

A medicina lehetőségeinek bővülése biotechnológiai módszerek alkalmazásával

Kosztolányi György

Az elmúlt évtizedek folyamatos biotechnológiai fejlődése a XXI. század kezdetére ugrásszerű változáshoz vezetett a biomedicinában. Az emberi genom bázissorrendjének feltárása növekvő érdeklődést keltett a genetika iránt, noha változatlanul zavar tapasztalható a genetika hatásának megítélésében az orvosi gyakorlatban. A genomika fogalma még misztikusabb. A jelen munka röviden áttekinti a biotechnológiai fejlődésnek köszönhető legfontosabb előnyöket. Ezek révén az orvostudomány olyan szakaszhoz érkezett, amelyben az egyének genomjának vizsgálata segítségére lesz az orvosnak, hogy meghatározza az optimális megelőző intézkedést, a helyes diagnózist és a terápia megválasztását.

genomika, genetikai hajlam, polimorfizmus, genom és környezet, genomikai kutatás

NEW PROSPECTS IN MEDICINE BY THE APPLICATION OF BIOTECHNOLOGICAL METHODS

The recent completion of the sequence of the human genome – thanks to the developments in biotechnology – has increased interest in genetics, but confusion remains about the role of genetic information in the medical practice. The role of genomics (a term coined only 15 years ago) in medicine is even more confusing. This review summarizes briefly the most important advances relating to the robust development in biotechnology, by which the practice of medicine has entered an era where the individual patient's genome could help to determine the optimal approach to care, whether it is preventive, diagnostic, or therapeutic.

genomics, genetic susceptibility, polymorphism, genome and environment, genomics research

dr. Kosztolányi György (levelezési cím/correspondence):
Orvosi Genetikai és Gyermekejlődéstani Intézet, Pécsi Tudományegyetem;
MTA-PTE Klinikai Genetikai Kutatócsoport/University of Pécs,
MTA-PTE Clinical Genetics Research Group,
Department of Medical Genetics and Child Development;
H-7623 Pécs, József Attila u. 7. E-mail: gyorgy.kosztolanyi@aok.pte.hu

Érkezett: 2005. március 21. Elfogadva: 2005. augusztus 8.

Az elmúlt évtizedek folyamatos biotechnológiai fejlődése a XXI. század kezdetére ugrásszerű változáshoz vezetett a biomedicinában. Ennek konkrét terméke kétségtelenül az ember genetikai állományának, bázissorrendjének feltárása (1, 2). Valós lehetőséggé vált, hogy molekuláris szinten értelmezni lehessen az ember minden biológiai, testi, szellemi tulajdonságát, az emberi populáció tagjainak egyediségét, a populáción belüli variabilitást, a betegséghez vagy idő

előtti halálhoz vezető hajlamot. Noha a bázisszekvencia feltárása, a szervezet felépítését és működését irányító gének megismerése – és ebből adódóan vizsgálhatósága – önmagában még nem jelenti azt, hogy tisztázódik a normális és kóros folyamatok mechanizmusa is, a genom feltárása megnyitotta az utat a patomechanizmusok hibás kód felől induló kutatása előtt, illetve a kódolórendszerbe való beavatkozás, a génterápia felé is (3, 4).

Genetika versus genomika

Az emberi genom bázissorrendjének feltárása növekvő érdeklődést keltett a genetika iránt, noha változatlanul zavar tapasztalható a genetika medicinára gyakorolt hatásának megítélésében (5). A genetika mindent átható szerepének gyakori túlértékelése mellett továbbra is él az a korábban megfogalmazott vélemény, hogy a geneti-

Míg a genetika az egyes géneket és azok hatásait tanulmányozza, a genomika gének sokaságának interakcióit, a gének funkcióját elemzi.

