

Fókuszban a klinikai genetika

Beszélgetés a Fialat Nőorvosok Társasága elnökével

Az IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja novemberi számában beszámolót közöltünk a Fialat Nőorvosok Társasága Szakmai Továbbképző Tanfolyamáról és X. Jubileumi Kongresszusáról. A tudományos rendezvény Genetika szekciójában szó esett a nem invazív prenatális tesztekéről és arról is, hogy befolyásolhatja-e a fogamzásgátló tabletta hosszú távú szedése a Down-szindróma előfordulási valószínűségét. A téma szakértője Dr. Nagy Gyula Richárd szülész-nőgyógyász, klinikai genetikus szakorvos, a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika osztályvezető egyetemi adjunktusa – egyben a társaság elnöke –, aki lapunknak adott interjújában tájékoztatott a tárgykörben végzett kutatások eredményeiről.

– Elnök úr, milyen visszhangja volt a kongresszusoknak?

Nagyon jó visszajelzéseket kaptunk, mind az előadások szakmai színvonalát, mind az ultrahangos gyakorlati képzés hasznosságát illetően. A tudományos program összeállításakor arra törekedtünk, hogy minden szekcióban hangozzon el előadás a szakma jeles képviselőjétől, de lehetőséget kapjanak a bemutatkozásra a szakorvosjelöltek és a fiatal szakorvosok is. Fontosnak tartjuk ugyanis, hogy a pályakezdő kollégák ne csak a klinikumban, hanem az előadások megtartásában is kipróbálhassák magukat és részeseivé váljanak a tudományos közéletnek. Így a kongresszusunk amolyan ugródeszka gyanánt szolgálhat mindazoknak, akiknek a nyilvános előadások tartásában nincs még kellő rutinjuk. Örömmel tapasztaltuk, hogy mindenki komolyan vette a felkészülést, és olyan prezentációt hozott, ami bármilyen nemzetközi rendezvényen is megállná a helyét. Már a múlt évi kongresszuson is feltűnt, hogy az előadók jó része rendelkezik valamilyen tudományos minősítéssel, így az idei rendezvényt már össze tudtuk kapcsolni egy szakmai továbbképző tanfolyammal is, amiért minden résztvevő 36 kreditpontot számolhatott el.

NON-INVÁZÍV PRENATÁLIS TESZTELÉS

– A kongresszuson külön szekció foglalkozott a prenatális genetikával, ami egyben az Ön szűkebb szakterülete. Milyen fő kérdések kerültek napirendre?

Azt jártuk körbe, hogy mik azok a vizsgáló módszerek, amelyekkel úgy nyerhetünk információt a magzat genetikájáról, hogy közben nem veszélyeztetjük sem az ő, sem az anya egészségét. A prenatális diagnosztikában tudniillik két csoportra osztjuk a vizsgáló eljárásokat: invazív, és nem in-

vazív vizsgálatokra. Az invazív vizsgálatok között szerepel a magzatvíz és a méhlepény mintavétel, valamint a chordocentezis (a nemzetközi szakirodalomból percutaneous umbilical blood sampling néven, PUBS rövidítéssel ismert köldökzsínór-punkció). Történetileg idetartozik még a coelocentezis (az embrionális coelomafolyadék aspirációja – ez a módszer nem terjedt el), és a magzat szöveteiből történő biopszia (jelentősége ma már csekély). A nem invazív módszerek közé tartozik a magzati ultrahangvizsgálat, ami bizonyos esetekben – például spina bifida, hasfali defektus, vagy szívfejlődési rendellenesség kimutatásában – diagnosztikus értékű lehet, de például a Down-szindróma esetében csak szűrésre alkalmas. Az elmúlt másfél évtized tudományos fejlődésének köszönhetően ma már meg tudjuk vizsgálni az anyai perifériás vérből kinyert magzati sejteket, s az ún. szabad magzati DNS-t is. A non-invazív magzati diagnosztika lehetőségeit az ezredforduló táján kezdték el intenzíven kutatni. A 2000-es évek első felében a problémakör a nemzetközi kutatási trendek élvonalába került, hazánkban az I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán is több vizsgálat zajlott ezen a területen. Jómagam orvostanhallgatóként kezdtem érdeklődni a téma iránt, és az orvosi diploma átvételét követően, 2001-től – ekkor helyezkedtem el a klinikán – Dr. Papp Zoltán professzor úr biztatására aktívan bekapcsolódtam a tudományos munkába. Az elmúlt tíz évben több ilyen témájú közleményt megjelentettünk, sőt két PhD dolgozat is született ebben a tárgykörben. Számos hazai és nemzetközi kongresszusra is elvittük a kutatási eredményeinket.

