

Veszélyben az örökség?

A genetikai kockázat, a környezet és az életmód szerepe a betegségek kialakulásában*

Dr. Fekete György, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Szinte mindnyájan találkoztunk már olyan ismerőssel, baráttal, aki az évek múlásával alig változik. Vajon mi lehet a titkuk, hogy fiatalosak maradnak? Vajon miért nem hagynak rajtuk olyan nyomokat az évek, mint a többiekén? Nem egy olyan személyt is ismerünk, aki idős kora ellenére nem beteges, jó megjelenésű, aktív. Minek köszönheti egészséges, jó állapotú öregségét, hosszú életét? Ugyanakkor mások kifejezetten hajlamosak bizonyos betegségre, olykor többre is. Orvosként azt is tapasztaljuk, hogy egy adott gyógyszer az egyik beteg állapotát javítja, gyógyítja, míg a másikat nem, és ugyanígy, az egyik betegnél mellékhatást okoz, míg a másikinál nem.

Ma már tudományosan igazolt tényként kell elfogadnunk, hogy az egészség és a betegség állapota összetett tényezők adott időpontban meglévő együtthatásának eredménye. Ebben a vizsgált személy *genetikai adottságai (genomikai jellemzői), környezeti tényezők és az életmód, a magatartás együttesen* játszanak meghatározó szerepet. Hogy ez nemcsak az egészségre és a betegségre való hajlamosságra igaz, elég a multifaktoriális meghatározottságú emberi tehetségre gondolnunk! Johann Sebastian Bach (1685–1750) húsz gyermeke biztosan örökölte a kiváló apa zenei tehetségét, így kibontakozásuk genetikai-genomikai feltételei adva voltak. Ahhoz azonban, hogy a gyermekek közül többen az apához hasonló kiemelkedő eredményt érjenek el a zenei pályán, a szülői példa, jó hangszer, a megfelelő hangszeres tanítás (környezeti tényezők), és a folyamatos gyakorlás, alkotás (életmód, magatartás) is elengedhetetlenek voltak.

Minden szülő vágya, hogy gyermekei hasonlítsanak rá, de azért mindenben legyenek lehetőleg tehetségesebbek, jobbak...! Mit tesznek e nemes cél érdekében a szülők?

1. Átadják gyermekeiknek genetikai állományuk, genomjuk (kromoszómáik, génjeik) felét – reményeik szerint a jobbik felét... Ma már tudjuk, hogy mintegy 25 ezer gén kódolja az összes emberi fehérjét.

2. A szülők a fogantatás pillanatától fogva biztosítják gyermekeik számára a rájuk jellemző egyéni és családi környezetet: felnőtt lényüket, jó és rossz tulajdonságaikat, szokásaikat, életmódjukat, példájukat is.

A genetikai örökség alappillér, olyan, mint egy szilárd, jól megalapozott híd: sok szempontból meghatározó, fontos és életre szóló indítás. Ha ez lényeges, betegséget okozó hibától (kromoszóma-rendellenesség, kóros génmutáció, mitokondriális hiba stb.) mentes (illetve a genetikai hiba betegségűntet nem okoz), akkor ígéretes a gyermek, majd később a felnőtt egészséges fejlődése. Ez azt jelenti, hogy a szülői génnel átadhatjuk jó tulajdonságainkat, a betegségektől védő egyéni genetikai adottságainkat. Szerencsétlen a genetikai indítás, ha a szülő vagy esetleg mindkét szülő öröklődő betegségek kialakulásáért felelős génhibát ad át gyermekének, vagy valamely megbetegedésre hajlamosító genetikai tényezői jutnak érvényre gyermekében is.

