított a Kr. e. 430-as években lezajlott második peloponnészoszi háború során Athénban – állítják görög tudósok. Az endémia Etiópiából indult

el, majd pusztított Egyiptomban, Líbiában, végül Athénban kötött ki, és eldöntötte a Spártával vívott régóta folyó háborút. Athén lakosságának körülbelül 30 %-át megölte – Periklész is ekkor halt meg –, és a háború elvesztésével megindult az athéni birodalom hanyatlása.

Mostanáig, a történetíró Thuküdidész leírásai alapján azt valószínűsítették, hogy pestis vagy himlő (esetleg mindkettő) lehetett ez a járvány, de most felmerül a tífusz lehetősége is. Manolisz Papagrigorakis, az athéni egyetem professzora, munkatársaival, egy 1994-ben, Kerameikosz városban feltárt tömegsír leleteit vizsgálta meg. Az edények és a csontmaradványok vizsgálatával akkor megállapították, hogy a leletek a peloponnészoszi háború korából származnak, most pedig koponyákból kivett fogakon DNS-vizsgálatokat végeztek. A fogakból nyert DNS mintákban felfedezték a hastífusz kórokozó örökletes anyagának bizonyos részeit.

A szakembereket azonban egyelőre nem győzték meg, mert a járvány kialakulásának módja valamint hihetetlenül gyors terjedése, amelyekről a történetírók beszámol, nem jellemző a tífuszra.

<http://elsevier.com> 2006. január 23.

Scientific American Online. <http://sciam.com> 2006. január 25.

G.J.

EGY HORMON, ÉS AZ IDŐSKORI HALLÁSCSÖKKENÉS

A mellékvese egyik hormonjának mennyisége befolyásolja, hogy mennyire jó a hallás idősebb korban – állítják a New York-i Rochester Egyetem kutatói. Minél több aldosteron van a vérben, annál jobb a hallás, és minél kevesebb, annál rosszabb.

Az aldosteron egyrészt szabályozza a vese működését, másrészt az idegrendszer működésében kulcsszerepet játszó nátrium-

és káliumionok mennyiségét. A káliumszint ugyanakkor rendkívül fontos a belső fül érzékenysége szempontjából is, mert szükséges ahhoz, hogy a fül a hangokat az idegrendszer számára értelmezhető jelekké alakítsa át.

Robert D. Frisina és kollégái negyvenhét egészséges, 58-84 éves személynél végeztek el hallásvizsgálatokat, és mérték vérük aldosteronszintjét is. Megállapították, hogy a súlyos halláskárosodással küzdő személyek vérében feleannyi aldosteron van, mint a jól hallókéban. Ugyanakkor – hangsúlyozzák a kutatók, egyik résztvevő aldosteronszintje sem tekinthető orvosi értelemben kórosnak, ezért további kutatások szükségesek.

„A vér mérsékeltebb hormontartalma elvileg mind a belső fül, mind a megfelelő agyterület tevékenységének befolyásolásán keresztül ronthatja a hallást. Nem lehet azonban tudni – mondta egy Baltimore-ban februárban rendezett halláskonferencián Frisina – hogy a csökkent hormonszint a halláskárosodás oka vagy tünete-e.”

A konferencián további eredményeikről is beszámoltak. Olyan génmanipulált egereket hoztak létre, amelyekben rosszul működött a belső fül káliumcsatornáit szabályozó gén, és megállapították, hogy a hibás káliumtranszport igen fontos szerepet játszik a halláscsökkenésben. A kutatók eredményeik alapján azt is elképzelhetőnek tartják, hogy egyszer majd génterápiával lehet az időskori halláskárosodást helyreállítani.

Addig is a zaj és a hallásromlás okozó gyógyszerek elkerülését, illetve az egészséges táplálkozást, valamint a sok mozgást javasolják az idősödéssel járó halláskárosodás mérséklésére.

www.umc.rochester.edu/

a University of Rochester Medical Center honlapján jelent meg 2006. február 10-én

G.J.

Jéki László – Gimes Júlia

Könyvszemle

John Lukacs – A történelmi tudat avagy a múlt emlékezete

Hálás és hálátlan feladat is egyben egy „rég” könyv ismertetése. Hálás, mert a könyv és a szerző utóéletéről rengeteg információ áll a recenziens rendelkezésére, s hálátlan, mert ugyanezen információk sokszor már az olvasóközönség számára is nyilvánvalóak. Ugyan mi új mondható még el egy, a ’60-as évek végén íródott munkáról? Lehet-e egyáltalán bámi aktualitása egy ilyen könyvnek?