– Mi hozta meg az áttörést a prenatális diagnosztikában?

A legfontosabb mérföldkövet az jelentette, hogy beigazolódott: terhesség alatt az anyai perifériás vérből magzati sejtek és szabad DNS mutatható ki. Mi – és még sok más tudományos műhely szerte a világon – azt kutattuk, miként tudnánk ezt diagnosztikai céllal használni. Kulcskérdés volt, hogy milyen módon lehet automatizálni a laboratóriumi folyamatot úgy, hogy viszonylag rövid idő alatt nagyobb mennyiségű mintát lehessen feldolgozni. Az ún. újgenerációs szekvenálási eljárások megjelenésével merült fel a lehetősége annak, hogy ennek segítségével tulajdonképpen molekulaszámlálást végezzünk.

– Mit jelent ez pontosan?

A nem invazív prenatális tesztelesek esetén végzett ezen szekvenálások esetén ne arra gondoljon, mint amikor egy monogénes betegségben meg akarjuk keresni a génhibát, megnézni, hogy egy adott génből mi hiányzik, vagy mi

különbözik az egészségestől. Korábban a magzati szabad DNS izolálására törekedtek a fragmentumok mérete, illetve metiláltsága alapján. Ezt nehéz megoldani a gyakorlatban, ezért van óriási jelentősége annak a felismerésnek, hogy valójában erre az izolálásra nincs is szükség, az anyai periferiás vérmintából mind az anyai, mind pedig a magzati szabad DNS-t egyszerre vizsgáljuk.

– Ha jól értem, az így kinyert információk az anyai és a magzati DNS-t együtt, egyszerre reprezentálják.

Igen, ez pontosan így van. Ha például a 21-es kromoszómát nézzük – tekintve, hogy a Down-szindrómát a számfeletti 21-es kromoszóma okozza –, a dolog a következőképpen néz ki. Az anya vérében rengeteg saját szabad DNS töredék, és jóval kevesebb magzati DNS töredék kering. Az anya két darab 21-es kromoszómájából és a magzat két darab 21-es kromoszómájából származó töredékek egy bizonyos mennyiséget adnak ki. Ez a mennyiség biztos, hogy kisebb, mintha a Down-szindrómás magzat három darab 21-es kromoszómájából érkező töredék adódna hozzá az anyáéhoz. Tehát a 21-es triszómiás magzat extra mennyiségű, a 21-es kromoszómát reprezentáló magzati szabad DNS-t bocsát az anya keringésébe.

– Mennyire megbízhatóak a nem invazív prenatális tesztek?

Ha összevetjük a klasszikus, jelenleg is alkalmazott szűrőmódszereket – mint például a kombinált és integrált tesztet – a nem invazív prenatális tesztelést, ez utóbbinak akár tízszer is jobb a pozitív prediktív értéke, még a kromoszóma rendellenesség tekintetében alacsony kockázatú populációban is. Ezt az adatot a verifi tesztelést kapcsolatban idén februárban publikálták a nagynevű New England Journal of Medicine folyóiratban. Összehasonlítva a jelenleg ismert és használt vizsgálómódszereket, a nem invazív prenatális tesztek az invazív vizsgálatokkal azonos hatékonysággal képesek kimutatni a 21-es triszómiát. Sorrendbe állítva: diagnosztikus értékű továbbra is az amniocentesis (vagy a méhlepény mintavétel), ezt követi a teljesítményét tekintve a diagnosztikát megközelítő nem invazív prenatális teszt, és a sort az eddig alkalmazott szűrések – a biokémiai szűrések, a kombinált és integrált tesztelés – zárják.

