

A DOWN-KÓR GENETIKAI ALAPJAI



Földünk mintegy hétmilliárd lakosa közül több mint hatmillió ember Down-kóros. Akadnak közöttük gyerekek, felnőttek egyaránt, vannak, akik életük végéig ápolást, gondozást igényelnek, de olyanok is élnek közöttünk, akik lehetőségeikhez mérten teljes értékűnek tekinthető életet élnek.

Magyarországon átlagosan minden 625-ik terhességből születhet Down-kóros újszülött.

A kórképet először Langdon Down (1828–1896) angol orvos írta le. Legfőbb jellemzőjeként a mentális retardációt, azaz a szellemi képességek elmaradását jelölte meg, de ezen kívül néhány jellegzetes testi tünet is sújtja az érintetteket. Ezek közül a leggyakoribbak a következők: széles arc, behúzott belső szemzug, lapos profil, széles, lapos orrgyök, magasan ívelt szájpaddlás, nagy, duzzadt nyelv, amely gyakran kilóg a szájból, szabálytalan fogazat, széles, rövid nyak redőzött bőrrel, lapos emlőbimbók, zömök testalkat, rövid, tömpe ujjak. A tenyéren jellegzetes harántredő figyelhető meg, igen gyakoriak a különféle szívfejlődési rendellenességek, gyomor-bélrendszeri problémák, hallászavar, kancsalság és egyéb szemészeti elváltozások. A fiúk nemi szervei fejletlenek, a férfiak terméketlenek. A lányok, ha elérik az ivarérett kort, teherbe eshetnek, gyermekeik lehetnek egészségesek, de lehetnek szintén Down-kórosok is. A felsorolt testi tünetek közül legalább négy már újszülött korban könnyedén felismerhető.

Mivel a Down-kóros egyének immunrendszere gyengébb, így a különböző fertőzésekre annyira fogékonyak, hogy a mások számára banális betegségek számukra akár végzetesek is lehetnek.

1959-ben Lejeune (1926–1994) felfedezte a Down-kór genetikai okát. Míg az egészséges ember egyes sejtjeiben 46 darab kromoszóma található (kivételet képeznek az érett ivarsejtek), addig a Down-kórosok döntő többségének (kb. 95%) 47 darab kromoszómával rendelkeznek a sejtjei. A hasonló alakú és méretű kromoszómák meghatározott tudományos elvek alapján párokba rendezhetők, és a párokat arab számokkal, illetve az ábécé egyes betűivel (A, B, C, D, E, F, G) is jelölik. Így 23 pár kromoszóma alkotja testi sejtjeink kromoszóma-garnitúráját. A kromoszómák egyik tagja eredendően a spermiumból, a másik tagja a petesejt kromoszómáiból származik. A Down-kóros személyeknél a 21-es számú (G) kromoszómából 3 darab van jelen. Ezt triszómiás állapotnak nevezik. A Down-kór sejtitanilag tehát legtöbbször a 21-es kromoszóma triszómiáját

jelent. A kromoszóma-többlet az ivarsejtek (leginkább a petesejt) érési osztódásakor keletkező zavarból ered, amikor a számfelvező (meiotikus) osztódás első szakaszában nem különülnek el egymástól a homológ párok egyes tagjai, vagy az osztódás későbbi (mitotikus) szakaszában a kromoszómák centromériái nem válnak szét, így a kromatidák együtt maradnak. Ezek az úgynevezett nondiszjunkciós folyamatok az egyik utódsejtben kromoszóma-többletet, míg a másikban hiányt okoznak. (A nem ivari kromoszómákat érintő hiányok halálos mutációk, ezek az embriók általában már a méhen belül elhalnak.)

Osztódási zavar bekövetkezhet a már megtermékenyült petesejtből fejlődő embrióban is, és az ép kromoszómagarnitúrával bíró sejtek mellett bizonyos százalékban jelen lehetnek a 21-es kromoszóma triszómiájával rendelkező sejtek. Ez a jelenség az egyed úgynevezett mozaikosságát eredményezi. A kóros sejtek mennyiségének eloszlása jelentős mértékben befolyásolhatja a Down-kórra jellemző tünetek mértékét.

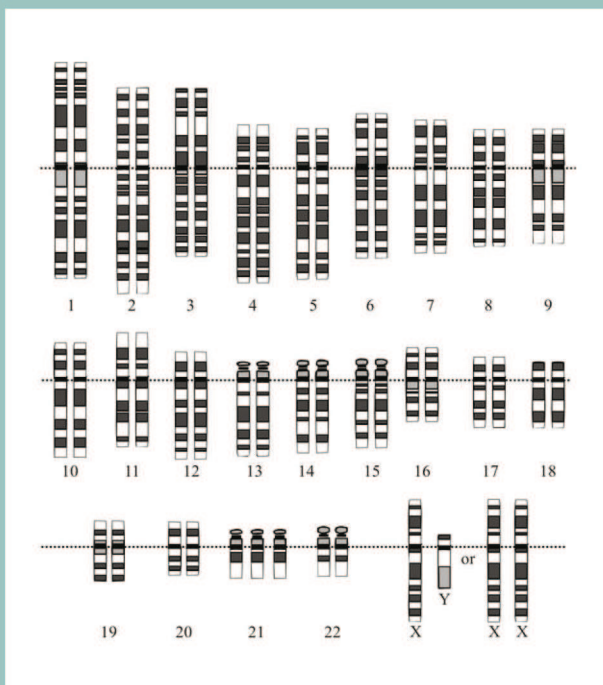
Az elváltozás genetikai hátterében nemcsak számbeli, hanem szerkezeti kromoszóma-rendellenesség is állhat. Ilyen esetben a három darab 21-es kromoszóma közül az egyik áthelyeződik (transzlokálódik) egy másik – általában a D-vel jelölt 13-as, 14-es vagy a 15-ös – kromoszómára (jelölése: t D/G). A transzlokációs kromoszóma megváltozott alakja a kromoszóma-analízis során azonnal felismerhető. Ritkán előforduló szerkezeti változás két 21-es kromoszóma összeolvadása (centrikus fúzió) okozta triszómiás állapot.