Elgondolkodtató tény, hogy saját génállományunk valamennyi embertársunkéval 99%-ban azonos, és a gének szerkezete egyénenként mindössze 1%-ban különbözik. A szinte felfoghatatlan változatosságot, az egyéni külső és belső jegyeket mindössze ez az egyetlen százalék hordozza! Ezek az eltérő szerkezeti sajátosságok a DNS különböző helyein nukleotid különbségek, ún. single nucleotide polimorfizmusok, SNP-k formájában lehetnek jelen a genomban, azonban egyes nukleotidbázis-szakaszok ismétlődésének száma is egyénileg különböző lehet. Ma már azt is tudjuk, hogy a genetikai tulajdonságok együttes „szóttese” fontosabb, mint az egyes gének. A genetikai kutatások legújabb, ígéretes területe a génhálózatok működésének, egymásra hatásának, a gének „ki-bekapcsolásának”, expressziós változásainak tanulmányozása. A hálózatok működési szabályszerűségeinek egyre pontosabb megismerése nemcsak az alapvető emberi biológiai folyamatok, hanem számos megbetegedés (daganatok, autoimmun kórkepek stb.) kialakulásának és progresszió-

jának megértéséhez is új adatokat szolgáltatathat.

Amint a bevezetésben már utaltam rá, a genetikai örökség önmagában nem meghatározó egyikünk életére vonatkozóan sem. Az egészség és betegség vonatkozásában hajlamot határoz meg, azonban önmagában a genomikai tényező nem végzet! Sorsunk nem kizárólag génjeinktől függ! A környezeti hatások döntően képesek befolyásolni a gének hatását, kifejeződését (expresszióját), erőteljesebb vagy gyengébb érvényesülését. A környezeti tényezők módosíthatják azt is, hogy bizonyos génekről történik-e transzkripció, termelődik-e a kódolt fehérje, és ha igen, milyen mennyiségben.

Új, kb. 15–20 éves felfedezés az, hogy a gének működését nemcsak a mutációk kialakulása, hanem az *életmód* is módosíthatja. E felismerésnek nagyon fontos gyakorlati jelentősége van: ha tudjuk, hogy valamilyen betegségre fokozott genetikai hajlammal rendelkezünk, tudatos életmód-változtatással segíthetünk. Szerencsés esetben megelőzhetjük, máskor enyhíthetjük, és időben későbbre „tolhatjuk el” az adott betegség tüneteinek megjelenését. Miként a hétköznapi állandóan autókkal teli, nagy forgalmú híd egyes hétvégi alkalmakkor „sétáló híddá” változtatható, ugyanúgy az alappillérnek nevezett genetikai örökség környezeti és életmódbeli hatásokkal módosítható.

Még korántsem teljes azoknak a mechanizmusoknak a listája, amelyek külső hatásként befolyásolhatják a gének működését. Egyre többet tudunk azonban a gének expresszióját módosító *epigenom*ról, amely egyszerű, szemléletes megfogalmazásban szinte köpenyként veszi körül a sejtek DNS-molekuláját, és az állandó szerkezetű DNS egyes génjeit adott időpontban bekapcsolja, máskor kikapcsolja. Kiderült, hogy a DNS-molekula különböző pontjain, valamint ennek hisztonfehérje részében bekövetkező epigenetikai változások, pl. a metiláció és az acetiláció, nemcsak az adott egyén sejtjeiben idéz elő változásokat, hanem a következő generá-

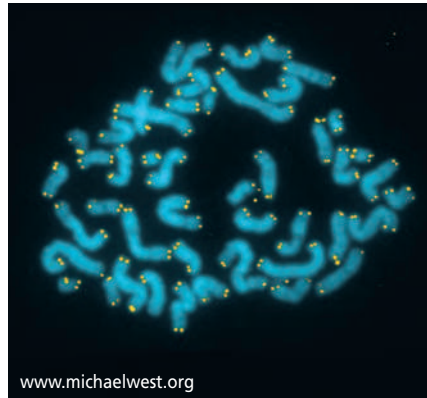
* Az azonos című előadás a Házi Gyermekorvosok Egyesületének „Kávészünet-14” konferenciáján, 2012. május 11-én hangzott el

