

## Phenotypus és genotypus

Dr. Méhes Károly

Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika

A gén kifejezés jóval a DNS szerkezetének felfedezése előtt megfogalmazódott; mind a genetika, mind az orvostudomány közel száz éve használja ezt a szót, amelyen az öröklődő tulajdonságot hordozó egységet értik. Ez sokáig virtuális, elméleti egységet jelentett, de a molekuláris genetika kialakulásával ma már tudjuk, hogy az összes ép és kóros tulajdonságunkat meghatározó teljes genomon belül gének számít az egy tulajdonságért felelős DNS-szakasz. Ennek megváltozása, „hibája” a mutáció, amely kóros biokémiai és élettani folyamatokat és végső soron sokszor kóros morfológiai változásokat is okoz. Valamilyen formában a legtöbb betegség, még a fertőzések „mélyén” is szerepe van géneknek, ezért ma sokan hirdetik azt, hogy a legpontosabb diagnózist a körkép vagy hajlam genetikai hátterének tisztázása adja. Ebben sok igazság van, de a százezernyi gén közül még a hasonló tünetekkel járó néhány tucatnyit sem lehet „vak-tában” elemezni. A beteg, vagy csecsemő és gyermek esetében a szülő ugyanis az őt aggasztó panasz vagy tünet miatt fordul orvoshoz, és további vizsgálatok tervezése, kivitele csak az anamnézis, a fizikális vizsgálat és a legegyszerűbb orvosi eljárások alapján történhet. Más szóval: a genotypus célzott vizsgálata, tisztázása csak a phenotypus alapján lehetséges.

*Genotypusnak* az adott tulajdonságokért felelős genetikai szerkezetet nevezzük.

*Phenotypuson* a megvalósult tulajdonságot, klinikai képet, az érzékszerveinkkel, műszerekkel és/vagy laboratóriumi módszerekkel kimutatható jelleget, állapotot értjük<sup>1</sup>. Egyszerűen szólva, egy adott személy phenotypusa az általunk észlelt, kimutatott tulajdonságok összességét jelenti, beleértve az illető jellegzetes radiológiai, haematológiai, EEG és egyéb leleteit is.

Egy régi példát említve, a fejlődési rendellenességek Patau-szindróma néven ismertté vált halmozódásáról 1960 óta tudjuk, hogy kialakulását a 13-as chromosoma trisomiája okozza, a genotypust tehát a 13-as chromosomában lévő több ezer gén egyensúlyának zavara szabja meg. A phenotypusra jellemző az anophthalmia vagy mikrophthalmia, arrhinencephalia, nyúlajak-farkastorok, polydaktylia, vitium és még több más fejlődési hiba. A malformatiok mellett azonban igen gyakori a neutrophil granulocyták túlzott lebenyetztsége multiplex magnyulványokkal és a fetalis haemoglobin perszisztálása. A körkép phenotypusához tehát olyan rendellenességek is tartoznak, amelyeket rutinszerűen nem nézünk, és amelyekre a szokásos vizsgálatok alapján nem is gondolhatunk.

Bár az „egy gén → egy enzim → egy tulajdonság” elve ma is igaz, az újabb felismerések alapján az ép és kóros sajátosságok kialakulása ennél bonyultabbnak bizonyult. Az tény, hogy valamely körkép fellépése egy adott, specifikus géntől

(pontosabban ennek mutációjából) indul el, de hogy a klinikai tünetek, panaszok mikor, milyen formában jelentkeznek, hogyan alakul a lefolyás, az nagy mértékben függ más gének és környezet hatásától is. (Az emberi génkészlet feltérképezése, a Human Genome Project teljessé tétele után a folytatás éppen ennek a tanulmányozása, amit funkcionális genomika néven is emlegetnek.)