TUDOMÁNY HATÁROK NÉLKÜL

– Mikor válhat a nem invazív prenatális teszt a mindennapi rutin részévé?

A non-invazív prenatális genetikai tesztek 2011-től váltak a várandós anyáknak felajánlhatóvá, elsőként az Egyesült Államokban, hiszen a tengerentúli nagyvállalatok élen jártak a vizsgálatok kifejlesztésében. Ezután fokozatosan terjedtek el Európában, a Távol-Keleten, és a világ számos országában. Az ezt követő időszakban a nem invazív prenatális genetikai tesztek számarányának exponenciális növekedése figyelhető meg – mindeddig világviszonylatban kb. nyolc-százezer-egymillió darab tesztet végeztek el –, míg az inva-

zív vizsgálatok számaránya ez idő alatt több, mint 50 százalékkal csökkent.

Jelenleg azon munkálkodunk, hogy a non-invazív prenatális genetikai tesztek minél több kismama számára elérhetőek legyenek. Ha a szűrővizsgálattal egy aneuploidia (számbeli kromoszóma rendellenesség), – mint amilyen a Down szindróma, – detektálódik egy nem invazív prenatális teszt során, magzatvíz, vagy méhlepény mintavétellel, azaz invazív diagnosztikus vizsgálattal kell azt igazolni. Fontos az is, hogy a Magyar Humángenetikai Társaság szeptemberi közgyűlésén állásfoglalást fogadott el arról, hogy ezek a vizsgálatok – non-invazív prenatális tesztek – minden tekintetben genetikai tesztnek minősülnek. Ennek megfelelően, a Humángenetikai Törvény előírásainak érvényesülnie kell, így például a mintavételt megelőzően preteszt jellegű genetikai tanácsadásban kell részesíteni az érintetteket.*

– Milyen keretek közt zajlik jelenleg hazánkban a nem invazív prenatális tesztelés?

Magyarországon is elérhető a nem invazív prenatális tesztvizsgálatok a várandós anyák számára, oly módon, hogy a mintákat külföldi laboratóriumokba küldjük. Ezek olyan nemzetközi kooperációban működő laboratóriumok, ahol nagyteljesítményű készülékek állnak rendelkezésre a világ különböző országaiból érkezett minták tesztelésére.

– Van rá esély, hogy itthon is létesüljön ilyen laboratórium?

Egy olyan berendezésnek az ára, amivel elvégezhető a tesztvizsgálat, rendkívül magas. De nemcsak az a probléma, hogy igen drága a technológiai háttér. Ezek a nagyteljesítményű készülékeken egy bizonyos minimális eset-számnak át kell futnia ahhoz, hogy a mindennapi rutinban biztonságosan működjenek. Ez a gyakorlatban akár több ezres nagyságrendű mintát jelent, ami csak nemzetközi együttműködésben valósítható meg. Mindezek mellett a technológia gyors fejlődésével folyamatosan újabb, jobb, gyorsabb berendezések jelennek meg, amit nehéz követni. A nemzetközi szintű együttműködéseknek ezért lehet fontos szerepe. Megjegyzem, ez a genetika területén egyáltalán nem ritka jelenség. Számos esetben ismertek bizonyos genetikai problémákra specializálódott olyan nemzetközi centrumok, ahová a világ összes tájáról küldenek mintákat, így akkora esetszám gyűlik össze, ami biztonságossá teszi a vizsgálatok elvégzését. A nemzetközi együttműködések jelenleg is fontosak, hogy elérhetővé tegyünk a nem invazív prenatális teszteket a magyar édesanyák részére is.

– A genetika robbanásszerű fejlődésén ment keresztül, ami azt eredményezheti – Falus András professzort idézem –, hogy hat-nyolc év múlva már mindannyiunk zsebében ott lapulhat a saját információkészletünket tartalmazó személyes DNS-chipkártya. A kérdés az, hogy ennek a hatalmas adathalmaznak az ismerete hogyan fordítható az emberiség javára?

