

Magyar Tudomány

ONKOLÓGIA 2005

Vendégszerkesztő: Besznyák István
és Eckhardt Sándor

Teller Ede a halál árnyékában
Ártalomcsökkentő drogpolitika
A jövő tudósai

2005 • 8

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA FOLYÓIRATA. ALAPÍTÁS ÉVE: 1840
166. ÉVFOLYAM – 2005/8. SZÁM

Főszerkesztő:

CSÁNYI VILMOS

Vezető szerkesztő:

ELEK LÁSZLÓ

Olvasószerkesztő:

MAJOROS KLÁRA

Szerkesztőbizottság:

ÁDÁM GYÖRGY, BENCZE GYULA, CZELNAI RUDOLF, CSÁSZÁR ÁKOS, ENYEDI GYÖRGY,
KOVÁCS FERENC, KÖPECSI BÉLA, LUDASSY MÁRIA, NIEDERHAUSER EMIL,
SOLYMOSI FRIGYES, SPÁT ANDRÁS, SZENTES TAMÁS, VAMOS TIBOR

A lapot készítették:

CSAPÓ MÁRIA, GAZDAG KÁLMÁNNÉ, HALMOS TAMÁS, JÉKI LÁSZLÓ, MATSKÁSI ISTVÁN,
PERECZ LÁSZLÓ, SIPOS JÚLIA, SPERLÁGH SÁNDOR, SZABADOS LÁSZLÓ, F. TÓTH TIBOR

Lapterv, tipográfia:

MAKOVECZ BENJAMIN

Szerkesztőség:

1051 Budapest, Nádor utca 7. • Telefon/fax: 3179-524

matud@helka.iif.hu • www.matud.iif.hu

Kiadja az Akaprint Kft. • 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Tel.: 2067-975 • akaprint@akaprint.axelero.net

Előfizethető a FOK-TA Bt. címén (1134 Budapest, Gidófalvy L. u. 21.);
valamennyi postán, kézbesítőknél és a Posta hírlapüzleteiben;
az MP Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta Igazgatóságánál (HELP)
1846 Budapest, Pf. 863; emailen: hirlapelofizetes@posta.hu; faxon: 303-3440
valamint a folyóirat kiadójánál: Akaprint Kft. 1115 Bp., Bártfai u. 65.

Előfizetési díj egy évre: 6048 Ft

Terjeszti a Magyar Posta és alternatív terjesztők

Kapható az ország igényes könyvesboltjaiban

Nyomdai munkák: Akaprint Kft. 26567

Felelős vezető: Freier László

Megjelent: 11,4 (A/5) ív terjedelemben

HU ISSN 0025 0325

TARTALOM

Onkológia 2005

Vendégszerkesztők: Besznyák István és Eckhardt Sándor	
Besznyák István – Eckhardt Sándor: Beköszöntő	930
Józan Péter: Rákepidemiológiai viszonyok Magyarországon	931
Kopper László: Onkogenomika	945
Tímár József: A daganatos progresszió molekuláris mechanizmusa: az onkológia megoldatlan problémája	957
Tompa Anna: A környezeti ártalmak rákkeltő hatása	971
Ádány Róza: A daganatos betegségekkel szembeni genetikai fogékonyság népegészségügyi megközelítésben	981
Oláh Edit: A BRCA1 és BRCA2 gének	989

Tanulmány

Hargittai Magdolna – Hargittai István: Teller Ede a halál árménykában	1001
Rác Zsolt: Ártalomcsökkentő drogpolitika	1010
Kristóf Tamás: Lehetséges-e tudományosan megalapozott társadalmi előrejelzést készíteni?	1017

Tudós fórum

Állásfoglalás a génmódosított, a hagyományos és a biotermesztett növények adott térségben együtt folytatott termesztésének kérdésében	1026
--	------

A jövő tudósai

Csemely Péter: Bevezető	1029
Godó Ferenc: Gondolatok a Korányi Frigyes Szakkollégiumról	1029
Drescher J. Attila: Határon túli értékeink határon innen – a Márton Áron Szakkollégiumról	1033
Vandlik Ariadné Abigél: A Szent Ignác Szakkollégiumról	1037

<i>Kitekintés (Jéki László – Gimes Júlia)</i>	1041
---	------

Könyvszemle

Körner Zsuzsa: A teleszerű lakásépítés története Magyarországon 1850-1945 (<i>Simon Mariann</i>)	1045
Tudományelméleti kérdések a nyelvészetben (<i>Vecsey Zoltán</i>)	1046
Mindentudás Egyeteme I.-IV. (<i>Flóri Anna</i>)	1048
Zemplén Győző emlékkönyv és Zemplén the Scientist and the Teacher (<i>Füstöss László</i>) ...	1052
Carl Schmitt jogtudománya (<i>Heller Ágnes</i>)	1054

Onkológia

BEKÖSZÖNTŐ

Besznyák István
az MTA rendes tagja

Eckhardt Sándor
az MTA rendes tagja

A Magyar Tudomány hasábjain az elmúlt két évtizedben rendszeresen olvashattunk a daganatkutatás és -gyógyítás különböző kérdéseiről. Ennek időszerűségét mindig az indokolta, hogy a rákprobléma bonyolultsága tálcán kínálta az új felfedezéseket, illetve a megoldáshoz vezető újabb utakat.

Most sem lehet ez másképp. Az emberi genom 2001-ben közzétett ismertetése rohamléptekkel vitt közelebb ahhoz, hogy megértsük a daganatok keletkezését, és megkíséreljük ezen az alapon azok gyógyítását is. Ugyanakkor a daganatgyógyítás hagyományos ágazatai (sebészet, sugárkezelés, gyógyszeres kezelés) szintén újabb módszerekkel bővültek. E két körülmény tehát szükségessé tette, hogy újból áttekintsük a jelenlegi helyzet legfontosabb kutatási irányait és azokat a nehézségeket, amelyek a sikerek útjában állnak.

E megfontolásból következően a *Magyar Tudomány*e számában a daganatkutatás és a daganatgyógyítás legújabb eredményeit olvashatjuk elismert szakemberek tollából.

A daganatkutatás területéről a bevezetőben Józán Péter értékes gondolatait ismerhetjük meg a hazai daganatepidemiológia

helyzetéről. Kopper László, az onkogenomika nemzetközileg is elismert kutatója számol be e gyorsan fejlődő tudományág legújabb eredményeiről. Tímár József, a hazai daganatkutatás egyik jelentős vezéralakja a daganatos progresszió területéről tájékoztatja az olvasót. Tompa Anna a környezeti daganatkeltők egyre szövevényesebb adatait rendszerezi nagy hozzáértéssel, Ádány Róza pedig a biomarkerek egyre inkább növekvő jelentőségét bizonyítja kiemelkedő alaposággal. A közlemények sorát Oláh Edit zárja, aki az emlőrákban fontos BRCA_{1,2} gének kutatásának kimagasló szakértője.

A daganatgyógyítás területéről a közeljövőben e folyóirat hasábjain további fontos szemelvények látnak majd napvilágot. A folyóirat megszabott terjedelme azonban nem engedheti meg, hogy minden kutatási területről beszámolhassunk, ezért e sorozatban csak kiragadott, de meghatározó fontosságú szemelvények tanúskodnak a sikerekről. A vendégszerkesztők ezért mindazok hallgatólagos elnézését kéri, akik a felsorolt témák megtárgyalásából most kimaradtak. Egyúttal bizton remélik, hogy a nem túl távoli jövőben ezt pótolni lehet.

RÁKEPIDEMIOLÓGIAI VISZONYOK MAGYARORSZÁGON

Józan Péter

az MTA doktora, főtanácsadó Központi Statisztikai Hivatal
peter.jozan@office.ksh.hu

Bevezetés

A női emlő rosszindulatú daganata természetes körlefolyás esetén, előrehaladott állapotban látható, kemény tapintatú göbként jelenik meg, amelyből hasonlóképpen kemény tapintatú, megvastagodott, a bőrön áttűnő nyirokerek indulnak ki. A képlet egy bizonyos *rákra* (*Cancer pagurus*) emlékeztet, innen a *malignus* tumor neve: karcinóma; a név görög eredetű, és arra utal, hogy a betegséget már az antikvitás idején ismerték. A rák *sok betegség gyűjtőneve*, és ezeknek egy közös jellemzőjük van: olyan sejtek okozzák, amelyek „nem tudják”, mikor kell abbahagyni az osztódást.¹ Tudományos kritériumok szerint ráknak a hámszövetből kiinduló rosszindulatú daganatokat nevezzük, a kötőszövetből kiindulóknak szarkóma a neve. A köznyelvben azonban a rák a rosszindulatú daganat szinonimája, és a dolgotban is esetenként ezzel a szóhasználattal élünk. Az epidemiológiai fejlődés jelenlegi időszakában olyan helyzet alakult ki, amelyben a születéskor várható élettartam meghosszabbodásával párhuzamosan nő a rák okozta halálások *részaránya*. Ez részben azért van így, mert a többi, nagy betegségcsoportból származó halálások viszonylagos súlya csökken. Ezek között első helyen a kardiovaszkuláris eredetű halálásokat kell megemlíteni. A rosszindulatú daganatok okozta halálások proporciója azonban

¹ Ez természetesen leegyszerűsített meghatározás.

azért is nő, mert számos tényező, például a népesség öregedése miatt emelkedik a *rákhalálások gyakorisága*,² legalábbis egyelőre ilyenek a tapasztalatok.

Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) 2003. évi jelentése szerint a világon 2002-ben 7,1 millió volt a diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegségek halálos áldozatainak száma, ez az összhálózás 12,5 százaléka.³ A fejlett egészségi kultúrájú országokban⁴ az összhálózás 21 százaléka,³ az Európai Unióban⁵ 28 százaléka,³ rosszindulatú daganat következménye. Figyelembe véve, hogy az Egyesült Államokban a keringési rendszer betegségeiből származó halálások gyakorisága az utóbbi három évtizedben több mint ötven százalékkal csökkent, míg a ráké – nem számítva a tüdőrák-halandóságot – mindössze 10-15 százalékkal, tíz-tizenöt éven belül a tumormortalitás magasabb lehet a kardiális halandóságnál (Schottenfeld – Fraumeni, 1996, 1521.).