Jó példa erre az egyik leginkább ismert és legsikeresebben kezelt genetikai betegség, a phenylketonuria (PKU). A recesszíven öröklődő anyagcsere-zavar lényege az, hogy a phenylalanin-hydroxylase (PAH) gén mutációja folytán nem képződik elegendő PAH enzim. Ennek hiányában a phenylalanin csak kis részben tud tyrosinná átalakulni, ezért a vérben phenylalanin halmozódik fel, amely egyes metabolitjaival együtt károsítja az agysejteket. A magas vérszint viszont nem jön létre, ha a külvilágból felvett táplálék kevés phenylalanint tartalmaz, vagy kevésbé lesz kifejezett, ha a más gének által irányított alternatív anyagcsere-folyamatok a phenylalanin koncentrációját csökkentik. Az értelmi fogyatékoság és más tünetek kifejlődését tehát több tényező is befolyásolhatja, amit a terápiában ki lehet használni, elsősorban a phenylalanin-szegény diéta révén.

A fentiek alapján a PKU phenotypusában több szintet is szoktak említeni; így olvashatunk a betegség protein-, enzim-, anyagcsere- és kognitív phenotypusáról, aszerint, hogy a génhibának éppen melyik következményét elemzik<sup>2</sup>.

Hasonló változásokat láthatunk más öröklődő betegségek megítélésében is, amelyek hagyományos monogénes-polygénes-chromosomális felosztása ma már csak kellő kiegészítésekkel alkalmazható. A phenotypus felől tekintve, az egyértelműen X-hez kötött recesszív öröklődésű glucose-6-phosphat-dehydrogenase hiány részben környezeti ártalomnak is tartható, hiszen a haemolysis csak akkor lép fel, ha az érintett szervezetbe sulfonamid, fáva-bab, vagy más provokáló anyag kerül. A Hartnup-betegség klinikai képe viszont környezeti (diétás) faktorok mellett modifikáló gének jelenlététől is függ.

A „génhiba” után a modifikátor gének és a környezet hatására fellépő variációk mellett az egyik legtöbbször kutatott kérdés ma a „tényleges genotypus”, azaz a génen belüli pontos mutáció és a phenotypus kapcsolata. Kiderült ugyanis, hogy a betegségek többségét okozó gének meglehetősen hosszú DNS-szakaszt jelentenek. Ha ez a szakasz bárhol megváltozik, az adott gén mutációja áll elő, de nem mindegy, hogy pontosan hol, melyik bázispár(ok) változásáról van szó. A közismert cystás fibrosis háttérében a 7-es chromosoma q31 szegmentjében lévő, 27 exont tartalmazó CFTR-gén áll. Ezek különböző kombinációkban előálló mutációi 700-féle változatban fordulhatnak elő. A magyar népességben a betegek kétharmadában az ún.  $\Delta F508$  deletio okozza a bajt. Ez onnan kapta a nevét, hogy a 10. exon 3 bázispárjának deletioja miatt a fehérjetermék 508. aminosava, egy phenylalanin kiesik. A betegek egyharmadában azonban különféle más mutáns állélek mutathatók ki, és természetes, hogy felmerült a kérdés: a klinikai tünetek és a kórlefordulás mennyiben más a különféle mutációk következtében. Ha ilyen összefüggéseket ki lehetne mutatni, az segítené a kezelés és a prognózis meghatározásában, sőt a genetikai tanácsadásban is. A valóságban erre eddig csak néhány jó példát ismerünk. Egyes adatok arra utalnak, hogy a cystás fibrosisban bizonyos genotypusok főleg a légúti, mások inkább az emésztőszervi panaszokra hajlamosítanak, de ezek az összefüggések statisztikai jellegűek, az egyedi esetekben kevésbé hasznosíthatók. Más betegségekben ugyanakkor erősebb korrelációkat találtak. Így van ez például az alacsony termettel járó achondroplasia-hypochondroplasia csoportban. A „klasszikus” esetekben a két kórkép egymástól a phenotypus alapján jól elkülöníthető,

de ez a jelentős átdés miatt sok esetben nehéz feladat. Kiderült viszont, hogy mindkét kórképben döntő szerepet játszik a fibroblast növekedési faktor 3-as típusú receptorának hibája. Az ehhez vezető G380R mutáció az achondroplasiára, az N540K mutáció a hypochondroplasiája jellemző, és ez megnyilvánul a phenotypusban, például a kar-fesztávolság per testmagasság arányában is<sup>3</sup>.