Jelenleg ott tartunk, hogy a birtokunkban lévő genetikai információmennyiséget és a tudásunkat túlhaladta a technológia. A szekvenáló eljárásoknak köszönhetően nagyon nagy adathalmazhoz jutunk, és a kérdés valóban az, hogy mit tudunk ezzel kezdeni. Megfordult a trend: míg korábban egy adott kutatásban néhány paramétert vizsgáltunk sok betegen, addig ma rengeteg dolgot vizsgálunk meg viszonylag kisebb betegcsoporton. Úgy is fogalmazhatnánk, hogy az egy betegből érkező információk száma hatványozódott. Szerencsére sok olyan terület van, ahol ezeket az új technológiákat a javunkra fordíthatjuk. Ilyen például a nem invazív prenatális tesztlés. Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a tesztek nemcsak a 21-es triszómiát, hanem a 18-as, 16-os, 13-as, 9-es triszómiát és a nemi kromoszómák számbeli rendellenességeit is vizsgálhatják. Sőt: a módszer bizonyos magzati szubkromoszómális rendellenességek detektálására is alkalmas. Ez azt jelenti, hogy ma már nemcsak az egész kromoszómák számbeli rendellenességeit, hanem akár egy részletüknek a kis hiányait (a mikrodeléciókat) is ki tudjuk mutatni.

MEGELŐZHETŐ-E A DOWN-SZINDRÓMA?

– Milyen egyéb genetikai kutatásokon dolgoznak?

Dr. Rigó János professzor úr igazgatósága alatt lehetőségem nyílt a Down-szindróma prevenciójával foglalkozni. Elgondolkodtam azon, hogy ha már non-invazív módszerrel ki tudjuk mutatni a magzat betegségét, ennél az lenne szebb, ha meg is tudnánk azt előzni. Felvettem a kérdést: van-e olyan tényező, ami segíthet nekünk abban, hogy megelőzzük a Down-szindrómát? A kutatásunk abból az alaptézisből indult ki, hogy a meiosis, mint sejtosztódás hosszú, adott esetben 12-52 évig tartó folyamat, ami a megtermékenyítés után komplettálódik. Egy nő petefészke már a megszületések tartalmaz egy petesejt-készletet, ami a továbbiakban nem gyarapodik, hanem szép lassan elfogy. Egyes kutatások eredményei alapján felmerült, hogy a Down-szindróma talán nem is a meiosis alatt bekövetkező ún. non-diszjunkció eredménye, hanem a valóságban egy másfajta mechanizmus áll a háttérben. Kimutatták ugyanis, hogy már a leánymagzat petesejtjeiben is megfigyelhetők 21-triszómiás petesejtek, még azon sejtek között is, amelyek be sem léptek a meiosisba, azaz még a pre-meiotikus mitosis fázisában vannak. E modell szerint a Down-szindróma egy eleve 21-es triszómiás sejt szükségszerű non-diszjunkciója – ezt szekunder non-diszjunkciónak nevezzük. Ezekről a sejtekről azt is feltételezik, hogy érésükben lemaradni látszanak a normális 21-es kromoszómakészletű sejtekhez képest, vagyis lassabban fogynak el. Így az anyai életkor előrehaladtával az előregedő petefészekben növekszik a triszómiás petesejtek relatív arányszáma. Erre alapoztam azt a kérdést, hogy vajon azok a tényezők, amelyek csökkentik az ovulációs számot, előnyösen hathatnak-e ebből a szempontból. Ha meg tudnánk őrizni a petefészek petesejtkészletét, akkor ez kedvező lehet-e a későbbiekre nézve, vagy sem?

– Találtak ilyen tényezőt?