A 21. század kezdetén, évente hozzávetőleg 10 millió embernél diagnosztizáltak valamilyen malignus tumort, és mintegy 31-32

² A 100 ezer lakosra jutó rákhalálások száma.

³ *The World Health Report 2003*, WHO 2003.

⁴ Az EVSZ Európai Régiójának országai, az Egyesült Államok, Kanada, Kuba, Ausztrália, Brunei, Japán, Szingapúr, Új-Zéland.

⁵ Az EU-15-ök országai: Ausztria, Belgium, Dánia, Finnország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Írország, Luxemburg, Nagy-Britannia, Németország, Olaszország, Portugália, Spanyolország, Svédország.

⁶ Az incidenciára, illetve prevalenciára vonatkozó adatok WHO-kiadványokból készült becslések.

millió lehet a rákbetegségben szenvedők száma.⁶ A népesség öregedése, az egészségtelen táplálkozás⁷ és a dohányzás terjedése, a környezeti ártalmak fokozódó hatása, illetve a korai felismerést lehetővé tevő, hatékony diagnosztikai eszközök és módszerek miatt arra lehet számítani, hogy a *daganatos betegségek száma* a jövőben növekedni fog. Egy, az Egyesült Államok népességére vonatkozó projekció szerint az ezredforduló körüli években a rák kialakulásának valószínűsége az egész életútra vetítve a férfi népességben 42,5, a női népességben 39,2 százalék. Jó okkal feltételezhető, hogy ez az igen magas valószínűség a jövőben még emelkedni fog. Magyarországon 2003-ban az újonnan diagnosztizált, nyilvántartásba vett daganatos betegségek száma meghaladta a 83 ezret.^{8,9} Ebből tízezer a bőr rosszindulatú daganata – a melanomát kivéve –, amely szövettanilag karcinóma, de biológiai természetét tekintve nem malignus elváltozás. Közel háromezer pedig jóindulatú daganat, illetve olyan rák, amely nem tört át a környezetbe: *in situ carcinoma*. Az összes daganatos betegségben szenvedők száma 300–320 ezer között lehet.¹⁰ A malignus tumorok 2003-ban 34 ezer ember halálát okozták, ez az összhalálozás 25 %-a.¹¹ A daganatos mortalitás közel 50 %-kal magasabb a bővítés előtti Európai Unió (az EU-15-ök) átlagánál, és valójában a legmagasabb érték az egész világon. A szív- és érrendszeri betegségekből származó

halálozások után, daganatos betegségben hal meg a legtöbb ember. Megjegyzendő azonban: 70 év alatt már valamelyest több a rák, mint a kardiovaszkuláris betegségek halálos áldozatainak száma.

A 21. század kezdetén Magyarországon is új epidemiológiai viszonyok alakultak ki. A fertőző betegségek okozta halandóságnak nincs többé közegészségügyi jelentősége, és áttörés következett be a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésében és kezelésében. Mindezek eredményeként (is) megnőtt a rákmortalitás viszonylagos jelentősége, és nagy valószínűséggel prognosztizálható, hogy hazánkban a 21. század egyik legnagyobb epidemiológiai kihívása a daganatos halandóság lesz. Az emberi génállomány feltérképezésének és a molekuláris biológiai kutatások eredményeinek az orvosi gyakorlatban történő felhasználása következtében azonban nemcsak a rák megelőzésében, de kezelésében is sikerre számíthatunk. A rák, amely egyidős az emberi civilizációval, és az utóbbi évtizedekben a legrettegettebb népbetegséggé vált a fejlett egészségi kultúrájú országokban, olyan klinikai állapottá alakul át, amellyel – csakúgy, mint például a diabéteszsel – együtt lehet élni, ha nem is lehet azt meggyógyítani.

A rákhalandóság szekuláris trendje

A daganatos halandóságra vonatkozó információk, ha hézagosak és inkonzisztensek is, nagy időtávlatban a halálozási gyakoriság emelkedésére utalnak. Nyolc évtized alatt a rákhalálozások száma több mint a hatszorosára, gyakoriságuk közel az ötszörösére, viszonylagos súlyuk az összhalálozásban csaknem a nyolcszorosára nőtt. A malignus tumorok okozta mortalitás fokozódó jelentőségét mutatja be az 1920 és 2003 közötti időszakban az 1. táblázat.

Az 1920 és 2003 közötti nyolcvanhárom év három időszakra osztható a halálozási gyakoriság évi átlagos növekedése szerint. Az

⁷ A táplálkozási szokások átalakulóban vannak: bizonyos változások növelik például a vastagbélrák gyakoriságát, mások hozzájárulnak a gyomorrák-incidencia csökkenéséhez.

⁸ A Nemzeti Rákregiszter adata.

⁹ Incidencia: valamely betegség azon új eseteinek száma, amelyek a népességben egy adott időszakban, általában egy naptári évben következnek be.

¹⁰ Prevalencia: valamely betegség összes eseteinek száma egy adott időpontban vagy időszakban, naptári évben.

¹¹ Ha erre külön hivatkozás nem történik, a Magyarországra vonatkozó adatok a Központi Statisztikai Hivatalból (KSH) származnak.

Év	Halálozások száma	100 000 lakosra jutó halálozás	A halálozási gyakoriság évi átlagos változása %-ban	A halálozások %-os aránya az összhálalozásban
1920	5398 ^b	68 ^c	1920-41: 2,0	3,1
1941 ^c	10270	110 ^c	1941-47 nem értékelhető	8,3
1947 ^c	11187	150 ^d	1947-93: 2,8	9,5
1993	32383	278 ^d	1993-2003: -1,5	21,6
2003	33280 ^f	263 ^{d,f}		24,7

1. táblázat • A rosszindulatú daganatos halálozások száma, gyakorisága és részaránya az összhálalozásban az 1920-2003 közötti időszak időszakhatárt jelölő éveiben^{a)}, illetve a gyakoriság évi átlagos változása a rákhalandóság alapirányzatának három periódusában

a.) A naptári évek kiválasztásának rendező elve a következő volt: 1920: Magyarország jelenlegi területére vonatkozó adatok időszora ezzel az évvel kezdődik; 1941: ennek az évnek az adatait még nem befolyásolták a II. világháború eseményei; 1947: a II. világháború utáni korszak első olyan éve, amelynek az adatai elégségesen megbízhatók; 1993: a daganatos halandóság emelkedésének utolsó éve.

b.) A jóindulatú és ismeretlen természetű daganatokkal együtt.

c.) Nyers halálozási arány.

d.) Az Egészségügyi Világszervezet „európai népességének” kormegoszlására standardizált halálozási arány.

e.) Az 1941-47 közötti időszakban a halálozási gyakoriság évi átlagos változása a háborús események miatt nem értékelhető.

első időszak a két világháború közötti évekre esik. 1920 és 1941 között a nyers (a korstruktúra változásával nem korrigált) rákhalálozási arány évi átlagban 2,0 százalékkal nőtt. Valójában a növekedés ennél *sokkal* szerényebb volt. A 2,0 százalékos évi növekedési ráta abból adódik, hogy 1920-ban a rosszindulatú daganatok okozta halálozásoknak egy jelentős részét minden bizonnyal nem regisztrálták, és ily módon az 1920. évi mortalitás a valóságosnál lényegesen alacsonyabbnak van feltüntetve. Ennek következtében 1920 és 1930 között a tumoros halálozási gyakoriság évente átlagosan 3,5 százalékkal nőtt; ez a magyarázata annak, hogy a két világháború közötti időszak évi növekedési rátája 2,0 százalékos. Valójában az 1930 és 1941 között számított 0,6 százalékos évi növekedési arány megbízhatóbban fejezi ki a rákhalálozási viszonyok tényleges rosszabbodását, mint a 2,0 százalékos. Másképpen fogalmazva ez azt jelenti, hogy *1941-ig a rákhalandóság emelkedése jelentéktelen volt.*

1947-től a rosszindulatú daganatok okozta halandóság alapirányzatának elemzéséhez rendelkezésünkre állnak a korstruktúra változásával korrigált: standardizált mortalitási adatok; ezek a szekuláris trendet úgy fejezik ki, hogy abban nem érvényesül a népesség öregedésének hatása. Közel fél évszázadon át, 1993-ig a rákhalandóság évenként 2,8 százalékkal nőtt, 150-ről 278 százalékre emelkedett. Az Egészségügyi Világszervezet adatai szerint nincs még egy ország, ahol a tumormortalitás tartósan ilyen nagy mértékben rosszabbodott volna. A kedvezőtlen irányzat következménye, hogy 1993-ban Magyarország népességének rákhalandósága volt a legmagasabb az egész világon (és az utóbbi tíz év kedvező változása ellenére 2003-ban is hazánkban a leggyakoribb a malignus tumorok okozta halálozás).

A malignus tumorok okozta mortalitás emelkedése közel fél évszázad alatt nagyobb mértékben csökkentette a születéskor várható élettartamot, mint a szív- és érrendszeri

betegségekből vagy a májbetegségekből származó, illetve az erőszakos eredetű halandóság. Ez azt jelenti, hogy az *epidemiológiai viszonyok kritikus változásában a daganatos mortalitás rosszabbodásának volt a legnagyobb jelentősége.*

1993 és 2003 között a rákhalandóság 15 százalékkal, évi átlagban 1,5 százalékkal csökkent. Ennek az egyébként nem jelentős csökkenésnek a tényét nem lehet túlbecsülni. Ez a rákhalálózasi viszonyoknak csaknem az egész 20. század folyamán érvényesülő rosszabbodásával szemben azok meggyőző javulását jelenti. A javuló alapisírvázat *irreverzibilis, fenntartható és egyenlőten* epidemiológiai fejlődést fejez ki. Az irreverzibilis és fenntartható kedvező szekuláris trend azért lehetséges, mert ehhez hazánkban is adottak a megelőzés és a kezelés korszerű eszközei és módszerei. Az egyenlőten fejlődés a halálózasi gyakoriság évi ingadozását jelöli: lesznek olyan évek, amelyekben a rákhalandóság emelkedik az előző év(ek)hez képest, de ez a csökkenő alapisírvázat nem fogja befolyásolni.