A magyar kiadó szerint feltétlenül, hiszen mintegy két évtizeddel az amerikai második kiadás megjelenése után nálunk is olvasható John Lukacs történelemről szóló – de nem történeti – munkája. Lukacs történelemkönyvei a rendszerváltás óta sorra jelentek meg magyar nyelven, méltán népszerűsítve a nem csak „hazánkban világhírű” magyar származású professzort. Úgy vélem, ez a munka nem pusztán a soron következő része a Lukacs-életművet magyarázó daraboknak. Sokkal inkább Lukacs egyik legfontosabb munkáját veszi kezébe az olvasó, ha bizalmat szavaz e könyvnek. Lukacs történészi hitvallása, módszertani alapvetései éppúgy részét képezik a tanulmánykötetnek, mint történelem- és tudományfilozófiai gondolatainak kifejtése. Utóbbiak szerepeltetését Lukacs számára az tette szükségsszerűvé, hogy azok fényében világítsa meg historiográfiájának lényegét. S már ezzel is – a módszertan módszertanával – messze előtte járt mindannak, amit a történeti és filozófiai gondolkodás a ’70-es, ’80-as években magáévá

tett. Nem véletlen tehát, hogy a könyv ’85-ös második kiadása legalább olyan aktuális volt, mint a mostani magyar kiadás. Lukacs könyve európai tudományfilozófus és tudász-sociológus körökben mindeközéig reflektálatlan volt, ezt a hiányt igyekszem pótolni a továbbiakban.

„A történelem olyan gondolkodásmód, amelynek nincs saját *metódusa*, *nyelvezete* (kiemelések tőlem – F. P.) vagy szakzsargonja, mivel mindennapi nyelven írják, beszélnek és *gondolkoznak róla*” (15.) – ezzel a felütéssel kezdi a szerző, előrevetítve a könyv egészének szemléletmódját. Lukacs ezzel több dolgot is mindjárt az elején tisztázni kíván. Először is nyomatékosítja, hogy magáról a „történelemről való gondolkodás” lesz a könyv témája, s ezzel a bátor húzással ismeretelméleti irányba tolja a történelem módszertanának kérdését. Ez igencsak merész vállalkozásnak tűnhetett egy olyan időszakban, amikor a leírt oldalak és lábjegyzetek száma volt az elsőleges fokmérője a történeti munkáknak. Lukacs ostromozza a pozitívista történetírást, rámutatva a „tudományos” történelem végére, a „törvényeken” alapuló történetfilozófiák tarthatatlanságára. Ugyanakkor leszögezi: a történetírásnak nincs is saját módszertana, teljesen hétköznapi nyelven íródik, s éppen ezért „bárki” művelheti. Elitizmus- és pozitívizmusellenessége kapcsán első látásra úgy tűnik, mintha a történész minőségi fokmérője mindössze annyi lenne: kinek mennyi tudása van egy adott időszakot illetően. Ugyanakkor már a problémafelvetés módja is azt tükrözi, s a későbbiekből is az derül ki, hogy ennél azért többről van szó.

Lukacs masszív tudományfilozófiába kezd annak érdekében, hogy megfelelő háttérrel biztosítson már-már feyerabendi „módszertanának”. Leszögezi, hogy az „eszmék önmagukban véve nem válnak el az emberektől, akik kiötlük, kifejezésre juttatják, képviselik, megtestesítik őket” (21.). Az emberek tudásával kapcsolatosan nemcsak az a fontos, hogy mit tudnak, hanem az is, hogyan jutnak ehhez a tudáshoz, és hogy miért éppen ezt vagy azt gondolják. „Bizonyos intézményesült eszmék képtelenségük dacára tartják magukat” (22.) – utal a szerző az amerikai és szovjet oktatás maradiságára. Ez a gondolata ugyanakkor jól példázza azt a bürokratikus rend és a hétköznapi gondolkodás közötti lépéshátrányt, amely áthidalhatatlanul jelen van a későújkorai liberális demokráciákban is. A statikus bürokrácia nem képes követni a társadalmi gondolkodás, a közgondolkodás vagy akár a tudományos és politikai gondolkodás dinamizmusát, esetleges és utólagos korrekciók segítségével mindig csak azok után kullog. Aligha kétséges, hogy Max Weber köszön vissza az írásból akkor, amikor a közép- és ókori arisztokráciát felváltó bürokrácia időszakáról beszél a szerző. Tudás és bürokrácia viszonyának újragondolása azonban újszerű, tudásszociológiailag még ma is kiaknázatlan terület, egyedül talán Zygmunt Bauman utóbbi időben megjelent írásai indulnak ebbe az irányba.