ka nem gyakorol lényeges hatást az orvoslásra, mert a pácienseknek csak egy kis körére irányul. A legtöbb monogénes rendellenesség ritka, azonban ezek együttes népegészségügyi hatása már jelentős, ráadásul az egyes monogénes betegségek mechanizmusának feltárása olyan alapvető patofiziológiai ismeretekhez vezetett, amelyek más, rokon állapotok értelmezésében is számos hasznos információt eredményeztek. A genetika révén a XX. században nemcsak a mendeli törvények szerint öröklődő, úgynevezett monogénes betegségeket ismertük meg, hanem az elmúlt egy-két évtizedben feltárásra kerültek az egyes mutációtípusok és ezek funkcionális következményei (báziscserék, insertiók, deletiók, *nonsense*, *missense*, *frame-shift* mutációk, *loss-of-function*, *gain-of-function*, *regulatory* mutációk), továbbá a nem mendeli öröklődést eredményező monogénes anomáliák is (*imprinting*, *uniparentalis disomia*, *trinucleotid-repeat-expansion* – e kifejezések tartalmának magyarázata meghaladná a közlemény kereteit). Hamarosan eljutunk oda, hogy a speciális genetikai információ meghatározó jelentőségű lesz minden egyes ember egészségügyi ellátásában (5, 6).

Két nem rokon egyén DNS-szekvenciája 99,9%-ban azonos, a 0,1%-nyi bázis azonban elegendő az emberi populáció gyakorlatilag végtelen variabilitásához.

Ha a genetika megítélése nem egyértelmű, a genomika fogalma még misztikusabb. A 15 évvel ezelőtt bevezetett terminológia (7) szélesebb és ambiciózusabb területet jelöl meg célként, mint a genetika: míg ez utóbbi egyes géneket és azok hatásait tanulmányozza, a genomika gének sokaságának interakcióit, a gének funkcióját elemzi, s erre egyre több emberi betegségben van mód. Ha ma például az asthma, a hipertonia, a kövérség vagy a zöldhályog hátterében álló genetikai hajlamról beszélünk, már betegségenként öt-tíz-húsz génre gondolunk. Ezek az ismeretek egyelőre nem jelentenek diagnosztikus értékű

támpontot, s prediktív jelentőségük is csak korlátozott, mégis rendkívül fontosak abból a szempontból, hogy rámutatnak azokra a kandidáns génekre, amelyeknek tanulmányozása elvezethet az adott kórkép patomechanizmusának feltárásához, s ezen keresztül kezelési lehetőségek kimunkálásához (8).

A genomikai tanulmányok hatása az úgynevezett gyakori, komplex betegségek mechanizmusának feltá-

rásán keresztül fog érvényesülni a medicinában. Az ezekkel a betegségekkel kapcsolatban álló gének egyik csoportja azon az alapon játszik szerepet, hogy igen nagy a penetranciájuk, s így mutációik közel mendeli betegségecsoportot eredményeznek (például a BRCA1 és BRCA2, valamint az APC gén mutációi emlő- és ovariumrákot, a HNPCC vastagbélrákot, a MODY 1, 2, 3 diabetest okoz); e mutációk populációs gyakorisága 1/100–1/10 000 között van. A gyakori betegségekkel kapcsolatban álló gének másik csoportjába olyan génmutációk sorolhatók, amelyeknek penetranciája kisebb, populációs gyakoriságuk viszont nagyobb; ilyenek például a CHEK-2 gén colorectalis carcinomában vagy a Leiden-faktor V. mutációja thrombophiliában. Tovább tarkítja a képet, hogy például Alzheimer-betegség kialakulásában mind a ritkább, nagymértékben penetráló mutációk (presenilin 1 és 2), mind a másik csoportba tartozó apolipoprotein E4 allél szerepet játszik.

Genetikai variabilitás, polimorfia

A genomialis medicinában különös jelentőséget nyer az emberi genom variabilitása (9, 10). Két nem rokon egyén DNS-szekvenciája 99,9%-ban azonos (1, 2), a 0,1%-nyi bázis azonban elegendő az emberi populáció gyakorlatilag végtelen variabilitásához. A populáción belül – a monogénes ikrek kivételével – nincs két egyforma ember, minden egyén genomja egyedi, és ebből adódóan minden ember betegségekkel szembeni rizikója más. A gének bázissorrendjének elemzéséből azt is megtudtuk, hogy egy „normálistól” való eltérés a szekvenciában nem jelenti azt, hogy a betegség biztosan bekövetkezik (betegséget okozó mutáció vs. polimorfia) (11, 12). A polimorfia vizsgálhatóságával konkrét tartalommal töltődött meg a betegségekre való hajlam fogalma, s ennek nyomán konkretizálódni fog a környezeti faktorok betegségokozó szerepe is.