A II. világháború utáni fél évszázad rákhalandóságának szekuláris trendje a különböző rosszindulatú daganatos mortalitások alapisírvázataiból adódik össze. 1947 és 1993 között a halálózasi gyakoriság emelkedésének négyötödét mindössze négy malignus tumor okozta, bár a daganatos betegségek száma ennek többszöröse. A halandóság emelkedése 43 százalékban a tüdőrák, 19 százalékban a kolorektális rák, 11 százalékban az emlőrák és 7 százalékban a szájüregrák halálózasi arányának növekedéséből származik. Miközben ezeknek a daganatos betegségeknek az epidemiológiai jelentősége megnőtt, a gyomorráké és a méhnyakráké csökkent.

1993 és 2003 között a rákhalandóság alig ötszázalékos javulása a gyomor-, a nyirok- és vérképzőszervek, máj-, prosztatá-, emlő-, a méhnyak- és a húgyhólyagrak mortalitás csökkenésének eredménye. A gyomor- és

méhnyak rosszindulatú daganatának halálózasi gyakorisága esetében az évtizedek óta megfigyelhető kedvező alapisírvázat érvényesült, a másik öt malignus tumornál a jelenség jelzésértékű: a daganatos halálózasi viszonyok kritikus korszakának végét és a rákmortalitás fokozatos csökkenésének kezdetét jelöli.

A rákhalandóság nemi különbségei

Az 1950-es évek végéig minden évben több nő halt meg rosszindulatú daganatos betegségben, mint férfi. Ennek az a magyarázata, hogy a *regisztrált* rákos halálózások legalább 15 százalékát a női emlő, illetve a női nemi szervek daganatos betegsége okozta.

Igaz, hogy a legtöbb halálos áldozatot a gyomorrák követelte, amelyben mindig férfi halálózasi többlet volt, csakúgy, mint az emésztőrendszer felső harmadában előforduló daganatok és a légzőszervi daganatok esetében, de ezeknek a lokalizációknak a magasabb férfi halálózasi gyakorisága nem tudta kiegyenlíteni a női emlő és a női nemi szervek tumoros mortalitásából származó magasabb női halálózasi arányt. A magasabb női halálózasi arányhoz az is hozzájárult, hogy a női népesség idősebb volt a férfinéél, és a daganatos halálózások nagyobb része öregkorban fordul elő. Azonos kor megoszlást feltételezve a férfiak halálózasi gyakorisága 1947-ben már valamelyest meghaladta a nőkéét. A 20. század első felében a rákepidemiológiai viszonyokat nemcsak a magasabb női halandóság, de alacsony *incidencia* és *prevalencia* is jellemezte, főleg azért, mert az emberek nagyobb része meghalt, mielőtt elérte volna a daganatos betegségek szempontjából kritikus 65 évet, és a rákkeltő kockázati tényezők gyakorisága alacsony volt.

A rákepidemiológiai viszonyok változása tükröződik a *férfi és női halálózasi arányok hányadosának (maszkulinitási hányados)* a viselkedésében is. Az utóbbi fél évszázadban

már csak az epehólyagrák esetében volt magasabb a nők halandósága. Ennél fontosabb jelenség, hogy az 1990-es évtized kezdetéig a legtöbb lokalizációban nőtt a maszkulinitási arány, az utóbbi évtizedben pedig csökkent vagy nem változott. A jelenség lényegében úgy interpretálható, hogy hozzávetőleg az 1970-es évtized végéig jobban nőtt a rákkeltő kockázati tényezők gyakorisága a férfi, mint a női népességben, az utóbbi évtizedekben azonban ez az alapirányzat megváltozott. A szájüreg-, a nyelőcső- és a tüdőrák esetében bizonyított a dohányzás és/vagy az alkoholizmus rákkeltő hatása. Ezekben a lokalizációkban rendkívül magas a maszkulinitási arány, de az első két ráknál az 1990-es évek közepe óta, míg a harmadiknál már sokkal korábban csökkenni kezdett a mutató értéke. A népesség körében végzett felvételek megerősítik a halálozási adatok változásával bizonyított megállapítást, miszerint az utóbbi évtizedekben több nő dohányzik, mint korábban, miközben a dohányzó férfiak száma már valamelyest csökken. Többé-kevésbé hasonló jelenség tapasztalható a mértékvesztett alkoholfogyasztást illetően is. Kivált-

képpen a fiatal nők körében szembetűnő néhány karcinogén rizikófaktor térhódítása. Továbbra is igaz azonban, hogy a férfiak malignus tumorok okozta mortalitása csaknem kétszerese a nőkének (2. táblázat).

A rákhalandóság életkor szerinti

A rákhalálások gyakorisága és az életkor közötti kapcsolatot illetően két megállapításnak van relevanciája: az egyik a rák természetével, a másik a jelentőségével kapcsolatos. A rák természetrajzához tartozik, hogy *minden* életkorban előfordul, de hamincöt év alatt rendkívül ritka, és – mint általában az idült nemfertőző betegségek – *öregkorban* okozza a legtöbb halálozást. Ez valószínűleg azért van így, mert a *rákkeltő tényezőknek* – kevés kivételtől eltekintve, ilyen például a súlyos sugárfertőzés – hosszú időre van szükségük ahhoz, hogy hatásukra rák alakuljon ki. Legalább ennyire fontos az a körülmény is, hogy a *szervezet immunrendszere* egy bizonyos életkortól gyengül. Az életút kor szerinti szakaszolása lényegében önkényes, de közmegegyezéssel a 65 éves és idősebb korban bekövetkezett halálozásokat tekintik

A rosszindulatú daganat lokalizációja

	maszkulinitási hányados			
	1947	1966	1993	2003
Összesen	1,1	1,5	1,9	1,9
ajak, szájüreg és garat	5,4	5,5	7,1	6,2
nyelőcső	... ^b	6,6	11,0	7,0
gyomor	1,3	1,9	2,2	2,2
vastagbél, végbél és ánus	... ^b	1,2	1,6	2,0
máj, és májon belüli epeutak	... ^b	... ^b	2,1	2,8
epehólyag és epeutak	... ^b	... ^b	0,6	0,7
hasnyálmirigy	... ^b	... ^b	1,7	1,5
légcső, hörgő és tüdő	3,4	5,0	4,7	3,5
nyirok- és vérképző szervek	... ^b	1,6	1,5	1,5
húgyhólyag	... ^b	... ^b	5,0	5,0

2. táblázat • A maszkulinitási hányados^{a)} a legmagasabb halálozási gyakoriságú rosszindulatú daganatokban 1947-ben, 1966-ban, 1993-ban és 2003-ban

a.) Az Egészségügyi Világszervezet „európai népességének” kormegoszlására standardizált halálozási arányok hányadosa

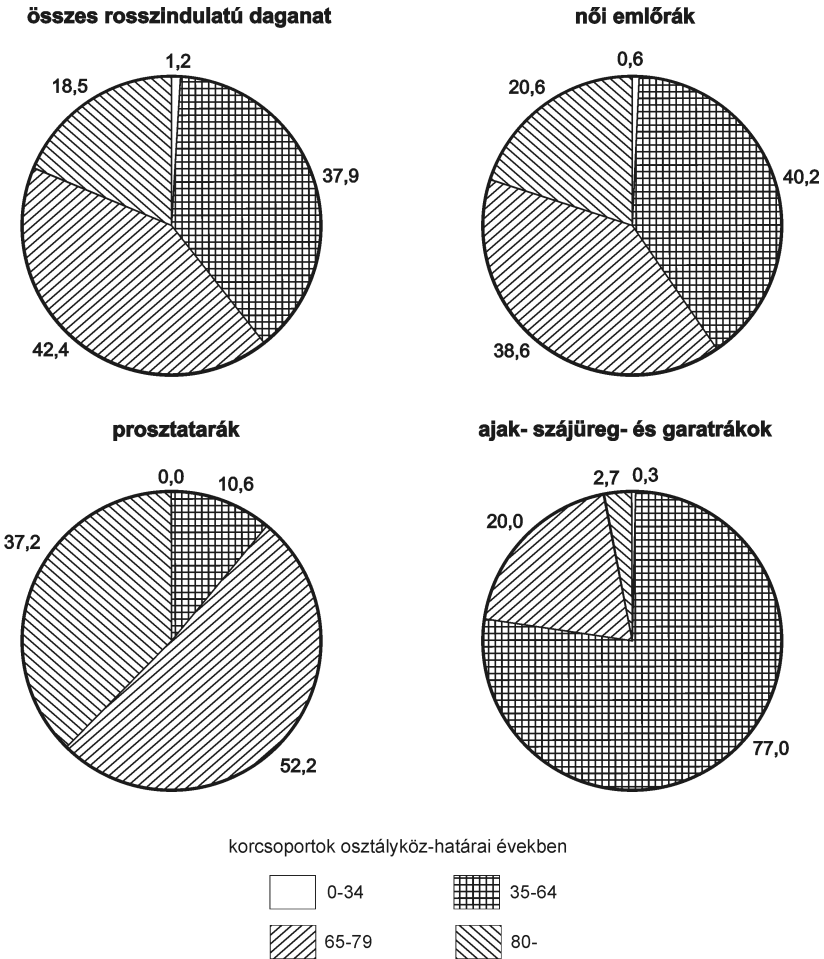
b.) Az adat nem ismeretes.

öregkori halálozásoknak. 2003-ban a rosszindulatú daganatos betegségben meghaltak 61 százaléka volt hatvanöt éves és idősebb. A tumoros mortalitás az életkorral párhuzamosan, és lényegében exponenciálisan nő.

A rák jelentőségét – többek között – az adja, hogy 60 év alatt minden ötéves osztályközű korcsoportban ennek a betegcsoportnak a legmagasabb a halálozási gyakorisága, hatvan év felett pedig a kardiovaszkuláris mortalitás után a második helyen áll.