A chromosoma-rendellenességek miatt kialakuló kórképek nagy részében még nem sikerült ilyen részletes genotypus-phenotypus összefüggéseket kimutatni.

Az alacsony termettel, jellegzetes arccal („körte-orr”, hosszú philtrum), ritkás hajjal járó tricho-rhino-phalangealis szindrómának (TRPS) három típusát különböztetik meg a társuló csontanomáliák szerint. Mindegyik változatban a 8-as chromosoma q24.12 szegmentjének deletioja valószínűsíthető, de pontosabban egyelőre nem lehet tudni. Márpedig a TRPS típusát hasznos volna már csecsemőkorban tisztázni, mert a Langer-Giedion szindrómának is nevezett TRPS2 a fokozatosan jelentkező és malignizálódásra hajlamos többszörös exostosisok miatt a többenél szorosabb felügyeletet, gondozást igényel. A differenciálásra jelenleg nincs más mód, mint a phenotypus gondos elemzése és az érintett gyermekek nyomonkövetése<sup>4</sup>, (de lehet persze, hogy a genotypus pontosabb megismerése révén a helyzet rövid időn belül megváltozik).

A hagyományos orvosi eljárásoknak, és ezen belül a fizikális vizsgálatnak tehát változatlanul fontos szerepe van a genetikai betegségek felismerésében és azonosításában. Különösen fontos az életminőséget nem befolyásoló, de a megzavart differenciálódást jelző kis jelek figyelembe vétele. Ezek összképe adja a dysmorphiás küllemet, amelyet sokszor nehéz definiálni, de néha már első megtekintésre észre vesszük a „furcsa” arcot, a testrészek nem feltűnően torzító, de szokatlan arányait, az ujjak, körmök különös alakját. A legtöbb szindrómát a kis és nagy rendellenességek kombinációi jellemzik, ezért az újszülött első „státuszoláskor” leírt minden adat fontos lehet a későbbiekben, még akkor is, ha nem tudjuk, hogy miről lehet szó, csupán rögzítjük a számunkra szokatlan képet.

Így többek között javasolt a fülek helyzetének, alakjának, a szemrések irányának, akár csak benyomás alapján megítélt hosszának, az ujjak, körmök nagyságának, alakjának, a bőrön látható pigment-foltok, érhálózatok, behúzódnások („gödröcskék”) és egyáltalán minden „furcsaság” precíz leírása<sup>5,6</sup>. Még az erősen szubjektív impressziók, mint „öreges arc”, „karomszerű ujjak” stb. rögzítése is hasznos lehet a későbbi kivizsgálásokban.

*Összefoglalva*, a genotypus megismerése, a funkcionális genomika haladása roppant ígéretes a diagnózis, egyéni és családi prognózis és az személyre szabott, optimális kezelés meghatározásában. Ugyanakkor genetikai vizsgálatot csak úgy, „általában” végezni nem lehet, csakis a klinikum alapján szükségesnek látszó célzott vizsgálatnak van értelme. A hagyományos orvoslás módszerei és a legújabb molekuláris genetikai eljárások tehát nem zárják ki egymást, ellenkezőleg, csak egymást kiegészítve lehetnek igazán hatékonyak. Ezért az orvostudományban, továbbképzésben és mindennapi gyakorlatunkban egyszerre kell törekednünk a phenotypus és genotypus elemzésének minél alaposabb elsajátítására és folyamatos tanulmányozására.

## Hivatkozások

1. Oláh É: A klinikai genetika alapjai. Medicina, Budapest, 1999.
2. Scriver CR, Waters PJ: Monogenic traits are not simple. Lessons from phenylketonuria. *Trends in Genetics* 1999; 15:267-272.
3. Matsui Y, Yasui N, Kimura T és mtsai: Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998; 80-B:1052-1056.
4. Lüdecke H-J, Schaper J, Meinecke P és mtsai: Genotypic and Phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001; 68:81-91.
5. Méhes K.: Informative morphogenetic variants in the newborn infant. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
6. Aase JM: Diagnostic dysmorphology. Plenum, New York-London, 1990.