Lukacs tudással kapcsolatos gondolatai kifejtése közben olyan szerzőket említ, mint William James, R. G. Collingwood és Owen Barfield. Különösen utóbbit tekinti Lukacs szellemi atyjának. Barfield népszerűségét mutatja, hogy az USA-ban mind a mai napig konferenciákat szerveznek a barfieldiánusok számára. Barfield ugyan nem volt történész, de komoly figyelmet szentelt a gondolkodás történeti dimenziójának, melyet „egzisztenciális ráतालálásként” aposztrofált. A historicizmus (vagy németesen *Historismus*) év-

százados hagyománya időről időre új erőre kap. A 20. század története a historizmus és ahistorizmus küzdelmeként is leírható. Lukacs jelen munkájában világossá teszi, hogy nem kíván e vita részese lenni. „A fejlődés a racionalizmustól a historicizmuson át a historicitás felé halad” – írja (33.). A *historicitás* Lukacs által javasolt változatában feltehetőleg a szintén magyar Michael Polanyitól származó gondolatok (personal knowledge, participation) is ott vannak a háttérben. (Lukacs többször hangsúlyozza, hogy nem tartja fontosnak a gondolatai mögötti teljes irodalomjegyzékek felsorakoztatását – ezzel is érzékeltetve a szcientista történetírástól való távolságtartását.)

A történelem analógiájára a tudás tekintetében is változás érzékelhető: a hangsúly az objektív tudás felismeréséről a szubjektív tudáson át a *személyes és résztvevő tudásra* tevődött át. A tudás nem passzív befogadói tevékenység eredménye, hanem valódi, aktív cselekvés során jön létre, szorosabbá téve vélekedő (knower) és tudás (knowledge) kapcsolatát. A tudás korlátozottságának és kollektív jellegének hangsúlyozásával, a „haladás” fejlődéseméleti modelljének elvetésével Lukacs egyértelműen a modern történeti és tudásszociológiai gondolkodás előfutárának tekinthető. A tudásfogalom éppen annak korlátozottságát felismerve telik meg tartalommal – vallja a szerző. A tudás immár nem az örök érvényű igazságok kinyilatkoztatása, hanem személyes és korlátozott jelenség.

A történelem mint „szigorú tudománnyal” szembeni ellenvetéseit Lukacs a természettudományok tükrében fejt ki. A természettudományokat módszertanilag szigorúbb területeknek tekinti, hiszen – mint már utaltunk rá – a történetírástól elvitat mindenfajta általános metodológiai szabályszerűséget. Az oksági viszonyok a legkevésbé sem determináltak a történetírásban, nincsenek örök szabályok, nincs helye semmiféle történetfilozófiának.

Amíg a természettudomány a jellemzővel, a megismételhetővel, addig a történelem alapvetően az egyedi jelenségekkel foglalkozik. A történelemtől való gondolkodásban fontos szerep jut az emlékeknek, a visszaemlékezésnek, „mert a gondolkodásban mindig megtalálható valamilyen konstrukció; engem e konstrukció fejlődése érdekel” (44.) – írja meggyőződéssel Lukacs, bár e koncepció természetéről nem tudunk meg semmi közelebbit. A természettudomány és történelem módszertani viszonyát a predikció felől is megközelíthetjük: a természettudományok számára alapvető, hogy elméleteik segítségével kiszámítható módon írják le a valóságot, a történetírás ezzel szemben kiszámíthatatlan, univerzális elméletek hiányában nem mondhat semmit számunkra a jövő eseményeiről.

Lukacs a történelmi gondolkodás kialakulását tipikusan a nyugati civilizációhoz köti, mivel szerinte „a történelmi gondolkodás *a természettudományos módszer határainak felismeréséhez kapcsolódik*, míg a világ többi része csak mostanában kezdi elvetni a »preszcientifikus« korból hagyományozódott némely szokását a tudományos civilizáció kategóriái és gyakorlati kedvéért” (70.; kiemelés tőlem – F. P.). Első pillantásra meglepő lehet, hogy Lukacs a „történelmi gondolkodás” kialakulását egy természettudományos fordulattal kapcsolja össze. Ez a „történelmi gondolkodás” persze nem a görög vagy zsidó történeti gondolkodást, de nem is a historicizmus hegeli-marxi kategóriáját jelenti, hanem egy új történelmi gondolkodásformát jelöl, amelyet Lukacs historicitásnak nevez. A historicitás tehát olyan „posztiszcientifikus” személyes tudást jelöl, amely nagyjából a történelemben helyezett önmagunk megismerését jelenti. Ezzel a történelemben helyezéssel pedig *gondolkodásunk történelmi* jellegére mutat rá. Lukacs azonban nem elégszik meg ennyivel: metafizikai igénnyel fogalmazza meg mondanivalóját: „a »posztiszcientifikus« gondolkodás egyik lényege az a felismerés,