A rákhalálozások életkor szerinti megoszlásából néhány esetben bizonyos mérté-

kig következtetni lehet a rosszindulatú daganat kialakulását meghatározó kockázati tényezőkre, illetve arra, hogy az életút melyik szakaszában érvényesült rákkeltő hatásuk. A megoszlás jellegzetes. Vannak malignus tumorok, amelyek kormegoszlása ezt a jellegzetes struktúrát követi, és megint mások, amelyek ettől markánsan eltérnek. Az itt következő négy kördiagramon az összes daganatos halálozás, a *női emlőrák*, a *prosztatatarák* és a *férfiak népességében a szájüreg- és garatrágok* halálozások életkor szerinti



1. ábra • Rosszindulatú daganatok okozta halálozások százalékos megoszlása, 2003

megoszlása látható.

Említettük, hogy a daganatos betegségek, illetve halálózások gyermekkorban ritkán fordulnak elő. Ezt a struktúrát meggyőzően mutatja az összes rákhalalozás kormegoszlását ábrázoló első kördiagram. A női emlőrák halalozások kormegoszlása ettől alig tér el.

A prosztatatarák halalozásának csaknem kilenc tizede hatvanöt éves és idősebb korban következik be, ez arra utal, hogy az *öregedéssel* együtt járó endogén, valószínűleg neurohormonális változásoknak van meghatározó szerepük a daganat kialakulásában. Ezzel a kormegoszlással éppen ellentétes a férfiak szájüregrák halalozásának korstruktúrája, amennyiben az összes halalozás 77,3 százaléka hatvanöt év alatt, a középkorú, illetve a fiatal népességben figyelhető meg. A középkorú népességben bekövetkező halalozások szokatlanul nagy viszonylagos súlya azt valószínűsíti, hogy a karcinogén faktor(ok) jelentős részben már fiatal korban (is) jelen van(nak). És valóban azoknak a férfiaknak a nagy része, akik negyven-ötven éves korukban halnak meg szájüreg- illetve garatrákban, általában tizen-huszonévesen szoknak rá a dohányzásra, illetve az abuzív alkoholfogyasztásra.

A malignus tumor mortalitás okstruktúrája¹² és az okspecifikus rákhalandóság¹³

A *tüdőrák* okozza a daganatos halalozások 25 százalékát, ezután sorrendben a *vastagbél* és *végbél* rosszindulatú daganata, az *emlőrák*, a *szájüreg-* és *garatrák* és a *gyomorrák* következnek. 2003-ban az öt tumoros betegség halalozásaiból származott az összes rákhalalozás 58 százaléka. Valójában ezek a rosszindulatú daganatok határozzák meg a halalozási struktúrát. Részletesebben a fen-

tebb említett, öt malignus tumor halalozási viszonyait tárgyaljuk. A 2003. évi halálloki struktúra az utóbbi két-három évtizedben alakult ki. Korábban a gyomorrák önmagában több halalos áldozatot követelt, mint az összes többi tumoros halalozás együtt, és tüdőrákból a rákhalalozások alig hét %-a származott. A két leggyakoribb rosszindulatú daganat viszonylagos súlya fokozatosan változott meg, és 1976-ban következett be először, hogy a tüdőrák-halandóság magasabb volt a gyomorrákéénál. A *3. táblázat* a legtöbb halalozást okozó malignus tumorok néhány fontos epidemiológiai paraméterét tartalmazza a 2003. évre vonatkozólag.

A daganatos halalozások részarányai a halalokok *viszonylagos* súlyát fejezik ki, a rákbetegségek okozta halalozások gyakoriságaiból viszont jobban lehet következtetni a szóban forgó betegség epidemiológiai jelentőségére, illetve arra, hogyan változott – többek között – az incidencia és az azt meghatározó kockázati tényezők elterjedtsége.

Jó fél évszázaddal ezelőtt a férfiak gyomorrák-halandósága 103 százezrelék volt.¹⁴ A daganatban meghalt férfiak kétharmadának ez volt a diagnózisa. Az utóbbi fél évszázadban a halalozási gyakoriság mindvégig csökkent, és 2003-ban 100 ezer férfira már csak 23 halalozás jutott. A nők gyomorrák halandósága 1947-ben 79 százezrelék volt, de 2003-ban mindössze 10 százezrelék. Az okspecifikus mortalitás ilyen nagy mértékű javulására csak a tüdőgyulladás, illetve a gümőkór esetében van példa. A pneumónia és a tuberkulózis halandóság csökkenésében minden bizonnyal szerepük volt az életkörülmények, főleg a táplálkozás kedvező változásának is, az alacsonyabb letalitás¹⁵ azonban a *gyógy-szeres* kezelés eredmé-

¹² A különböző rákbetegségek okozta halalozások *részarányai* az összes rákhalalozásban.

¹³ A különböző rákbetegségek okozta halalozások 100 ezer lakosra számított *gyakorisága*.

¹⁴ Ha erre külön utalás nem történik, a halandóság az EVSz „európai népességének” kormegoszlására standardizált halalozási arány.

¹⁵ A halállal végződő diagnosztizált esetek százalékban kifejezett részaránya.

nye; az áttörés azért következett be, mert megjelentek a hatékony antibiotikumok, kemoterapeutikumok és antituberkulotikumok. A gyomorrák-mortalitás javulásának más magyarázata van. Nincs olyan gyógyszer, amely a betegség letalítását csökkentené, és a sebészi beavatkozás is gyakran megkésve érkezik. A betegségnek nem a letalítása, az előfordulása csökkent. Ez annál inkább elgondolkodtató, mert a gyomor rosszindulatú daganatainak hozzávetőleg 20 százalékában az alkoholizmusnak rákkeltő szerepet tulajdonítanak; ennek a kockázati tényezőnek a gyakorisága viszont a meg-

figyelési időszakban jelentősen nőtt. Az a leginkább valószínű, hogy egyéb kockázati tényezők gyakorisága csökkent, illetve hogy a *Helicobacter pylori* és a gyomorrák közötti kapcsolat felfedezését követően a kórokozó hatékony, gyógyszeres terápiája játszott szerepet az incidencia és következőképp a mortalitás javulásában. A betegség azonban mindenekelőtt azért vált sokkal ritkábbá, mert megváltozott főleg a húsok és halak tartósítása: a rákkeltő vegyületeket is tartalmazó füstölés és pácolás háttérbe szorult a (mély) hűtéssel szemben; e mellett egyre több baromfihúst, friss zöldséget és

daganat lokalizációja	A rosszindulatú halálozások								
	100 000 lakosra jutó száma			100 000 lakosra jutó gyakorisága ^a			100 000 lakosra jutó százalékos aránya		
	férfi	női	össz.	férfi	női	össz.	férfi	női	össz.
C00-C14 ajak, szájüreg és garat ^b	1456	304	1760	28,86	4,64	15,52	7,7	2,1	5,2
C15 nyelőcső	588	117	705	11,70	1,67	6,06	3,1	0,8	2,1
C16 gyomor	1182	853	2035	23,23	10,36	15,34	6,3	5,8	6,1
C18-C21 vastagbél és végbél	2784	2311	5095	54,52	27,88	38,20	14,8	15,7	15,2
C22 máj	626	361	987	12,34	4,41	7,69	3,3	2,5	2,9
C25 hasnyálmirigy	784	874	1658	15,38	10,59	12,69	4,2	5,9	4,9
C33-C34 légcső, hörgők és tüdő	5849	2352	8201	114,58	32,59	66,49	31,1	16,0	24,5
C50 emlő	• ^c	2309	2309	• ^c	31,22	18,27	• ^c	15,7	6,9
C53 méhnyak	- ^d	465	465	- ^d	7,16	3,95	- ^d	3,2	1,4
C56 petefészek	- ^d	679	679	- ^d	9,10	5,33	- ^d	4,6	2,0
C61 prosztata	1308	- ^d	1308	25,83	- ^d	9,06	6,9	- ^d	3,9
C67 hólyag	638	210	848	12,55	2,49	6,27	3,4	1,4	2,5
C81-C96 nyirok- és vérképző szervek	908	939	1847	17,80	12,07	14,27	4,8	6,4	5,5
Egyéb	2704	2929	5633	53,97	38,62	45,20	14,4	19,9	16,8
Összesen	18827	14703	33530	370,77	191,38	263,81	100,0	100,0	100,0

3. táblázat • A legtöbb halálozást okozó rosszindulatú daganatok néhány epidemiológiai paramétere 2003-ban

gyümölcsöt fogyasztunk, és ezek általában védik a szervezetet a rákkal szemben, a gyomorrák esetében pedig kiváltképp protektív hatásúak.

2003-ban az újonnan diagnosztizált esetek száma 2500 körül volt; a betegség nem jó prognózisú: a diagnózis időpontjától számított ötéves túlélési arány legfeljebb húsz százalék. A gyomorrák azok közé a rosszindulatú daganatok közé tartozik, amelyek sokkal gyakoribbak a rosszabb életkörülmények között élők körében; azt is szokták mondani, hogy a gyomorrák a szegények betegsége. Magyarországon, 1999-ben a 0-7 osztályt végzetek sokaságában a halandóság a 15 és több osztályt végzetekének 315 százaléka volt a férfi és 286 százaléka a női népességben (Klinger, 2001, 227–258.).

Félévszázaddal ezelőtt a gyomorrák okozta a legtöbb daganatos halálozást, jelenleg a *tüdőrák* a vezető tumoros halálok. 1947 és 1993 között a férfiak *tüdőrák*-mortalitása 17 százalékról 120 százalékre, a nőké 5 százalékról 26 százalékre emelkedett. Az utóbbi évtizedben a férfi népesség *tüdőrák*-mortalitása 6 százalékkal csökkent, a nőké 7 százalékkal nőtt. A 21. század első éveiben a férfinepességben a daganatos halálozások csaknem egyharmada, a női népességben 16 százaléka *tüdőrák*-halálozás volt. A nemzetközi statisztikai adatok szerint a daganat gyakorisága Magyarországon 73 százalékkal nagyobb a bővítés előtti Európai Unió (az EU-15-ök) átlagánál, és a legmagasabb az egész világon.