Megnéztük, hogy találmunk-e különbséget az ovulációs számot befolyásoló tényezőkben azoknál a várandósoknál, akiknél az idős anyai életkor miatt elvégzett magzatvíz mintavétel során egészséges kromoszómakészletet találtunk, illetve azoknál, akiknél kromoszóma rendellenességet észleltünk. Sokféle tényezőt összevetettünk, melyek valamilyen módon hatással lehetnek az ovulációra. Mivel az orális fogamzásgátlók köztudottan gátolják az ovulációt is, azt is megvizsgáltuk, hogy az index terhességet megelőzően ki hány évig szedett összességében fogamzásgátló tablettát. Azt találtuk, hogy azok a várandósok, akiknél magzatvíz mintavétellel egészséges terhesség igazolódott idős anyai életkorban, átlagosan hat évig szedtek fogamzásgátló tablettát, míg azok, akiknél kromoszóma rendellenességet észleltünk, átlagosan csak valamivel kevesebb, mint három és fél évig. Következésképpen a fogamzásgátló tabletták szedése csökkentheti a Down-szindróma előfordulási kockázatát.

– Ez merész gondolat, hiszen a fogamzásgátló tablettákkal kapcsolatban inkább azt szokták vizsgálni, hogy okoznak-e bármilyen rendellenességet...

Igen, de az összes eddigi tanulmány arra irányult, hogy a terhességet közvetlenül megelőző időszakban szedtek-e az anyák fogamzásgátló tablettát. A legtöbb esetben egyébként ilyenkor sem sikerült igazolni semmilyen káros hatást. Megjegyzem: maga a tény, hogy valaki a terhesség bekövetkeztekor fogamzásgátló tablettát szed, nem indikáció a terhesség megszakítására. Azt viszont soha senki nem vizsgálta, hogy az anyák összességében hány évig használtak fogamzásgátló tablettát a terhesség vállalását megelőző időszakban. Miért lehet ez érdekes? Mert a mai világban kitolódott az első gyermekvállalás ideje. Húszévesen még sokszor a felsőfokú tanulmányok és a karrierépítés köti le a lányokat, viszont harmincévesen szívesen szülnének. Az idő előrehaladtával azonban a petesejtek fogyni kezdenek – elovulálnak, illetve apoptózis áldozatául esnek –, ezért igen fontos a petesejt rezervoár megőrzése. Fogalmazhatunk úgy is, hogy a petesejtkészlet kincset ér, amire a nőknek vigyázniuk kell. A mi elképzeléseink szerint lehetséges, hogy a fogamzásgátló tabletták egy olyan tényező, ami ezt a dolgot előnyös irányban befolyásolhatja.

– Hány várandóst vontak be a vizsgálatba?

Két év adatait néztük át. Ebben az időszakban 119 számbeli vagy szerkezeti kromoszóma rendellenességet igazoltunk. A Down-, Edwards-, vagy Patau-szindrómás esetek közül az idős anyai életkorban lévőket vizsgáltuk: 37 anyától tudtunk begyűjteni minden, a vizsgálathoz fontos adatot. A 92 fős kontrollcsoport résztvevőinél a magzatvíz mintavétel oka – a betegcsoportéhoz hasonlóan – az idős anyai életkor, illetve valamilyen szűrővizsgálat emelkedett rizikószintje volt. Arra jutottunk tehát, hogy majdnem kétszer annyi ideig szedtek orális fogamzásgátlót azok az anyák, akiknél a magzatvíz mintavétel egészséges terhességet

mutatott ki. Hangsúlyozni kell, hogy ez a 2012-ben leközölt vizsgálatunk egyelőre még „pioneer study”, amit tőlünk függetlenül kutatásoknak is igazolni kell majd.

– **Tervezik-e ennek az ígéretes tanulmánynak a folytatását?**

Szeretnénk még részletesebben körbejárni ezt a kérdést, ezzel kapcsolatban egyéb vizsgálataink is folyamatban vannak. Természetesen tervezzük a jelenleg zajló kutatásaink eredményeinek majdani publikálását is, ám ennek még nem jött el az ideje, így érdemben erről még nem nyilatkozhatok.