hogy az univerzum »alanyokra« és »tárgyakra« való descartes-i felosztásának többé nincs értelme” (70.). Nemcsak gondolkodásunk történetiségét hirdeti, hanem az objektum-szubjektum dichotómia kanti-descartes-i kategóriáinak meghaladásának szükségességét is felveti. Később ismét felteszi a kérdést: „vajon a valósághoz hű megfigyelés szükséges feltétele-e a megfigyelő és a megfigyelt tárgy teljes különválasztása?” (144.). Ezekkel a gondolataival nemcsak a tudásszociológia klasszikusait idézi meg, de megelőlegezi a tudásszociológiában a '80-as évek óta végbement változásokat is. Bruno Latour 1993-ban jelenteti meg *Sohasem voltunk modernek* (We Have Never Been Modern) című munkáját, ahol először érvel a dichotómia megszüntetésének szükségessége mellett. Legalábbis figyelemre méltó, hogy Lukacs hogyan előlegezi meg a latourianus metafizikai törekvéseket.

A személyes tényező kapcsán mégis a történeti tudás és a természettudományos és matematikai tudás közötti különbségre utal. „Egy röpké önvizsgálódási kísérlet bármely fogékony egyén előtt feltárja, meny-nyire másként érinti elménket és érzéseinket egy történelmi igazsággal való szembesülés, mint egy természettudományos igazsággal való szembesülés” (73.). Ez a gondolat a mannheimi tudásszociológia tudásfogalmát eleveníti fel, ahol a kultúr- vagy humántudományos tudás és a matematikai (egzakt) tudás közötti különbség éppen abban áll, hogy amíg az előző a tudás történeti-szociológiai jellegű, addig az utóbbi állandó, ahistorikus, szociológiailag érintetlen igazság. Lukacs elsősorban nem a történelmi tudás szociológiai jellegét emeli ki, hanem az egyéni, személyes jellegét, így szemlélete nem tekinthető egyértelműen szociológiaiának. Elemzéseiben a *par excellence* társadalom nincs jelen a tudás létrejöttében, legfeljebb háttérként, a személyes tapasztalaton alapuló tudás mögött jelenik meg. A személyes

tudás azonban nem individuálist jelent – fogalmazza meg Lukacs. Az ember tudata, világképe sem nem objektív, sem nem szubjektív, hanem személyes: „élete sohasem különíthető el teljesen más emberektől; [...] személyiségének történetisége éppen azokkal összefüggésben létezik” (310.). A személyes tudás hátterében – akárcsak Michael Polanyiánál – mindig ott van az egyént körülvevő közösség, a társadalom is.

Bár Lukacs nem tartja definiálhatónak, de határozottan vallja: „az igazság természete elválaszthatatlan a személyes tudattól” (163.). Az igazság tehát sohasem csak a külső „valóságban” lakozik, amit természettudósok és történészek próbálnak meg megragadni. Az igazság sokkal inkább csak velünk együtt nyerhet értelmezést: mi magunk vagyunk az „igazság” hordozói. Mindig csak az egyéni látásmód által hozzáadott plusszal együtt, sohasem attól függetlenül értelmezhető az igazság. Az igazságok sokasága és relativitása – fogalmazza meg máshol –, „az igazságnak nem hiányát, hanem potenciális gazdagságát, nem semmisségét, hanem sokaságát jelenti” (316.).

A Mannheim Károly által megfogalmazott tudásszociológiai programra utal az, ahogy Lukacs a dokumentarizmust hangsúlyozza. A historicista történeti tudás egy új módszertant takar, ahol „a tendencia a mind kevesebb szentimentalizmus és a mind több »dokumentatív« realizmus felé mutat” (81.). A dokumentarizmus Lukacs-féle változata tudós, tudomány és tudás viszonyában szoros kapcsolatot feltételez: „ma valójában minden filozófia nemigen lehet más, mint ismeretelmélet; hogy a tudomány többé nem választható el a tudósoktól, akiknek kijelentései valójában a tudományról tett kijelentéseinkről szóló kijelentések; és hogy a történelem kérdései valójában történelem-ismeretünk állapotát feszegetik” (85.). Lukacs tehát az ismeretelmélet elsődlegességének felismerését hangsúlyozza a történetírásban

is. A történelmi ismeret mindig a történész ismerete, s mint olyan, mindig személyes karakterrel bír. Bár Lukacs munkája során nem jut el az ismeretelmélet szocializált programjáig, mégis számos ponton előlegezi meg azt.