Főleg klinikai megfigyelésekről már az 1920-as, 1930-as években arra lehetett következtetni, hogy összefüggés van a dohányzás és a *tüdőrák* között. Az összefüggés igazolására az első nagy epidemiológiai vizsgálatokat az 1950-es évek elején végezték Nagy-Britanniában és az Egyesült Államokban. A vizsgálatok kvantitatíven igazolták a feltételezést, miszerint a dohányzás *tüdőrákot* okoz. 1964-ben jelent meg az Egyesült Államok

tisztifőorvosának első jelentése a dohányzás és a *tüdőrák* közötti kauzális kapcsolatról. Az azóta eltelt negyven évben a kauzális kapcsolat legkülönbébb vonatkozásait tárták fel. Megállapították, hogy összefüggés van a *tüdőrák-incidencia* és a *dohányzás kezdete, időtartama, intenzitása* és egyéb jellemzői között. A nemdohányzókhöz képest a dohányzók *tüdőrák* halálozási kockázata a naponta elszívott cigaretta mennyiségével párhuzamosan nő. Két amerikai vizsgálat szerint napi negyven vagy ennél több cigaretta elszívása esetén a *tüdőrák* halálozási kockázat a nemdohányzókéhoz a 18,8-22,9-szerese. A leginkább ismert vizsgálatot Richard Doll és munkatársai végezték Nagy-Britanniában; ők orvosok körében tanulmányozták a dohányzás rákkeltő hatását. Négy évtizeden keresztül követték 34 ezer brit orvos életkilátásait annak figyelembevételével, hogy absztinens volt-e vagy dohányzott. Az 1994-ben nyilvánosságra hozott adatok szerint napi 20-39 cigaretta elszívása a *tüdőrák*-halálzás kockázatát a nemdohányzókéhoz képest a 25,4-szeresére emeli. Ha nő a dohányzás időtartama, nő a *tüdőrák* kockázata. Azonos számú napi cigaretta elszívásakor a legalább negyven éve dohányzók körében a *tüdőrák* kockázata 3,4-5,1-szerese azokénak, akik 1-29 éve dohányoznak. A *tüdőrák* kockázata függ a cigaretta kátrány- és nikotintartalmától, illetve attól, hogy az filteres-e. A pipázás és a szivarozás kevésbé rákkeltő, mint a cigarettázás. Ezt azzal magyarázzák, hogy a pipa- és szivarfüstöt nem szívják le annyira a *tüdőbe*, mint a cigarettafüstöt. A dohányzás elhagyása lényegesen csökkenti a *tüdőrák* kockázatát, a csökkenés mértéke párhuzamos az absztinenciában megélt évekkel, de annál, aki valaha dohányzott mindig nagyobb lesz a *tüdőrák* kockázata, mint aki sohasem hódolt ennek a káros szenvedélynek.

Nemcsak az aktív, de a *passzív dohányzók* is veszélyeztetettek. Utóbbiak annyi füstöt

lélegeznek be, mintha legalább fél, esetleg egy cigarettát szívnanak naponta. A karcinogén hatás a passzív dohányzók esetében is kimutatható. Jelenlegi ismereteink szerint a dohányzó férfiak nemdohányzó feleségeinek tüdőrák-kockázata kb. 30 százalékkal magasabb az olyan absztinensekéénél, akiknek környezetében nem dohányoznak. A legfontosabb megfigyelés valószínűleg az, hogy a *dohányzó terhes nők magzatai valójában passzív dohányzók*.

Az epidemiológiai vizsgálatok eredményeit összegezve az Egyesült Államok tisztifőorvosának 1989. évi jelentése megállapította, hogy a *tüdőrákot 80-90 százalékban a dohányzás okozza*. Az összes többi kockázati tényező jelentősége ehhez képest elhanyagolható. Magyarországon évente hozzávetőleg 5300 férfi és 1300 nő tüdőrák-halálózása tulajdonítható a dohányzásnak; ez a tüdőrák-halálózás 80,5 százaléka.¹⁶

2003-ban az újonnan diagnosztizált esetek száma meghaladta a 11 200-at; a betegség rossz prognózisú: az ötéves túlélés valószínűsége alig 10-15 százalék. A férfiak rosszindulatú tüdődaganatának halálózási gyakorisága szabályos *gradiens* szerint nő, ahogy az elvégzett osztályok száma csökken; ennek következményeként a legalacsonyabb iskolai végzettségű népességcsoport halandósága 1999-ben két és félszerese volt a legmagasabb iskolai végzettségű sokaságénak. A nők tüdőrák-mortalitása esetében ilyen gradiens nem állapítható meg. Éppen ellenkezőleg, a 0-7 osztályt végzettek halálózási gyakorisága 1999-ben a fele volt a felsőfokú iskolai végzettségűekének. Ezek az adatok közvetve a dohányzás rákkeltő hatásának meggyőző bizonyítékai. A férfi-

népességben minél alacsonyabb az iskolai végzettség, annál gyakoribb a dohányzás, a női népességben azonban a legalacsonyabb iskolai végzettség egyben a hagyományos női társadalmi szerepet is jelenti, és ehhez általában absztinencia társul.

A *vastagbélben* és a *végbélben* kialakuló *rákot* általában együtt tárgyalják. A *kolorektális rák* a férfinepességben a tüdőrák után a második, a női népességben a tüdő- és emlőrák után a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganat, az össznépességben a tüdőrák után következik. Hasonlóképpen ez a második leggyakoribb rákbetegség nemcsak Magyarországon, de az egész világon is. Hazánkban évente közel 5000 férfinél és 4500 nőnél diagnosztizálják a betegséget. Egy, az Egyesült Államokban végzett vizsgálat szerint a férfi népességben a kolorektális rák diagnózisának valószínűsége, az egész életútra kivetítve, hozzávetőleg 6,2 százalék, a női népességben kb. 6,0 százalék. Mivel Magyarországon lényegesen magasabb a kolorektális rák tényleges gyakorisága, mint az Egyesült Államokban, feltételezhető, hogy a probabilitások is magasabbak. A férfiak halálózási gyakorisága 1966 és 2003 között 24 százezrelékről 55 százezrelékre nőtt, és a növekedés a közel négy évtized alatt töretlen volt. A nők halandósága 1993-ig emelkedett, azután ha kismértékben is, de csökkent; 1966-ban 100 ezer nőre 21 halálózás jutott, 2003-ban 28. Az össznépességben a kolorektális rák mortalitása az 1966-2003 közötti időszakban 22 százezrelékről 38 százezrelékre nőtt.

A *kockázati tényezők* között első helyen a *polipokat* szokták említeni, főleg azokat, amelyekben a sejtfajlás rendellenességei figyelhetők meg. Idősebb életkorban a rendszeres vastagbélvizsgálat, illetve a polipeltávolítás mintegy 90 százalékkal csökkenti a daganat gyakoriságát. Leírták családi és örökletes tényezők rákkeltő szerepét is; ha a közeli rokonoknál diagnosztizálják a vastagbélrákot vagy polipozist, a kolorek-

¹⁶ A Központi Statisztikai Hivatalban 2002-ben befejezett vizsgálat szerint mintegy 8200 férfi és 1800 nő *daganatos* halálózása tulajdonítható a dohányzásnak; ez az összes daganatos halálózás közel 30 százaléka. A dohányzás kb. 22 ezer férfi és közel 7000 nő halálózását okozza. Ez az összhálózás egyötöde.

tális karcinóma viszonylagos kockázata kb. két-háromszorosa a „normál” populációban előforduló értéknek. A jelenleg ismert öröklött állapotok okozzák a kolorektális rákok mintegy 10-15 százalékát. A gyulladásos bélbetegségek közül a *colitis ulcerosa* és *Crohn-betegség* növeli a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.

Az étrend elősegítheti vagy gátolhatja a kolorektális karcinóma kifejlődését. A táplálkozásban jelen lévő rizikó, illetve protektív faktorokat illetően sok egymásnak ellentmondó megfigyelés ismeretes. Közmegegyezés van azonban abban, hogy a túl nagy kalóriabevitel, az állati zsírban és főleg tökehúsban gazdag, növényi rostokban, gyümölcsben, zöldségben szegény étrend esetében nő a kolorektális rák kockázata. Bár a legtöbb epidemiológiai vizsgálatban az étrendben található szufficitek, illetve deficitek karcinogén hatását vizsgálták, néhány kutató azt próbálta kideríteni, vajon az ételek elkészítésében, például a sütésben-főzésben nincsenek-e olyan eljárások, amelyek rákkeltő hatásúak. A sült és panírozott marha-, sertés- és csirkehúsban, illetve halban, ha azokat többször felhasználta zsiradékban készítették, sikerült olyan vegyületeket kimutatni, amelyek *mutagén* hatásúak.

Végül meg kell említeni az *alkohol* és a *dohányzás* szerepét a kolorektális karcinómák egy részének patogenezisében. Az adatok nem konzisztensek, de néhány megfigyelés szerint az alkoholos italok, főleg a sör hozzájárulhat a végbélrák kialakulásához. Lehetséges, hogy a rektum karcinómák egy negyede a mértékvesztett alkoholizálásnak, kiváltképp a rendkívül nagy sörfogyasztásnak tulajdonítható. A dohányzásról, leginkább a pipázásról vélekednek úgy, hogy elindíthatnak olyan folyamatokat, amelyek rákmegelőző állapotokhoz vezetnek; ezekből később rák fejlődhet ki.