Boromisza Piroska

* *A Magyar Humángenetikai Társaság közgyűlésének állásfoglalása és a társaság elnökével, Dr. Melegh Béla professzorral készített interjúnk az IME 2014. szeptemberi számában olvasható (szerk).*

NÉVJEGY



Dr. Nagy Gyula Richárd summa cum laude minősítéssel végzett a Semmelweis Egyetemen. 2001 októberétől a Semmelweis Egyetem I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának dolgozója. 2007 januárjában szülészeti-nőgyógyászati szakvizsgát szerzett, majd ugyanebben az évben a non-invazív magzati diagnosztikával kapcsolatban írt disszertációját védte meg, s szerzett summa cum laude minősítéssel PhD fokozatot. Klinikai genetikából 2009-ben szakvizsgázott. A klinika orvosaként az intézményben zajló graduális és posztgraduális képzésben oktatóként vesz részt (medikusképzés, rezidensképzés, továbbképző kurzusok), valamint 2005-2008 között szülész-nőképzésben is oktatott. Az egyetemen a kezdetektől fogva

bekapcsolódott az angol nyelvű szülészeti-nőgyógyászat oktatásba, melynek 2009 óta a vezetője. Az orvostanhallgatók képzésében betöltött fontos szerepe miatt 2014-ben a magyar és idegen nyelvű medikusképzés egészének vezetésével bízták meg. A klinika több részlegének volt már osztályvezetője. Jelenleg a Nőgyógyászati Osztályt vezeti. Egyetemi adjunktusi kinevezést 2013-ban kapott. Számos hazai és nemzetközi kongresszus szervezésében vett részt. Több orvostársaság tagja (Fiatal Nőorvosok Társasága, Magyar Nőorvos Társaság, Magyar Humángenetikai Társaság, Magyar Szülészeti Nőgyógyászati Ultrahang Társaság, European Society of Human Genetics, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy), és a Fiatal Nőorvosok Társaságának 2009 óta elnöke.

Az új egészségügyi informatikus generáció színre lépett – beszámoló az I. FIESZTA-ról

2014. december 3-án hagyományteremtő szándékkal került megrendezésre az első Fiatal Informatikus Egészségügyi Szervezők Találkozója (FIESZTA). A Semmelweis Egyetem Egészségügyi Közszolgálati Kar és a Neumann János Számítógép-tudományi Társaság Orvos-biológiai Szakosztály Ifjúsági Csoportja által közösen szervezett rendezvénynek a Semmelweis Egyetem I. Számú Belgyógyászati Klinikája adott otthont. A rendezvény célja az volt, hogy a hazai egészségügyi informatikai képzésben részt vevő hallgatók tájékozódhassanak a képzési terület aktualitásairól, a tudományterület kihívásairól, a munkaerőpiac által a szakterülettel elvárt igényeiről. A találkozón résztvevő piaci szereplők aktívan közreműködtek abban, hogy a hallgatók kérdéseire adott válaszaikkal irányt mutattak bevezessék őket a magyar egészségügyi informatika mindennapjaiba, reményeink szerint számos hosszú távú kapcsolat született a nap folyamán.

Az elhangzott előadások alapvetően három téma köré csoportosultak: a hallgatóság, az oktatók és a pályakezdők nézőpontjából is megismerhette az egészségügyi informatika életpálya szépségeit és nehézségeit, majd a szakterület neves képviselői felvázolták azt a negyedévszázados jövőképet, amelyet az elektronikus egészségügy célként tűzhet ki maga elé. A találkozó zárásaként azok a fejlesztési területek kerültek terítékre, amelyek már ma is aktívan befolyásolják az egészségügyi ellátás minőségét.

A találkozó folyamán került sor a rendezvény kísérőprogramjaként meghirdetett FIESZTA 2014 pályázat díjátadására is. A pályázaton résztvevő hallgatók egy megadott téma kidolgozásával nevezhettek a megmérettetésre, amelyen végül a legjobb három pályaművet író hallgató – támogatóink által felajánlott – értékes tárgynyereményt vehetett át jutalmul.

A rendezvényt jellemző érdeklődésre alapozva vitathatatlan, hogy a fiatalok megérkeztek az egészségügyi informatikába és hangjukat is hallatni kívánják.

Jövőre újra FIESZTA!