A polimorfia kutatása jelenleg két fogalom köré összpontosul (8–15). Az egyik, az úgynevezett „*single-nucleotide-polymorphism*” (SNP), egybázisnyi eltérést jelent a populációs többséghez képest. Ilyen SNP-k a genom 3,1 milliárd bázisán belül milliós nagyságrendben vannak jelen, s ezek révén mindannyian mintegy hárommillió bázist tekintve heterozigóták vagyunk. A másik a *haplotípus*, amely több ezer bázistartalmú szakaszt jelent, s együtt, egy blokként öröklődik. Néhány polimorfia közvetlenül is hatással van az egyén fenotípusára, a többség azonban csupán markere a biológiai diverzitásnak, s a betegségekhez való közelségük révén nyernek jelentőséget az orvoslásban („*linkage disequilibrium*”). Mind az SNP-k, mind a haplotípusok kulcsszerepet játszanak az asszociációs tanulmányokban, amelyek révén nagyszámú érintett páciens és kontrollegyen összehasonlító elemzése nyomán lehet eljutni az adott kórállapot kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorokhoz – hasonlóan ahhoz, amit a családvizsgálatok jelentettek a monogénes betegségek hátterében álló gének azonosításában.

A polimorfia genom szintű vizsgálata lehetőséget

nyújt a genotípus-fenotípus összefüggések mélyebb szinten való újraértékelésére, aminek több vonatkozásban is igen nagy jelentősége van, hiszen segíthet a genetikai heterogenitásból adódó számos tisztázatlan, gyakorlati szempontból igen jelentős kérdés megválaszolásában. Mind az *allélikus heterogenitásból* (egy génlocus mutációi eltérő klinikai képet okoznak), mind a *locus-heterogenitásból* (egyféle vagy hasonló klinikai kép hátterében különböző locusok mutációi állhatnak) adódó nehézségek csak olyan adatok segítségével oldhatók meg, amelyek tudományos igényességgel folytatott geno- és fenotípusbeli elemzésekből születtek (16–18).

Genetikai determináció és környezeti provokáció

A betegségek előidézésében a környezeti és genetikai okok részesedésének arányáról koronként változott az elképzelés. A múlt század első kétharmadában viszonylag nagyobb jelentőséget tulajdonítottak a környezeti ártalmaknak (mikrobiális fertőzések, táplálkozás, foglalkozási ártalmak), és nem vették figyelembe kellő mértékben az egyéni hajlamot. A genetikai ismeretek növekedésével változott az arány, és megjelent az a túlzó szemlélet, amely minden – vagy csaknem minden – rendellenességet, betegséget génjeink hibáival próbált magyarázni. A „túlgenetizáció” azonban tudományosan tarthatatlan, amire paradox módon a legújabb genetikai ismeretek is utalnak: az emberi genom mintegy harmincezer génje (alig több, mint a muslicáé vagy egéréé) kevés annak a végtelen variációnak az előidézéséhez, ami az emberi populáció tagjait jellemzi. A populációs variabilitás, a betegségekkel szembeni egyéni hajlam megértéséhez elengedhetetlen egyrészt a gének közti, másrészt a gének és a környezet közti kölcsönhatások feltételezése. A genomika megteremtette annak a lehetőségét, hogy a genetikai hajlamot egzakt módon lehessen értelmezni és vizsgálni.

A genetikai program adott környezetben, annak függvényében realizálódik. A környezet már a méhen belüli magzati életben meghatározza azt, hogy az egyén milyen irányban fejlődjön, míg később, az élet során, jelentős mértékben befolyásolja az „egészséggel” jelzett egyensúlyt vagy a betegség megjelenését. A poligénes meghatározottság és a környezeti provokáció együtthatását fejezi ki az úgynevezett gyakori, komplex betegségek kórereditére használt *multifaktoriális* megjelölés. A posztgenomikus időszak áttörését jelzi, hogy a hajlamotó *poligénekből* egyre több válik ismertté és vizsgálhatóvá.