A betegség öt éves túlélési valószínűsége az utóbbi évtizedekben jelentősen megnőtt;

az Egyesült Államokban 50-60 százalék között van, hazánkban ennél feltételezhetően alacsonyabb. A betegség, illetve az általa okozott halálozás sokkal gyakoribb a legalacsonyabb, mint a legmagasabb iskolai végzettségűek körében. Magyarországon, 1999-ben azoknak a férfiaknak a vastagbélrák-halandósága, akik 0-7 osztályt végeztek, 40 százalékkal haladta meg az egyetemi-főiskolai végzettségűekét; a végbélrák-mortalitás esetében az előbbi sokaság halálozási aránya 90 százalékkal volt magasabb az utóbbi sokaságénál. A női népességben a különbségek sokkal kisebbek.¹⁷

Az *emlőrák* a leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganat a nők körében, Magyarországon csakúgy, mint az egész világon. Hazánkban, 2003-ban kb. 8500 új esetet diagnosztizáltak;⁹ a női népességben minden ötödik, az össznépességben minden tizedik újonnan diagnosztizált malignus tumor női emlőrák. Az évenként újonnan diagnosztizált esetek száma alapján a női emlőrák-incidencia aránya egyike lehet a legmagasabbaknak, ha nem a legmagasabb az egész világon, illetve azoknak az országoknak a családjában, amelyekben többek között mammoográfiaszűrővel fedezik fel az új eseteket, és ezekről megbízható nyilvántartást vezetnek.^{6,9} A világon a 21. század elején egymillió fölött lehet az évente számba vett női emlőkarcinómák száma (Miller – Bullbrook, 1986, 173–177.). Az emlőrák-incidencia arányát csak a legutóbbi évekre vonatkozólag ismerjük. A mortalitás fél évszázados időszora azonban lehetővé teszi a szekuláris trend leírását. A betegség halálozási gyakorisága 1947-ben tizenkét százalékre¹⁸ volt, ez 1993-ra 35 százalékre emelkedett, majd 2003-ra 31 százalékre csökkent. A halandóság látszólag jelentéktelen csökkenése az utóbbi tíz évben *évi átlagát* tekintve alig marad el a közel fél évszázad alatt bekövetkezett

¹⁷ Női népességre számított, standardizált halálozási arány.

növekedés évi átlaga mögött. Másképpen fogalmazva: nemcsak a csökkenés tényét, de annak mértékét tekintve is valójában jelentős fejleményről van szó. A mortalitás javulása részben a szűrések számának és időben történő elvégzésének, részben a betegség hatékony kezelésének eredménye. Feltételezhető, hogy az ötéves túlélési arány nagymértékben emelkedett. Az Egyesült Államokban az 1980-as évek második felében hozzávetőleg 80 százalék volt; lehetséges, hogy a 21. század első éveiben hazánkban is e körül van. Az utóbbi években megfigyelhető kedvező változások ellenére hazánk népességének emlőrák-halandósága mintegy 20 százalékkal magasabb a bővítés előtti Európai Unió (az EU-15-ök) halálozási arányánál, és egyike a legmagasabbaknak az egész világon.

Kísérletes, klinikai és epidemiológiai bizonyítékok szerint a *hormonok* meghatározó szerepet játszanak az emlőrák¹⁹ patogenezisében. Az ösztrogén és/vagy a progeszteron, a fogamzásgátlás és a hormonpótlásban használt vegyületek az emlő hámsejtjeinek osztódását befolyásolják, és a molekuláris genetika legújabb eredményei szerint ez nélkülözhetetlen feltétele az onkogének aktiválódásának. Az onkogének²⁰ aktivációja és a tumor-szuppresszor gének²¹ genetikai hibák miatt bekövetkezett inaktivációja a genetikai változások olyan folyamatát indítja el, amely végül a malignus tumor kialakulásához vezet.

A legfontosabb demográfiai kockázati tényező az emelkedő életkor: az első esetek diagnosztizálása tizenéves korban történik, és a korszpecifikus incidencia-arányok meredeken emelkednek ötvenéves korig, ezután

¹⁹ Az emlőrák esetünkben mindig a *női* emlőrákot jelenti; a férfi emlőrákok száma elhanyagolhatóan kevés.

²⁰ A daganatsejtek kromoszómáiban található gén, amelynek az aktivációja hozzájárul a normális sejtek ráksejteké történő átalakulásához.

²¹ Az a gén, amelynek aktivációja megakadályozza a normális sejtek ráksejteké történő átalakulását.

a növekedési ráta Malcolm Pike szerint drámaian csökken (Pike, 1987, 595–695). A magyarországi adatok eltérnek Pike adataitól, amennyiben hazánkban a legtöbb női emlőrákot a 60–64 éves korcsoportban fedezik fel, és csak ezután következik be az incidencia jelentős csökkenése.⁹

Minél fiatalabb életkorban kezdődik az első havi vérzés, és minél korábban alakul ki a szabályos ovulációs ciklus, annál nagyobb az emlőrák kockázata. Feltételezhető, hogy ennek hátterében a *kumulált ovulációs ciklusok magasabb ösztrogén- (és progeszteron-) szintje* a rizikófaktor, szemben az anovulációs ciklusok alacsonyabb hormonszintjével. A nagy igénybevétellel járó fizikai aktivitás kamaszkorban késleltetheti a *menarchét*, és ily módon az emlőrák kockázatát, de a rendszeres testedzés felnőtt korban is rizikócsökkentő tényező. A menopauza bekövetkezésének életkora nagymértékben befolyásolja az emlőrák kockázatát. Azoknak a nőknek az esetében, akiknél a havi vérzés megszűnése negyvenöt évesnél fiatalabb életkorban következik be, az emlőrák kockázata mindössze fele annak, mint azoknál a nőknél, akiknél a menopauza ötvenöt év felett jelentkezik (Trichopoulos et al., 1972, 606.). A terhesség protektív hatású, a védőhatás azonban főleg az első kihordott terhességgel, illetve a szülés időpontjával kapcsolatos, amennyiben minél fiatalabb a nő az első gyermek megszülésekor, annál nagyobb a védőhatás (Yuan et al., 1988, 1949–1953). Ha azonban emlőrákban szenvedő betegnél következik be terhesség, az rontja az életkilátásokat (Guinee et al., 1994, 1587–1589.). A szoptatás csökkenti az emlőrák rizikóját. Ennek az a magyarázata, hogy a szoptatás késlelteti az ovulációt szülés után. Valószínűleg az első terhesség időzítésével és esetleg a szoptatás időtartamával függ össze, hogy a legmagasabb iskolai végzettségű nők emlőrák-halandsága 2,6-szorosa volt a legalacsonyabb iskolai végzettségűekének 1999-ben.¹⁷ Kiemelkedő közegészségügyi

jelentősége van annak, hogy ötven év felett a túlsúly növeli az emlőrák kockázatát; hatvanéves és idősebb korban 10 kilogramm túlsúly hozzávetőleg 80 százalékkal nagyobb rizikót jelent, mint a normál testsúly (De Waard et al, 1977, 1269.). A pozitív családi kórelőzmény fokozza az emlőrák kockázatát; kiváltképpen akkor, ha olyan nők vannak a családban, akiknek az emlőkarcinómáját fiatal korban diagnosztizálták, vagy a betegségük a változás kora előtt mindkét emlőjükben jelentkezett.

A *szájüreg- és garatrák*²² 2003-ban regisztrált eseteinek száma közel 3000 volt. A tüdő-, a kolorektális, az emlő- és a prosztatarák után ez az ötödik leggyakoribb rosszindulatú daganat. A 100 ezer lakosra jutó *incidencia* az ismert adatok szerint Magyarországon a legmagasabb az egész világon. A *halálozási arány* 1947 és 1966 között valamelyest csökkent, majd az 1966. évi 3,2 százalékról 2003-ra 15,5 százalékre emelkedett; másképpen fogalmazva közel négy évtized alatt csaknem az ötszörösére nőtt. A 21. század első éveiben 100 ezer férfira 28,9, 100 ezer nőre 4,6 halálozás jutott; az előbbi a három és félszerese, az utóbbi közel háromszorosa az EU-15-ök átlagának. Nincs még egy ország a megbízható statisztikai adatokat közreadó, fejlett egészségi kultúrájú országok családjában, amelynek akár csak megközelítőleg is olyan kedvezőtlenek lennének az orális karcinómára vonatkozó epidemiológiai mutatói, mint hazánknak. Franciaországban volt évtizedeken keresztül a legmagasabb a mortalitás; jelenleg a franciaországi férfiak szájüreg- garatrák-halandósága a fele, a nőké 39 százaléka a magyarországi értéknek.²³ *Nemzetközi összehasonlításban* a szájüreg- és garatrák előfordulási gyakorisága, illetve halálozási aránya rosszabb epidemiológiai

viszonyokat jelez, mint bármely más rosszindulatú daganaté.

A *korspecifikus halandóság* hatvanéves korig közel lineárisan emelkedik, azután jelentősen csökken. Az *ötéves túlélési arány* olyan szájüregrák esetében, amely áttört a környezetbe, meglehetősen rossz. Magyar adatok nem állnak rendelkezésre, és még becsülni sem lehet az életkilátásokat. Amerikai adatok szerint a lokalizációtól függően a túlélési arány fehér férfiaknál 30-52, fehér nőknél 36-62 százalék között volt az 1980-as években, a fekete népességben az értékek alacsonyabbak. A betegség prognózisa feltételezhetően az utóbbi években sem javult (Blot – McLaughlin, 1997, 1521).

Legfontosabb kockázati tényező a dohányzás. A dohányzók relatív kockázata²⁴ az epidemiológiai vizsgálatok szerint 2,9 és 13,0 között van.²⁵ Ha nő a cigarettafogyasztás, nő az orális karcinóma kockázata. A filteres, ill. alacsonyabb kátránytartalmú cigaretta csökkenti a szájüregrák rizikóját. Gyorsan és jelentősen csökken az orális karcinóma kockázata a dohányzás abbahagyása után.

A másik kockázati tényező a mértékvesztett alkoholfogyasztás. Minden alkoholos ital lehet rizikófaktor, de a tapasztalatok szerint a magas alkoholtartalmú röviditalok és a sör fogyasztásakor sokkal nagyobb a kockázat, mint a borivásnál. A dohányzás és a mértéktelen alkoholizálás együtt rendkívüli mértékben megnöveli az orális karcinóma rizikóját. Szélsőséges esetben az erős dohányos, alkoholista férfi relatív kockázata közel negyvenszerese a nemdohányzó, mértékletesen alkoholt fogyasztó férfiakénak. Növeli az orális karcinóma kialakulásának valószínűségét a szájápolás elhanyagolása, a szájüregi vizsgálatokkal diagnosztizálható rákmegelőző állapotok kezelésének elmu-

²² A szövegben előforduló szájüregrák, vagy orális karcinóma a továbbiakban mindig a szájüreg- és garatrákot jelenti.

²³ Eurostat, *New Cronos database* (Demography).

²⁴ A kockázati tényezőnek kitett népességben a betegség vagy a halálozás kockázata a kockázati tényezőnek nem kitett népességéhez viszonyítva.