Ilyen például a jelentés finitizmusának Mary Hesse által kidolgozott és az Edinburghi Iskola által a vélekedések irányába továbbfejlesztett koncepciójának a megelőlegezése: „[h]a pedig bármely szóra merev kategóriaként gondolunk, az menthetetlenül jelentéstorzuláshoz, gondolati leromláshoz vezet [...] Nem az a helyzet, hogy a szavak jobb kategóriák, mint a tények...; a szavak egyáltalán nem kategóriák” (165.). Vagyis jobban járunk, ha a szavakat nem merev kategóriákként, fogalmakként fogjuk fel, hanem mondjuk szimbólumokként, metaforákként tekintünk rájuk – javasolja Lukacs –, s ezzel a jelentés nyitott és változó jellegére utal. Ugyanez a nyitottság jelentkezik a történelem egészének szemléletében is: „a történelem tanulmányozása mindenképpen mozgásleírás, nem pedig a múlt kimerevített, lerögzített darabjainak vizsgálata” (196.). A történelmet események sorozataként kell felfognunk – állítja Lukacs –, s ezen események leírása időről időre változik. A relativitás áthatja Lukacs egész koncepcióját: a szavak jelentésétől a világ megismerésén át a történelem leírásáig.

Az okság vonatkozásában Lukacs erőteljes kritikai álláspontra helyezkedik. A hagyományos newtoni „mechanikus kauzalitást” bírálja, ahol azonos okok mindig azonos következménnyel járnak. Szerinte a történetírás művelői sokkal jobban járnak, ha a Werner Heisenberg által megfogalmazott okságot követik, melynek alapján meghatározott eseménytendenciákra következtethetünk. A történelemben valószínűsíthetünk bizonyos eseményeket, de utólag nem állíthatjuk, hogy egy bizonyos ok szükséges előfeltétele volt egy bizonyos eseménynek. Történelem és

tudás viszonyából alapvetőnek tartja, hogy mindig olyan szempontok alapján fogjuk vizsgálni az adott történelmi időszakot, amelyek aktuálisan minket, környezetünket éppen érdekelnek. Tudásunk, véleményünk, világnézetünk alátámasztása szempontjából nyilvánvaló, hogy a közelmúlt jobban érdekelt minket, mint a régmúlt, de a régmúlt eseményeiben is gyakorta felismerünk aktuális problémákat, „felismerünk benne valamit, amit *már* tudunk” (326.). Lukacs tehát a történelmi tudás kialakulását összekapcsolja az előfeltevésekkel: „a történelmi felismerés tényleges észlelése valaminek, amiről már tudunk valamit; potenciális ismeret kialakulása tudatos szinten” (32.). A Lukacs által leírtakból következik az a fontos felismerés, hogy előfeltevéseink egyszerre jelentenek potenciális és aktuális tudást is. A múlt tapasztalata, tudásunk a múltról mintegy megelőlegezi jövőbeni vélekedéseinket.

Ezt követően Lukacs Heisenberg természettudományos nézeteit értékeli a Gifford-előadások alapján. Heisenberget a természettudományos világnézet végét hirdető prófétaként mutatja be Lukacs. Vele egyetértésben hirdeti az álláspont fő pontjait, melyeket tíz pontban foglal össze (366-374.). Ezek közül talán a legfontosabbak: nem létezik természettudományos bizonyosság; az objektivitás eszménye ábránd; nincs abszolút matematikai igazság; az okság mechanikus koncepciója megdőlt. Lukacs ezzel maga is a különböző tudásfajták egyneműsítése mellett érvel, és nem tekinti a természettudományos vagy matematikai tudást privilegizált helyzetű tudásfajtának. A természettudós és történész módszerei természetszerűleg mások, de a két tudásfajta sem egzaktság, sem

univerzalitás tekintetében nem helyezhető a másik fölé.

Végül a második kiadáshoz mellékelte utóiratban foglalja össze gondolatait, melyek alapvetően ugyanazok maradtak két évtized távlatából is. Központi gondolata, hogy a gondolkodás fejlődése a racionalizmustól a historicizmuson át a historicitásig jutott el. Historicizmus-kritikáját tehát nem a Popper-féle megsemmisítő szándékú antimarxista szempontból tárja elé, hanem a történeti gondolkodás megreformálásával próbálkozik. Historicitás alatt tehát nem a nagy narratívák leírását érti, hanem a történész által szelektált történetek megfogalmazását. A tudás fejlődése ugyancsak új stádiumba ért – írja Lukacs –, az objektív tudás felismerésétől a szubjektív tudáson át jutottunk el a személyes vagy résztvevő tudáshoz. Ez utóbbi jellemzi a Lukacs ideálját képező történészt, aki már nem akar örök érvényű történeteket elmesélni számunkra, megelőlegezik az események egy-egy szeletének értelmezésével, miközben mindvégig reflexív marad saját tudásával szemben. Lukacs könyve tehát több ponton is megelőlegezi azokat a tudományelméleti munkákat, amelyek a '70-es, '80-as években váltak általánossá. Ezzel a könyvvel nemcsak a történetírás módszertanában váltál uttörő szerepet, de tudással kapcsolatos megfontolásai is példaértékűek. Lukacs munkája interdiszciplináris tanúságokkal szolgál, olvasása még ma is minden tudományág művelője számára hasznos adalékokat nyújt. (*John Lukacs – A történelmi tudat avagy a múlt emlékezte. Budapest, Európa, 2004*)