Mind több adat utal arra is, hogy a genetikai állomány korántsem olyan stabil, mint hittük, és hogy a környezet jelentős mértékben meghatározza a genom aktuális állapotát (19). Ha figyelembe vesszük az élet során szerzett szomatikus mutációkat, illetve azokat a molekuláris módszerekkel megismert mutációtípusokat, amelyeknek a kialakulásában *epigenetikai* tényezők vagy *transzgenerációs késleltetések* játszanak szerepet,

akkor megállapíthatjuk, hogy a humán genom nem statikus, merev rendszer, hanem sokkal inkább a környezettel dinamikus kapcsolatban álló, egyensúlyi állapotát folyamatos önszabályozással fenntartani képes szerveződés.

A genetika és a genomika népegészségügyi jelentősége

Az emberi genom megismerése azt eredményezte, hogy az orvosi genetika célcsoportjait jelentő veleszületett fejlődési rendellenességek, a mendelien öröklődő ritka betegségek mellett vizsgálhatóvá és lelettel alátámaszthatóvá vált az egyén élete későbbi szakaszában jelentkező gyakori, komplex betegségekre (szív- és érrendszeri zavarok, daganatok, asthma, allergia, diabetes, pszichózisok stb.) való hajlam is, amire eddig csak a családi halmozódásból következtethettünk (5, 11).

Az utóbbi évek molekuláris genetikai vizsgálatai nemcsak a poligénesen determinált gyakori betegségeket, hanem a monogénes rendellenességekhez vezető mutációkat is más megvilágításba helyezték (12, 20). A klasszikus mendeli öröklődés szabályai szerint autoszomális recesszív génmutációk csak homozigóta egyénekben okoznak tüneteket. Ma már tudjuk ezzel szemben, hogy néhány gén recesszív hibája akkor is fenotípusbeli eltérést okoz, ha csak az egyik locuson van jelen. Így például azoknak az egyéneknek, akik a GH-1 génnek homozigótákban izolált növekedéshormon-hiányt okozó mutációját heterozigóta formában hordozzák, szignifikánsan kisebb az átlagos testmagasságuk, mint a normális homozigótáké, anélkül, hogy ki lehetne mutatni a növekedési hormon hiányát. (Más példákat is említve: az a génhiba, amely homozigóta konstellációban Stargard-féle látóideg-degenerációt, súlyos fiatalkori látáscsökkenést okoz, heterozigóta állapotban időskori látásromlást idézhet elő. A Connexin 26 gén mutációja, ha mindkét allélon jelen van – homozigóta állapot –, veleszületett süketséggel jár, viszont heterozigóta formában időskori halláscsökkenésre hajlamosít.)

A recesszív öröklődésű monogénes betegségeket okozó mutációk tehát heterozigóta formában sem ártalmatlanok: vagy fokozott betegséghajlamot jelentenek az egyénnek, vagy olyan jelet, amely meghaladja a populációs variancia normális határait. Ez egyúttal jelentősen bővíti azok körét, akik egy gén hibája következtében betegség tüneteit mutatják.

A genetikai tesztvizsgálatok kellő felkészültség esetén tömegmérésekben is alkalmazhatók, és *populációs szűrővizsgálatra* is bevonhatók (21). Az eddigi geneti-

Az emberi genom mintegy harmincezer génje alig több, mint a muslicáé vagy az egéréé.

A recesszív öröklődésű monogénes betegségeket okozó mutációk heterozigóta formában sem ártalmatlanok.

kai tevékenység, amely ritka, a népesség kis részét érintő – igaz, az egyént és családját jelentősen sújtó – rendellenességekre, betegségekre irányult, az új lehetőségek révén jelentős mértékben bővül. Így az orvosi genetikai tevékenység népegészségügyi jelentőségű egészségmegőrző és életminőséget meghatározó tevékenységgé válik.