²⁵ Az amerikai tisztifőorvos 1982. évi jelentéséből.

lasztása. A vitaminokban szegény, kevés friss zöldséget és gyümölcsöt tartalmazó étrendnek esetleg szerepe lehet szájjüregrák patogenezisében, míg a vitamingazdag friss zöldségek és gyümölcsök rendszeres fogyasztása bizonyítottan protektív hatású.

Magyarországon 1999-ben a dohányzás és az alkohol, illetve a két kockázati tényező együtt a férfiak szájjüregrák-halálzásainak legalább 90 százalékában meghatározó kóroki tényező volt. A női népesség orális karcinóma-mortalitásában a két rizikófaktor patogén funkciója kb. 85 százalékban bizonyítható. A betegség szociális profilja a férfi populáció esetében hasonló a tüdőrákéhoz. Az alacsony iskolai végzettségű férfiak halálzási gyakorisága mintegy négyszerese a legmagasabb iskolai végzettségűekének. Az erős dohányos, alkoholista férfi tipikusan legfeljebb az általános iskolát végezte el, vagy még azt sem, és nem törődik az egészségével. A női népességnél a kis esetszám miatt nem lehetett a mortalitás társadalmi különbségét vizsgálni.

Aligha van még egy olyan rosszindulatú daganat, amelynek az incidenciáját és halandóságát annyira egyszerű lenne csökkenteni, mint a szájjüregrákét. A szájjüreg rutinszerű átnézésével sok esetben idejében felfedezhetők lennének a rákmegelőző állapotok, illetve a kezdeti stádiumban lévő, a környezetet még nem infiltráló rosszindulatú

daganatok. Már a családorvosi vizsgálat részeként elvégzett szűrések is sok emberéletet menthetnének meg, nem is beszélve a meghirdetett, kampányszerű szűrőprogramokról. A dohányzás és az alkoholizmus visszaszorítása pedig az idült nemfertőző betegségek megelőzésének egyébként is a legfontosabb feladatai közé tartozik.

Epilógus

Az utóbbi évtizedben elkezdődött a halandóság csökkenése, de a folyamat kezdetén tartunk, és a 21. század első éveiben nemzetközi összehasonlításban a legrosszabb a mortalitásunk. Miközben a halálzási viszonyok szerény mértékben javulnak, az újonnan felfedezett daganatos betegségek száma növekszik. Ez nemcsak a népesség öregedésének következménye, illetve az eredményesebb diagnosztikai eszközök alkalmazásának eredménye. Magyarországon a társadalmi és fizikai környezetben minden bizonnyal nagyobb a rákkeltő kockázati tényezők gyakorisága, mint más országokban. Nincs szó arról, hogy az ország népessége a rákra „fogékonyabb” lenne, pusztán *veszélyeztetettebb*, mint más országok populációja. Mindezt az epideológia nagy adóssága, hogy ezt a nagyobb veszélyeztetettséget nem tárta fel.

Kulcsszavak: *rákmortalitás, kockázati tényezők, karcinogének*

IRODALOM

- Blot, William J. – McLaughlin, Joseph et al. (1997): Cancers of the Oral Cavity and Pharynx. In: Schottenfeld, David – Fraumeni, Joseph F. Jr. (eds.): *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. OUP, 1521.
- De Waard, F. J. – Cornelis, J. et al. (1977). Breast Cancer Incidence According to Weight and Height in Two Cities of the Netherlands and in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer*. 40, 1269.
- Guinee, Vincent F. – Olsson, Hakan et al. (1994). Effect of Pregnancy on Prognosis for Young Women with Breast Cancer. *The Lancet*. 343, 1587–1589.
- Klinger András (2001): Halandósági különbségek Magyarországon. *Demográfia*. XLIV. 3–4. 227–258.
- Miller, Anthony B. – Bulbrook, Richard D. (1986). UICC Multidisciplinary Project on Breast Cancer: The Epidemiology, Aetiology and Prevention of Breast Cancer. *International Journal of Cancer*. 37, 173–177.
- Pike, Malcolm C. (1987). Age-Related Factors in Cancer of the Breast, Ovary and Endometrium. *Journal of Chronic Diseases*. 40. (Suppl. 2) 595–695.
- Schottenfeld, David – Fraumeni, Joseph F. Jr. (eds.) (1996): *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. OUP, 1521.
- Trichopoulos, Dimitrios – MacMahon, Brian et al. (1972). The Menopause and Breast Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 48, 606.
- Yuan, Jian-Min – Yu, Mimi C. et al. (1988): Risk Factors for Breast Cancer in Chinese Women in Shanghai. *Cancer Research*. 48, 1949–1953.

ONKOGENOMIKA

Kopper László

az orvostudomány doktora

Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete

kopper@korb1.sote.hu

Az onkogenomika a daganatokkal kapcsolatos összes molekuláris kérdést magában foglalja. Természetesen ezt a hatalmas és rohamosan növekvő területet egy ilyen rövid áttekintés csak kiragadott példákön keresztül tudja bemutatni. A fejlődés dinamikájára utal, hogy lassan önállóan jelenik meg a genommal kapcsolatos problematika (genom/genomika), a génátíródás és a fehérjék szabályozása (transzkriptom/transzkriptomika, proteom/proteomika), de már helyet követelnek maguknak a sejtkatrészek lebontásának eseményei is (degradom/degradomika).

Általános megjegyzések

Bár az alapvető sejtműködések molekuláris szintű szabályozását csak most kezdjük megismerni, azt elfogadhatjuk, hogy a daganatok keletkezésének és növekedésének okait elsősorban a *genetikai állomány szerkezetében és/vagy funkciójában bekövetkező változásokban* kell keresnünk. (Kopper, 2004) (A daganatok terjedéséről, progressziójáról e folyóiratban külön lesz szó.) A szerkezetben bekövetkező változások alatt azt értem, amikor a DNS-t felépítő elemek „károsodnak” (mutáció – ennek különböző formái: például pont, misszenz, nonszenz, illetve amplifikáció, deléción, transzlokáció miatt), következményesen károsodik természetesen a funkció is (eltekintve például olyan kivételektől, mint amikor a pontmutáció nem vezet aminosavcseréhez). A génfunkciót emellett a

génekről történő átíródás szabályozásának zavarai is befolyásolhatják, mint például a promoter régió metiláltságának, a hisztonok acetiláltságának vagy a DNS hosszának változása (például a telomerázok aktivitásának eredményeként).

A génhibák lehetnek veleszületettek vagy szerzetek. Utóbbiak között fizikai, kémiai és biológiai tényezők által okozottakat egyaránt találhatunk, amelyek közösek abban, hogy közvetve vagy közvetlenül a DNS-t károsítják.

A daganatok keletkezése és növekedése során elsősorban azok a szabályozási elemek (gének és géntermékek, azaz fehérjék) „romlanak el”, amelyek *a sejtek túlélését és ezen belül szaporodását, valamint a sejtek halálát (a „programozottat”, az apoptózist)* befolyásolják. Előbbi támogatása és utóbbi gátlása együttesen a sejtek felhalmozódásához vezet. Ez önmagában nem daganatra specifikus jelenség, hiszen az antigénre reagálva az antitesteket termelő B-sejtek is felhalmozódnak, vagy a regenerációnál is fokozott a sejtek keletkezése, azonban ezek igen szabályozottan történnek. (Ha nem, akkor különböző betegségekkel, például autoimmun kórképekkel találkozunk, nem beszélve a daganatokról.)

Daganatok esetében a sejtek felhalmozódásának hátterében – a növekedéssel párhuzamosan egyre fokozottabban – olyan szabályozási zavarokat találunk, amelyek a daganatsejteket egyre inkább függetlenítik a

környezetüktől (a daganatok *autonómmá* válnak). Ennek hátterében az áll, hogy a kezdeti kritikus génhibák újabbak keletkezését segítik elő, az újabb és újabb leánysejtek génhibáikat, és ennek eredményeként biológiai viselkedésüket tekintve is eltér(het)nek egymástól. Az így kialakuló *heterogenitás* az alapja annak, hogy a daganatsejtek között majdnem mindig találhatók olyanok, amelyek adott környezetben (beleértve az idegen helyen történő áttétképzést vagy a terápia károsító hatásait is) a leginkább életképesek. Ez a *selektációs képesség* a daganatokkal szembeni küzdelem egyik legfontosabb gátló tényezője.

Jól ismert, hogy ugyanolyan károsításra a különböző sejtek és szövetek eltérően reagálnak. Így például az ionizáló sugárzás főként, de nem kizárólagosan, leukémia kialakulásához vezet. De eltérések tapasztalhatók különböző egyének között is, hiszen például a dohányosoknak kb. 10-15 %-ában alakul ki tüdőrák (a tüdőrákosok zöme viszont dohányos). Fel kell tételeznünk, hogy a génhibák kialakulását számos, genetikai szinten is hajlamosító tényező befolyásolja. Ezek közé tartoznak például az ún. *multidrog-rezisztencia fehérjék* (ABC transzporterek), amelyek képesek arra, hogy a sejtbe kerülő endogén vagy exogén károsító anyagot megkössék, és a sejtből eltávolítsák. Különböző sejtekben vagy egyéneknél ez az aktivitás igen eltérő lehet, aminek az az eredménye, hogy a karcinogének vagy gyógyszerek sejten belüli koncentrációja, következésképpen károsító vagy „gyógyító” hatásuk (az idézőjel oka: a kemoterápiás szerek elsősorban sejtpusztulást próbálnak előidézni) is eltérő. Azt is tudjuk, hogy a szervezetbe, majd a sejtekbe kerülő anyagoknak igen sok esetben át kell alakulniuk, *metabolizálnuk kell* ahhoz, hogy biológiai hatásukat kifejtsék. Ilyen biológiai hatás például a dohányfüstben levő karcinogének többségénél a DNS-hez való kötődés (addukt képződés). Ha ezt csak

átalakítás után tudják megtenni, azaz az igazi károsító anyag az anyagcseretermék, akkor az ennek képződéséért felelős enzimrendszer aktivitása meghatározó tényező lehet. Mind a multidrog-rezisztenciáért, mind a metabolizáló enzimeket kódoló génekben egyénekenkénti eltéréseket, *polimorfizmust* találtak.