Faragó Péter
szociológus

Szentgyörgyi Zsuzsa:
Egy közép-európai mérnök-
sors: Benedikt Ottó

A szerző az izgalmas, kimagaslóan tehetséges kutatómérnököt, Benedikt Ottót (1897-1975), bevallottan szubjektív módon mutatja be. A két évtizedes személyes ismeretség és mások, egykori munkatársak emlékeiből kirajzódik egy „vonzó, összetett jellemű és néha ellentmondásos cselekvő személyiség”. A kialakuló képet árnyalja, egészíti ki Benedikt Szvetlána utószava, aki édesapjáról számos dokumentumot, fényképet is a szerző rendelkezésére bocsátott.

Ki volt Benedikt Ottó? A magyar tudományos élet az MTA Automatizálási Kutató Intézet (AKI) egyik alapítójaként és első igazgatójaként emlékezhet rá. Életútja számos fordulaton keresztül vezetett idáig, amelyben a fő szerepet a 20. század első felének történései alakították. A könyv lebilincselően színes, olvasmányos módon villantja fel a hős nem mindennapi életsorsát. Megtudhatjuk, hogyan lesz a magyar-osztrák származású, „jó módú polgári csemetéből, első-világháborús tűzér”, akinek ekkor születik első találmánya, két újfajta elven alapuló tűzérési lövedék. Benedikt saját visszaemlékezéseiből is szerepelnek idézetek a kötetben. Például az anekdotikus történet, ahogy az ifjú katonatiszt 1918 októberében belesodródik az események középpontjába, és katonák előtt rögtönzött beszédével az őszirózsás forradalom egyik szereplőjévé válik. Kiemelkedő szociáldemokrata személyiségekkel (Leo Trockij, Karl Kautsky) már gyermekkorában találkozik. Így nem teljesen véletlen, hogy egy időre „lelkes szociáldemokrata, forradalmi aktivista, hivatásos pártmunkás” lesz. Börtön, majd internálás után 1920-ban osztrák emigrációba kényszerül, ahol „a műszaki problémákra gyermekkorától fogékony ifjú,

pártja vezetői ellenére és rosszallásuktól kísérve” mérnöki diplomát szerez a Bécsi Műszaki Egyetemen.

Jelentős eredményeket ér el a különleges villamos motorok fejlesztése területén. Még Bécsben dolgozza ki a Benedikt-motornak elnevezett, vasúti vontatásra használt gépet. 1932-ben a szovjet kormány meghívja műszaki tanácsadónak és egyetemi tanárnak. A sztálini paranoia éveinek szerencsés túlélésében segítette, hogy „osztrák, ráadásul nagyon fontos találmányokat kigondoló és kivitelező mérnök”-ként sikerült elkerülnie a közvetlen politizálást. A Szovjetunióban töltött több mint két évtized alatt rengeteget dolgozott, oktatott, tudományos eredményeinek gyakorlati megvalósítását is irányította. Szellemes találmánya, az autodin - a szabályozott villamos erősítőgép – széleskörű elismertséget, nemzetközi sikert hozott a maga korában. Az autodin egy gépben valósította meg az akkor háromgép feladatokat, és így a villamos hajtások különösen fontos elemévé vált. Benedikt mérnöki nagyságát bizonyítja, hogy amikor a forgógépes hajtásokat a félvezetős szabályozások felváltották, képes volt a témát feladni, és az új kutatási irányokat támogatni. Ez már 1955-ös hazatérése után történt.