Klinikai kutatás

Noha a bázisszekvencia, a szervezet felépítését és működését irányító gének megismerése és ebből adódó vizsgálhatósága önmagában még nem jelenti azt, hogy tisztázódik a normális és kóros folyamatok mechanizmusa

is, a genom feltárása megnyitotta az utat a patomechanizmusok hibás kód felől induló kutatása (funkcionális genomika, proteomika) előtt is. Az „egy gén – egy fehérje” teória helyett ma már *alternatív splicingról* beszélünk, amelynek révén egy génről több fehérje, az ember 30–35 000 génjéről így több mint 100 000 fehérje termelődhet. Tovább-

menve: számos epigenetikai változás, elsősorban metiláció, befolyásolhatja egy gén hatását. Ezenkívül molekuláris események sorozata irányítja a gének működésének be-, illetve kikapcsolását a különböző szövetekben vagy különböző időpontokban (3, 5, 12, 22).

A medicina olyan szakaszához érkezett, amelyben az egyének genomjának vizsgálata segítségére lesz az orvosnak, hogy meghatározza az optimális megelőző intézkedést, a helyes diagnózist és a terápia megválasztását. A genomika, amely viharos gyorsasággal vált a biomedicinális kutatás alapjává, hamarosan központi helyet foglal el a klinikai orvoslásban is. Egyedi igények jelennek meg a diétában, a mikrokörnyezetben, a gyógyszerelésben (farmakogenomika), és a prevenció új alapokra kerül azáltal, hogy a környezet betegségkötő veszélye individualizálható lesz: például a dohányzás, az alkohol, különféle táplálékok, egyes gyógyszerek stb. káros hatását egyénre jellemző módon lehet majd megadni (23, 24).

Amíg egy páciens teljes genomjának szekvenciaanalízise lehetővé nem válik a klinikai gyakorlatban, addig a polimorfia (SNP-k és haplotípusok) tanulmányozása lesz a genomikus medicina legfontosabb eszköze az egészségügyi ellátás individualizálásához vezető úton (8, 16).

A hajlamosító gének vagy komplex betegséget okozó gének azonosítása bonyolult kutatómunka, az emberi genom „szkenelésének” eredménye lehet. Első lépésben olyan DNS-polimorfiaikat kell keresni, amelyekről nagyszámú beteg és családtagjaik vizsgálata alapján megállapít-

ható, hogy együtt öröklődnek a betegséggel, jelenlétük jelzi azt (linkage-analízis). A polimorfia kereséséhez 200-300 olyan család kell, ahol legalább két beteg testvér van, és minden családtag genomjának egészére kiterjedő 300-400 SNP vagy ezeket tartalmazó DNS-szakasz (haplotípusblokk) vizsgálata szükséges.

Egy ilyen DNS-marker körvonalazása, ha sikerült is kapcsoltságát a betegséggel igazolni, még csupán azt jelenti, hogy e szakaszon belül foglal helyet az illető hajlamosító gén. Ahhoz, hogy igazoljuk az összefüggést a betegséggel, az kell, hogy sok beteg és egészséges egyént összehasonlítva ki lehessen mutatni, hogy a polimorfia – a variáns vagy mutáns forma – a betegekben szignifikánsan gyakoribb. E mutáns formának más az értelmezése, mint a közvetlen betegségkötő monogén mutációknak, és legtöbbször olyan polimorfiairól van szó, amelyeknek populációs gyakorisága százalékos nagyságrendű.

A betegséggel kapcsolatos öröklődő markerszakaszon belül tehát SNP-eket vagy haplotípusblokkokat kell találni jól megválasztott és nagy mintaszámú esetkontroll tanulmány keretében, vagy a polimorfia megjelenését több generációt átfogó családokban kell elemezni („transmission disequilibrium test”).

Az SNP keresése történhet vakon (radom módon vizsgálva a linkage-analízis során talált szakaszon belüli SNP-eket), vagy irányulhat célzottan olyan génekre, amelyek létezéséről van már tudomásunk, s funkciójuk alapján sejteni lehet hajlamosító szerepüket („candidate gene approach”).