ciók gyermekeinél is megjelenhet. Súlyos és hosszan tartó, krónikus környezeti hatások (dohányzás, alkoholizmus, kábítószerrel való visszaélés, extrém egyoldalú táplálkozás stb.) a várandós anyában fejlődő magzat genomjában is epigenetikai változásokat hozhatnak létre, azaz szüleink, nagyszüleink életében előfordult jelentős környezeti és életmódbeli események beíródhattak, bevészódhattak saját génjeinkbe. Természetesen ezek a hatások lehetnek előnyösek, betegségektől védő jellegűek is. Mivel ma az epigenetikai mechanizmusok negatív, több generáción keresztül ható következményeitől tartunk elsősorban, biztató, hogy a káros környezeti hatás megszűnése után fokozatosan eltűnnek az epigenetikai jelek is.

Jelen ismereteink szerint a környezet és az életmód nyomai a kromoszómák karjainak végdarabjain, az ún. *telomérákon* is kimutathatók, követhetők. A 2009. évi orvosi Nobel-díjasok, Elizabeth H. Blackburn (University of California, San Francisco), Carol W. Greider (Johns Hopkins University, Baltimore) és Jack W. Szostak (Harvard University, Boston) munkásságának köszönhető, hogy az emberi kromoszómák mind-egyikére jellemző, a DNS szerkezetét a sejtosztódás során védő, többszörösen ismétlődő nukleotidbázis-szakaszt (TTAGGG) tartalmazó struktúra, a teloméra élettani és patológiai szerepét tisztázták. Valamennyi élőlényhez hasonlóan az emberi teloméra is biológiai óráként működik: a hosszabb teloméra hosszabb élettartamot, a rövidebb korlátozott élettartamot jelent. A kromoszómák rövid és hosszú karjainak végdarabjain a cipőfűző keményebb végéhez hasonlítható, védősapkaszerű képződmények a sejtosztódások folyamán kopnak, megrövidülnek, kinél gyorsabban, kinél lassabban. (*ld. ábra*) Bizonyos határok között egy enzim, a teloméráz képes a „megté-pázott”, megrövidült *telomérát* kijavítani. Tartós, jelentős stressz a telomérák korai megrövidülését eredményezi. Ezért lehetséges, hogy egy adott teloméráhhosszúság tartozhat 20 éves, de akár 70 éves emberhez is! Meggyőző és nagyszámú vizsgálat igazolta, hogy az *aktív testmozgás* is a teloméra hosszúságát befolyásoló tényező. A WHO felnőttek számára heti 5 x fél óra rendszeres mozgást javasol, más források heti 75 perc intenzív, vagy 150 perc közepes intenzitású mozgást tartanak ajánlatosnak. Naponta 90 perc mozgás gyermekeknek és serdülőknek sok más előnye mellett a teloméráknak is biztosan jót tesz!

Számos vizsgálat szignifikánsan magasabb diabétesz, cardiovascularis betegség, autoimmun megbetegedés és rosszindulatú daganat előfordulást talált azoknál a

betegknél, akiknek az azonos nemű és korú kontrollcsoportokhoz képest telomérámméretük rövidebb és telomérázaktivitásuk alacsonyabb volt.



A telomérák a kromoszómák hosszú és rövid karjainak végén helyezkednek el (fluoreszcens in situ hibridizációs FISH módszerrel sárga színű pontokként láthatók)

Minden gyakorló orvos tapasztalja, hogy a multifaktoriális meghatározottságú megbetegedések esetében milyen sokféle egyéni változatban, súlyosabb és enyhébb formában jelennek meg a tünetek. Az *I. típusú diabetes mellitus* genetikai okaiként a HLA – DQB1 (kromoszóma lokalizációja: 6p21.32), a DRB1, és még húsznál több ma ismert gént tartunk számon, azonban a genomikai kockázati tényezők mellett az életmód, a táplálkozás egyéni jellegzetességei is meghatározóak. Hasonló példa az *asthma bronchiale*, amelynek klinikai megjelenési formái nemcsak a nagyszámú ma ismert génhez (PTGDR (prostaglandin D2 receptor), IRAK3 (interleukin-1-receptor-associated kinase M), HNMT (histamine N-metyltransferase), ADRB2 (beta-2-adrenegric receptor), hanem környezeti faktorokhoz is kötöttek.