A család: a cseh származású orvosfeleség, Szvetlána, a harmadéves villamosmérnök-hallgató, együtt települt át Magyarországra, és találta meg kemény munkával – elsőként a magyar nyelv megtanulásával – a maga helyét. Benedikt Aliz itt lett az orvostudományok doktora, Szvetlána pedig édesapja nyomdokait követve, kutatómérnök: a műszaki tudományok doktora. De közben még sok év telt el. Benedikt Ottó óriás energiával vetette be magát az itthoni munkába, kutatóműhelyének megszervezésébe. Néhány visszaemlékező szerint máig vitatott egy-két lépése ezen az úton. Először a Budapesti Műszaki Egyetem villamos gépek professzora lett, és önálló, tanszéki kutatócso-

portot hozott létre. 1960-ban akadémiai keretben ebből alakult meg az Automatizálási Kutatócsoport, majd 1964-ben az Automatizálási Kutató Intézet, a mai SZTAKI elődje. Benedikt jó érzékkel választotta meg munkatársait, aminek eredményeként az új intézetben szakmailag értékes fiatal kollektíva jött össze. Így lett az intézet a nemzetközi szintű kutatás mellett egyben magas szintű szellemi központ. A könyvben erről a hőkorszakról a szerző és más, egykori munkatársak visszaemlékezései szólnak. Mesélik azt is, hogy mikor szembesült azzal, hogy szellemi gyermekét, az autodint túlhaladta az idő, még képes volt megújulni. Ezután születtek kitűnő munkái az erősen telített mágneses terek számításában. Ekkor már hetvenes éveiben járt!

Az MTA tagja (levelező 1956, rendes 1958), az Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság

egyik kezdeményezője és számos fontos szakmai szervezet elnöke, alelnöke volt. Tudományos munkái, könyvei német, orosz, angol nyelven jelentek meg a magyaron kívül. Életművéért 1958-ban Kossuth-díjat kapott.

A könyv az utolsó pillanatban készült, mikor még élnek azok közül néhányan, akik személyesen ismerték Benedikt Ottót. Az életrajzírónak az összegyűjtött anyag alapján sikerült művében izgalmasan megörökíteni ezt a nagy egyéniséget, és érzékeltetni az olvasóval „a politikai történeteiben gyötrelmes, viszont a természettudományokban és technikában ragyogó 20. század” egy kis vetületét is. (Szentgyörgyi Zsuzsa: *Egy közép-európai mérnöksors: BENEDIKT OTTÓ. Budapest: Typotex, 2005, 138 p.*)

Vicssek Tamásné

PhD, egyetemi docens, Budapesti Corvinus Egyetem



CONTENTS

<i>Genomics in the Medical Science of the 21st Century</i>	
Júlia Gimes: Introduction	258
Pál Venetianer: What is Pharmacogenomics?	259
György Füst – Judit Kramer – Petra Kiszél – Bernadette Blaskó – Csaba Szalai – Guðmundur Jóhann Arason – Chack Yung Yu: C4bq0, a Genotype with Markedly Reduced Chance to Grow a Healthy Elderly People	266
Edit Oláh: The First Decade of Oncogenomics	276
László Kopper: Molecular Targets in Oncology	286
László Korányi – Pál Pánczél: Genetics of Diabetes Mellitus	295
Károly Nagy: The Genomics of AIDS: Genetic Background of the Susceptibility for HIV Infection	305
András Falus – Edit Buzás – Győző Petrányi: Principles and Perspectives of Immunogenomics; a Systems Biology View	313
Zoltán Bán – Zoltán Papp: Prenatal and Perimplantation Genetic Diagnosis	322
<i>Study</i>	
Imre Romics: Diseases of the Prostate	330
József Tigyi: Where Do Academicians Grow? The Numbers Behind Members of the HAS	344
Kinga Körmendy – Béla Mázi: “The Foundation of the Count Teleki Family” The Library of HAS Is 180	356
<i>Discussion</i>	
György Enyedi: Accommodation to the World of the 21 st Century: The Needed Reformation of HAS	361
Attila Vértés: Some Ideas and Suggestions to the Proposals Issued by the Presidium of HAS with the Title: How to Elect Members?	365
<i>Academy Affairs</i>	
László Jéki: Repositioning Priorities in EU Science Policy	367
<i>Obituary</i>	
Zoltán Klement (<i>Tamás Kőmíves</i>)	370
József Kormányos (<i>Zsolt Bucsi Szabó</i>)	372
György Rózsa (<i>Tibor Vámos</i>)	373
<i>Outlook (László Jéki – Júlia Gimes)</i>	374
<i>Book Review (Júlia Sipos)</i>	378

Ajánlás a szerzőknek

1. A Magyar Tudomány elsősorban a tudományterületek közötti kommunikációt szeretné elősegíteni, ezért elsősorban olyan kéziratokat fogad el közlésre, amelyek a tudomány egészét érintő, vagy az egyes tudományterületek sajátos problémáit érthetően bemutató témákkal foglalkoznak. Közlünk témaösszefoglaló, magas szintű ismeretterjesztő, illetve egy-egy tudományterület újabb eredményeit bemutató tanulmányokat; a társadalmi élet tudományokkal kapcsolatos eseményeiről szóló beszámolókat, tudománypolitikai elemzéseket és szakmai szempontú könyvismertetéseket, de lapunk nem szakfolyóirat, ezért a szerzőktől közzétehető, egy-egy tudományterület szaknyelvét mellőző cikkeket várunk.