Egyetlen génpolimorfia és annak fenotípusbeli következménye közti új összefüggés kimutatása egy átlagos projektben mintegy 1000 különböző SNP-vizsgálatot jelent 2000 mintán (azaz kétmillió genotipizálást) (8). Ez igen költséges és nagy munkaigényű kutatás. A génválasztást nagyfokban segíti a genom haplotípusblokkjainak feltérképezése (*HapMap project*) (25). Elengedhetetlen a nagy mintaszám elemzését lehetővé tevő microarray-technológiák, műszerek, bioinformatikai szoftverek, nagy nemzetközi konzorciumok adatbázisainak alkalmazása.

A genomika egészségpolitikai vonatkozásai

A biotechnológiai vívmányok térhódításának már most jelentős hatása van az egészségügyi rendszer egészére, és ez még inkább így lesz a közeljövőben (26). A nagymértékben megnövekedett felhasználói igény óriási piacot kínál a biotechnológiai ipar számára (laboratóriumi műszerek, vegyszerek, diagnosztikus kitek, csipek). A megváltozott diagnosztikus protokollok átalakítják a hagyományos sémákat, számos tradicionális vizsgálatot molekuláris tesztek váltanak fel, ami új költségvetési szerkezetet kíván. Megváltozik a *járó beteg-fekvő beteg arány* (hiszen a megcélzott egyének egészségesek). Igen jelentős gazdasági hatás várható attól, hogy egyre több olyan betegség lesz *megelőzhető* magzati diagnózis révén, amely jelenleg még nagy terhet jelent a társadalomnak.

A genom adataira épülő diagnosztika, az egyénre

A genomika hamarosan központi helyet foglal el a klinikai orvoslásban is.

A megváltozott diagnosztikus protokollok átalakítják a hagyományos sémákat, számos tradicionális vizsgálatot molekuláris tesztek váltanak fel.

szabott gyógyszerelés (farmakogenomika) területén óriási verseny kezdődött a gyógyszer- és gyógyszerkon-szernek közt. A világ vezető gazdasági hatalmai különös gonddal őrkdnek a genomikában elfoglalt pozícióik megtartásán, a feltörekvők mindent elkövetnek az elitcsoportba kerülésért. A fejlődő országok kormányai jelentős összegeket áldoznak a nemzeti genomikai programjaikra. Nemzeteket tömörítő politikai szövetségek harmonizálást, kölcsönös előnyszerzést segítő konzorcionális pályázati rendszereket írnak ki genomikai témakörben. A legfejlettebb államok elnökei, kormányfői, világvallások vezetői deklarációkat, kiáltványokat, iránymutatókat fogalmaznak meg.

A biotechnológiai lehetőségek megjelenése új jogszabályi háttérrel igényel. A genetikai tesztek és szűrővizsgálatok már jelenleg is alapvető jelentőségűek a diagnosztikában, igényes kutatások folynak a betegségek kórokának, patomechanizmusának feltárására, új kezelési lehetőségek kimunkálására. Az egyénekre jellemző génállomány azonban személyhez fűződő adatok halmaza, ráadásul olyan módon, hogy a személyes adatok a vérrokonokra vonatkozóan is tartalmaznak információkat. Ebből az következik, hogy a diagnosztika, a kutatás szabadsága az egyéni önrendelkezési jog tartalmával találkozik olyan területen, amelynek jogszabályai még nemzetközi szinten is nagyon frissek. 2004 végére hazánkban is elkészült egy tervezet a genetikai adatok gyűjtésének, kezelésének, a genetikai kutatásnak törvényi szabályozására.

A törvénytervezet három témakörben foglalja össze a szabályozást:

– Az általános rendelkezéseket követően – amelyek meghatározzák a genetikai adat fogalmát, kezelésének céljait, a genetikai adatot kezelni jogosultak körét, valamint az érintett személyek jogait, részletezve a tájékoztatáson alapuló, írásbeli hozzájárulás mikéntjét – a tervezet rögzíti, hogy genetikai vizsgálat csak megelőzési, diagnosztikai, terápiás, illetve rehabilitációs

célból végezhető. Garanciális szempontból szükséges, hogy az életkoruk, illetve állapotuk miatt speciális helyzetben lévő személyek esetében a törvény a teszt elvégzését meghatározott – az érintett vagy közeli hozzátartozója gyógykezelése érdekében szükséges – feltételekhez kösse.