Öröklődésbiológiai szempontból nagy jelentőségük van a transzlokációs kromoszómával rendelkező, tünetmentes személyeknek. Esetükben a sejtek kromoszómaszáma 45, a 46-ik kromoszóma a fent leírtak szerint áthelyezve megtalálható egy másikon, tehát nincs genetikai anyagvesztéség. Őket kiegyensúlyozott transzlokáció hordozóknak nevezik. Gyermekük azonban 50%-os eséllyel örökölhették ezt a mutációt, és Down-kórosak lehetnek. A két 21-es kromoszóma transzlokációjával (t G/G) rendelkező tünetmentes szülőtől csak Down-szindrómás gyermek szülehet.

Gyakran felvetődő kérdés, hogy Down-kóros nőknek születhet-e egészséges gyermekük. Az ivarsejtek képződésének sejtosztódási mechanizmusa révén elvileg 50% eséllyel születhetnek egészséges, illetve az anyához hasonló kromoszóma-elváltozással bíró Down-kóros gyermekek.

Egészséges anyák esetén a Down-szindróma kialakulásában döntő szerepet játszik az anyai életkor. Nemzetközi adatok tekintetében, míg a 25 év alatti korosztályban a kockázat 1/1500, addig 30 éves korban ez már 1/910-re emelkedik, majd tovább növekszik. 35 éves anyai életkorban már 1/380, 40 éves

nőknél pedig 1/110 a kockázati arány. Innentől kezdve drámaian emelkedik a Down-kór rizikója (41 éves nőknél 1/85, 43 éveseknél 1/50, 45 éveseknél 1/30). Ez a kérdés azért is jelentős, mert az elmúlt évtizedekben a megváltozott társadalmi, gazdasági helyzet, a nők megváltozott társadalmi és családi szerepvállalása érezhetően kitolta a gyermekvállalás időpontját. Bár a kockázati



arány a negyven év feletti korosztályban igen magas, mégis a legtöbb Down-szindrómás a fiatalabb (35 év alatti) anyák terhességéből származik. A jelenség oka az, hogy a fogamzás gyakorisága ebben a korban lényegesen nagyobb, illetve a szűrővizsgálatok jelentősége nem elhanyagolható.

Ugyanakkor nem hagyható figyelmen kívül, hogy az emelkedett apai életkor is kockázatonövelő tényező lehet.

Megelőzhető-e a Down-kór kialakulása? Mivel a betegség döntően sejtosztódási zavar következménye, biztos megelőzésére nincs mód, de sokat tehetünk a korai felderítés érdekében. Feltétlenül érdemes felkeresni a Genetikai Tanácsadót abban az esetben, ha a leendő szülők közvetlen rokonai között (testvér, unokatestvér stb.) előfor-

dult már a betegség, vagy ha a leendő szülőknek már volt Down-kóros gyermekük, esetleg többszörös vetélésen is átesett már a nő. A leendő szülők kromoszómavizsgálatával felderíthetők a tünetmentes hordozók. A már bekövetkezett terhesség során a kockázati értékek (magas anyai életkor, előzetes terhességek kimenetele, fennálló betegségek stb.) figyelembevételével minél több információ gyűjthető a fejlődő magzat esélyeiről. Ezeket a vizsgálatokat prenatális, azaz a születés előtti genetikai szűrővizsgálatoknak nevezik.

A vizsgálatok egyik csoportja az anyai vérben keringő hormonok és magzati fehérjék mennyiségének elemzésén alapul. Ezek az úgynevezett biokémiai markerek 70-80%-os megbízhatósággal kiszűrhetik a beteg magzatot (alacsony AFP, konjugált ösztriol, valamint Pregnancy Associated Plasma Protein értékek, illetve a magas béta hCG és Inhibin-A mennyiség). A terhesség 11-13. hetében a biokémiai markerek mennyiségének mérésén túl végzett ultrahangvizsgálat (tarkóerdő-mérés, orrcsont láthatósága, magzati szívfrekvencia) segíthet a Down-kór felismerésében. Amennyiben a Down-kór kockázata igen magas, és a gyanú jeleit az anyai vizsgálatok is megerősítik, magzati sejtek mintavételére kerülhet sor (külső magzataburokból nyert szövetminta, vagy magzatvíz-mintavétel), melynek során megfelelő technikával eljárással néhány napon belül a magzati sejtekből nyert kromoszómák vizsgálhatók. Ez a kariogram-analízis, amely egyértelműen kizárja, vagy megerősíti a Down-kór diagnózisát. Amennyiben a kromoszómák nem vizsgálhatók, a nem osztódó sejtek magvaiban megfelelő eljárással (FISH-technika) kimutatható a számfeletti 21-es kromoszóma.

A kedvezőtlen eredmény közlése igen nagy körültekintést, és szakmai felelősséget követelő munka, de a magzat további sorsáról való döntés kizárólag a szülők joga.

POLGÁR VERONIKA