Az eddigiekben sok szó esett azokról a lehetőségekről, amelyek a szülők és a gyermekek genetikai állapotját, genomját veszélyeztetik. Melyek azok a környezeti, az életmóddal kapcsolatos hatások, amelyek ténylegesen megszabhatják, vajon veszélyben van-e a genetikai örökség?

Gyermekorvosként legfontosabbnak tartom a szülők példamutatását, életvezetésüket, életmódjuk pozitív vagy negatív vonásait. A pozitív hatású tényezők az alábbiak:

- szeretet, gondoskodás
- az otthon biztonsága, melegsége
- védelem
- egészséges életmód: a test, a szellem, a lélek egysége

Pozitív minták lehetnek a gyermek számára:

- a viselkedés, táplálkozás
- az időbeosztás, mozgás/sport

- a stresszkezelés módszerei
 - jó szenvedélyek
 - a mindennapi örömök felismerése, élvezete
 - a szépség észrevétele, apró dolgokban is
 - a családelmény
 - közösségi élmények
 - az önkéntes segítség öröme
 - ízléses öltözködés
- és még sok minden más...

Az új, korszerű orvosi szemlélet, az ún. *rendszer szemléletű orvostudomány* az egészséges és beteg személyeket genomikai, környezeti és életmódjuk által meghatározott egységben értékeli, vizsgálja. Részletes anamnéziszfelvétellel, célzott laboratóriumi vizsgálatokkal adatokat szerez mindazokról az összetett biokémiai, élettani és környezeti interakciókról, amelyek fenntartják a szervezetet. Egyéni, személyre szabott gyógyszeres kezeléssel, életmódváltoztatással igyekszik helyreállítani a szervezet megbomlott egyensúlyi állapotait. A világ számos országában „Systems medicine”, „Preventive, Predictive, Personalized, Participatory Health (PPPPH) system” néven egyetemi intézmények működnek, amelyek a legújabb genomikai, epidemiológiai, bioinformatikai módszerek felhasználásával a betegségek korai felismerésének, szűrésének, és még tünetmentes állapotban történő diagnosztikájának kidolgozásán és eredményes gyógyításán munkálkodnak. Magam ennek az új orvostudományi irányzatnak a „négy E = Egészségmegőrzés, Előrejelző (prediktív) diagnosztika, megelőzés, Egyéni kezelés” magyar elnevezést találtam ki.

Visszatérve a tanulmány címére: Valóban veszélyben van a gyermekeink számára átadható egészség – orientált örökség? A válasz a szülői tudatos életmódon múlik.

A legfontosabb, amit a gyermekeinkért tehetünk, a pozitív, jó szülői példa, a jó minta.

Rengeteg körülmény nehezíti, hogy ezek a jó hatások a szülőkből érvényesüljenek és továbbadhatók legyenek. Minden családban folyamatosan kell dolgozni értük, megvalósításukhoz erős motiváció szükséges. Siker akkor érhető el, ha a fő motiváció gyermekünk, gyermekeink egészsége!

Ha tudatosan változtatom jó irányba a napjaimat, saját egészségemért is sokat teszek!

Ha a jó, pozitív dolgokat együtt csinálom gyermekemmel kicsi korától kezdve, szokásává lesz, nem felnőttként kell nehezebben változnia!

Ha ez sikerül, talán még sincsen veszélyben a genetikai örökség!