– A második témakör a genetikai minták és adatok kutatási célú felhasználását szabályozza. A tervezet rendelkezik a populáción végzett genetikai kutatásokról, és az egyén viselkedésbeli jellemzőit vizsgáló kutatásokról is. Szabályokat tartalmaz a genetikai minta kutatásra történő felhasználásakor szükséges adatvédelmi garanciákra, rögzíti az archivált gyűjteménybe került minták új kutatáshoz történő felhasználásának feltételeit.

– A tervezet harmadik része a biobankok működésére vonatkozó szabályokat tartalmazza. A tervezet szabályai szerint a genetikai mintát, illetve adatot kizárólag biobankban, kódolt vagy anonimizált formában kell tárolni. Kimondja az ilyen adatokat tartalmazó nyilvántartással történő összekapcsolásának tilalmát. Rögzíti, hogy biobankot genetikai vizsgálatokra, illetve megfelelő orvostudományi kutatások végzésére jogosult egészségügyi szolgáltató, valamint humángenetikai kutatások végzésére jogosult más intézmény létesíthet és tarthat fenn. A tervezet rendelkezik a biobankban alkalmazandó felelős személy feladatairól, a biobankban tárolt adatok megőrzéséről és az adatok továbbításáról, valamint a biobankokat tartalmazó nyilvántartásról.

Mindez azt jelenti, hogy a genomialis szemléletű genetikai bevonult valamennyi orvosi diszciplína eszköztárába, és kikerülhetetlen gondolatrendszere lett a gyógyításnak, a kutatásnak, az egészségügyi politikának. A genetikai interdiszciplináris tudományból omnidiszciplináris lett.

A genetikai interdiszciplináris tudományból omnidiszciplináris lett.

IRODALOM

- Lander ES, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- Venter JC, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
- Collins FS. Medical and societal consequences of the human genome project. *N Engl J Med* 1999;341:28-37.
- Falus A, Szalai Cs, Tóth S. Funkcionális genomika. *LAM* 2002; 12:365-70.
- Guttmacher A, Collins FS. Genomic medicine. *N Engl J Med* 2002;347:1512-20.
- Peltonen L, McKusick VA. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science* 2001;291:1224-9.
- McKusick VA, Ruddle FH. A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1987;1:1-2.
- Mathew Ch. Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders. *Brit J Med* 2001;322:1031-4.
- Stumpf MPH. Haplotype diversity and SNP frequency dependence in the description of genetic variation. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:469-77.
- Syvanen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001;2:930-42.
- Page GP, et al. „Are we there yet?” Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex disease and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 2003;73:711-9.
- Boright AP, et al. Genomics and pediatric research. *Pediatr Res* 2003;53:4-9.
- Stephens JC, et al. Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science* 2001;293:489-93.
- Cardon LR, Abecasis GR. Using haplotype blocks to map human complex trait loci. *TIG* 2003;19:135-40.
- Wall JD, Pritchard JK. Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 2003;4:587-97.
- Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002;347:1867-75.
- Freimer N, Sabatti C. The Human Phenome Project. *Nature Genet* 2003;34:15-21.
- Gahl WA. Genotypes and phenotypes. *Genetics in Medicine* 2001;3:385-6.
- van Brabant AJ, et al. DNA helicases, genomic instability, and human genetic disease. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1:409-59.
- Bombieri C, et al. A new approach for identifying non-pathogenic mutations. *Hum Genet* 2000;106:172-8.
- Khouri MJ, et al. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003;348:50-8.
- Mount SM. Genomic sequence, splicing, and gene annotation. *Am J Hum Genet* 2000;67:788-92.
- Sevilla ESHG/EPPOSI/IPTS workshop. Polymorphic sequence variants in medicine applied to pharmacogenetics: The technical, social, legal and ethical issues. *Sevilla, March 2004*.
- Kamatani N, et al. Large-scale SNP and haplotype analyses, using dense SNP maps, of 199 drug-related genes in 752 subjects. *Am J Hum Genet* 2004;75:190-203.
- International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003;426:789-96.
- Kosztolányi Gy. A genomika kölcsönhatásai a medicinával és az egyetemes tudománnyal. *Magyar Tudomány* 2002;47: 567-74.