2. A kézirat terjedelme szöveges tanulmányok esetében általában nem haladhatja meg a 30.000 leütést (ez a szóközökkel együtt kb. 8 oldalnak felel meg a MT füzetekben), ha a tanulmány ábrákat, táblázatokat tartalmaz, kérjük, ezek várható felületével csökkentse a szöveg mennyiségét. Beszámoló recenziók terjedelme ne haladja meg a 7-8000 leütést. A teljes kéziratot .rtf formátumban, mágneslemezen (CD-n) és 2 kinyomtatott példányban kell a szerkesztőségbe beküldeni.

3. A közlemények címének angol fordítását és a legfeljebb 10, magyar kulcsszót külön oldalon kérjük. A tanulmány címe után a szerző(k) nevét, tudományos fokozatát, a munkahely(ek) pontos megnevezését és ha közölni kívánja(ják), e-mail-címét(eit) kell írni. A külön lapon kérjük azt a levelezési és e-mail címet, telefonszámot is, ahol a szerkesztők a szerzőt általában elérhetik.

4. Szöveg közbeni kiemelésként *dőlt* (italic), (esetleg *félkövér* – bold) formázás alkalmazható; ritkítás, VERZÁL (kiskapitális, small capitals, kapitälchen) és aláhúzás nem. A jegyzeteket lábjegyzetként kérjük megadni.

5. A képek, ábrák érkezhetnek papíron, lemezen vagy email útján. Kérjük azonban a szerzőket: tartsák szem előtt, hogy a folyóirat fekete-fehér; formátuma B5 – tehát ne használjanak színeket, és vegyék figyelembe a megjelenő oldalak méreteit. Általában: a képek, ábrák és magyarázataik legyenek egyszerűek és áttekinthetők. A lemezen vagy emailben érkező képeket lehetőleg .tif vagy

.bmp formátumban kérjük; értelemszerűen fekete-fehérben, min. 150 dpi felbontással, és nagyságuk ne haladja meg a végleges (vagy annak szánt) méreteket. A közlemény szövegében tüntessék fel az ábrák kívánatos helyét.

6. Az irodalmi hivatkozásokat mindig a közlemény végén, abc-sorrendben adjuk meg, a lábjegyzetekben legfeljebb utalások lehetnek az irodalomjegyzékre. Irodalmi hivatkozások a szövegben: (szerző, megjelenés éve – Feuer et al., 2002). Ha azonos szerző(k)tól ugyanazon évben több tanulmányra hivatkoznak, akkor a közleményeket az évszám után írt a, b, c jelekkel kérjük megkülönböztetni mind a szövegben, mind az irodalomjegyzékben. Fordítsa nekik különös figyelmet a bibliográfiai adatoknak a szövegben illetőleg az irodalomjegyzékben való egyeztetésére! Kérjük: csak olyan és annyi hivatkozást írjanak, amilyen és amennyi elősegíti a megértést. Számuk ne haladja meg a 10-15-öt.

7. Az irodalomjegyzéket abc sorrendben kérjük. A tételek formája a következő legyen:

- Folyóiratcikkek esetében:

Feuer, Michael J. – Towne, L. – Shavelson, R. J. et al. (2002): Scientific Culture and Educational Research. The Educational Researcher. 31, 8, 4–14.

- Könyvek esetében:

Rokkan, Stein – Urwin, D. W. – Smith, J. (eds.) (1982): *The Politics of Territorial Identity: Studies in European Regionalism*. Sage, London

- Tanulmánygyűjtemények esetében:

Halász Gábor – Kovács Katalin (2002): Az OECD tevékenysége az oktatás területén. In: Bábosik István – Kárpáthi Andrea (szerk.): *Összehasonlító pedagógia – A nevelés és oktatás nemzetközi perspektívái*. Books in Print, Budapest

8. Havi folyóirat lévén a Magyar Tudomány kefelevonatokat nem tud küldeni, de még az elfogadás előtt minden szerzőnek elküldi egyeztetésre közleménye szerkesztett példányát. A tördelési munka során szükséges apró változtatásokat a szerző időpontgyjeztetés után a szerkesztőségben ellenőrizheti.

9. A cikkeket a lap internetes oldalán, s az időszakos CD mellékletben is megjelentetjük. Kérjük jelezzék, ha ehhez nem járulnak hozzá.