A génhibák kialakulását alapvetően befolyásolja a DNS-hibát kijavító (DNS-repair) rendszer hatékonysága. Génhibák észlelésekor olyan szabályozás lép életbe (például a p53 hatására), amely a proliferációra elkötelezett sejtet megállítja a sejtciklusban, azért, hogy a javító enzimek a hibát el tudják távolítani. Ha ez nem sikerül, akkor aktiválódik az apoptózis program, hiszen azt mindenképpen meg kell akadályozni, hogy a génhiba átkerüljön a leánysejtekbe. (Ez egyben példa arra is, hogy a sejtosztódás és a sejtihal szabályozása szorosan összefügg.) A daganatok kialakulása szempontjából érthető, hogy a javítórendszer veleszületett vagy szerzett zavara, működésének elégtelensége igen megkönnyíti a génhibák tartóssá válását, felhalmozódását, amelyek a normális szabályozás összeomlásához vezethetnek. A javítórendszer elégtelensége instabillá teszi a genomot (*genetikai instabilitás*), amely azt jelenti, hogy újabb génhibák könnyebben jönnek létre, illetve őrzi meg őket a sejt. A mutációkkal szembeni fokozott érzékenységet technikailag az ismétlődő szekvenciákban (szatellitákban) lehet tetten émi (*mikroszatellita instabilitás*). Ezeket a genom épségéért felelős géneket szokták gondoskodó (*care-taker*) *géneknél* is nevezni.

Ha elfogadjuk azt, hogy a daganatokat a sejt túlélését, osztódását és halálát meghatározó szabályozás zavara okozza, és hogy ez a zavar génhibák felhalmozódásának következménye, akkor felvetődik a kérdés, hogy egy daganattípust mindig ugyanazok a génhibák jellemeznék-e, és kialakulásuk sorrendje megegyezik-e. Eltekintve attól,

hogy még szövettanilag azonosnak ítéltető daganatok biológiai viselkedése is jelentősen eltérő lehet (gondoljunk például a tüdő adenokarcinómáinak áttétképző képességére), az a tapasztalat, hogy bár vannak olyan génhibák, amelyek adott daganattípust jellemeznek, a kialakulásuk menetrendje – bár bizonyos szabályszerűséget fel lehet fedezni – elég nagy eltéréseket mutat. Ezek a nagy gyakorisággal előforduló génhibák mind a diagnosztika, mind a terápia számára *molekuláris célpontot* jelentenek. (A molekuláris terápiával kapcsolatos kérdéseket e szám másik cikke tárgyalja.)

A fenti kérdésekhez tartozik az is, hogy egy génhiba vezethet-e daganat kialakulásához, növekedéséhez. Fontos leszögeznünk, hogy ismereteink szerint nem, ezért az *örökölt génhibák*, amelyek bizonyos daganattípusok esetében azonosíthatók (a gének sokszor nevüket is úgy szerezték, hogy daganatokban mutatták ki először, például a retinoblasztoma gént), az örökölt génhiba „csak” a daganatkialakulás esélyét (rizikóját) fokozza. A szabályozás kudarcához további génhibáknak kell rögzülniük, akár a terhesség során is vagy közvetlenül a születés után. Lényegében ilyen mechanizmussal jönnek létre a veleszületett vagy gyermekkori daganatok. Genetikai szempontból azt mondhatjuk, hogy az örökölt génhibák túlnyomó része a szuppresszor gének hibája, ezek pedig recesszíven jelennek meg a fenotípusban, azaz mindkét allélnak károsodnia kell a daganatkialakulás során. Az említett példa azt is jelenti, hogy retinoblasztoma kialakulásához ennek a gének (a funkcióvesztéshez mindkét allélnak) károsodnia kell.

Az is felvetődik, hogy a génhibák felhalmozódásakor minden génhiba azonos jelentőségű-e a következmények szempontjából. Valóban, feltételezzük, hogy számos sejt- vagy szövettípus esetén vannak olyan gének, amelyek „örzik” a rendszert, amelyeknek a daganatkialakulás során elsőként

vagy az elsők között kell károsodniuk. Ilyen „kapuőrző” (*gate-keeper*) *gén* pl. az APC (adenomatosus polyposis coli) a vastagbél esetében. (A vastagbél-daganatok 85 %-ában kimutatható az APC hibája, a többi esetben az APC-út további tagjának, a b-kateninnek a zavarával találkozhatunk.) Indirekt módon azok a terápiás sikerek, amelyeket egy-egy génhiba ellen kialakított gyógyszerekkel érünk el (például Glivec a CML vagy a GIST esetében), arra utalnak, hogy lehetnek olyan génhibák, amelyek kulcsfontosságúak adott daganat növekedése szempontjából. (A daganatok kialakulására vonatkozóan csak eredményes molekuláris prevenció vezethet ilyen következtetésre.) Sajnos a többszörös génhibák, sőt ugyanazon génben bekövetkező újabb mutációk a kezdeti terápiás hatás csökkenéséhez, rezisztenciához vezethetnek. Ismételve a fentieket: a rezisztenciát az okozza, hogy kiszelektálódik egy populáció, amely már nem hordozza a célpontot.

Nem könnyű feladat annak megválaszolása, hogy adott daganat esetében hány és milyen sejtől indul ki a daganat. Általánosságban azt szokták mondani, hogy a daganat egy sejtől indul ki (monoklonális az eredet), igaz, hogy ez bekövetkezhet egyszerre több, egymástól távol levő helyen is. Azaz a *daganatok lehetnek többgócúak, és megjelenhetnek egy időben* (szinkron) is. Ha kizártuk, hogy ugyanannak a daganatnak a tovaterjedéséről van szó (azaz mindegyik önálló klónt jelent), akkor valószínű a külön eredet. Erre az is magyarázatot szolgáltat, hogy például a tüdő laphámrákja esetében a hörgők morfológiailag épnek látszó hámsajtjeiben is megtalálhatók a daganatban kimutatott génhibák (ha nem is az összes). Az ok az egész bronchiális felszínt mint mezőt érő károsítás (*mező-karcinogenezis*), leggyakrabban dohányzás miatt.

Fogasabb kérdés a kiinduló sejt azonosítása. Napjainkban találkozunk olyan nézettel, amely azt feltételezi, hogy a daganatok ere-

de az adott szövetet fenntartó *összegekben* keresendő. Ezek a sejtek ugyanis már rendelkeznek a túlélés, sőt a „halhatatlanság” (immortalizáció) genetikai hátterével (például telomeráz aktivitással), és így a szabályozás teljes zavarához kevesebb génhiba is elegendő. Az összegekből folyamatosan differenciálódó sejteknek (progenitor sejtek, teljesen kidifferenciált sejtek) viszont először „vissza kell differenciálódniuk”, azaz szert kell tenniük a halhatatlanság programjára. Utóbbi nézetnek is vannak hívei, a kérdés döntésre vár. Nem lenne meglepő, ha mindkettőre találnánk elfogadható példát. Ennek a döntésnek azért van jelentősége, mert ha a daganat összegekből indul ki, és ennek leszármazottai tartják fenn a daganat növekedését, akkor elképzelhető, hogy adott daganatban csak a sejtek töredéke rendelkezik a „rendszert fenntartó” képességgel, míg a többiek csak korlátozott számú oszlásra képesek. Nyilvánvaló, hogy ez esetben az összegek elpusztítása jelentheti a teljes gyógyulást.

A génműködés hibái

A sejtek túlélésének/szaporodásának és tervezett halálának szabályozásában molekulák száza vesznek részt. (A differenciált sejtműködésnek vagy a sejt öregedésének programjáról itt nem szólunk.) A szabályozás egy program végrehajtását jelenti, amelynek a jelről a döntéshozatalig, illetve innen a végrehajtásig terjedő szakaszát különíthetjük el. A jelek keletkezhetnek a sejtben (autokrin), származhatnak a szomszédos sejtekből (parakrin) vagy távolabbról (endokrin); lehetnek molekulák (például növekedési faktorok, citokinek), vagy a sejt károsítása során felszabaduló termékek (például reaktív oxigénradikálok, kalciumion). A jelek a megfelelő receptorokhoz (sejtfelszíni, citoplazmatikus, sejtmagi) kapcsolódnak, ezeket „aktiválják”, és innen jelátadó molekulákon keresztül juthat el az információ a genetikai állományig. A jelátvitelben többnyire foszforiláló fehér-

jek vesznek részt, a génekhez pedig a transzkripciós faktorok kapcsolódnak (a géneket aktiválva vagy gátolva). Az említett fehérjék zömmel komplexeket képeznek, melyek térbeli szerkezete befolyásolja működésüket. A jelre adott döntés attól függ, milyen gének kapcsolnak be, milyen mRNS íródik át, milyen és mennyi fehérje keletkezik. Előfordul, hogy a sejt válasza nem függ a génaktivitástól, mert a sejtben rendelkezésre állnak a program lebonyolításához szükséges elemek. Ez lehet a helyzet például apoptózis esetén. Ez nem jelenti azt, hogy az apoptózis létrejöttét nem befolyásolják az újonnan keletkezett pro- vagy antiapoptotikus fehérjék. Ugyanígy a szabályozás fontos eleme a sejtben belüli fehérjék bontásában kulcsszerepet játszó proteaszóma-rendszer, mely az ubiquitinált fehérjéket emészt el.

Fentieket azért részleteztem, mert az említett eseménysor minden szintjén megjelenhetnek génhibák. Az is fontos tudnunk (bár ennek részleteit csak most kezdjük megismerni), hogy a jelátviteli utak egymással összefügghetnek, a jel az egyikről a másikra átkapcsolódhat. Daganatok esetében a sejtfejlődéshez elengedhetetlen, hogy a túlélési jelek erősebbek legyenek, mint az apoptózis jelei, és ha ez így van, akkor lehetséges a sejtosztódás kivitelezése. De ennek a szabályozásában is hibákra van szükség ahhoz, hogy állandóan új daganatsejtek keletkezzenek. A továbbiakban néhány kiragadott példán mutatom be, milyen változásokat eredményezhetnek a génhibák. Azok a génhibák, amelyek *fokozott funkcióval* járnak, általában a protoonkogének hibás formái (*onkogének*), míg azok, amelyeknél a hiba miatt a *funkció kiesik*, általában a szuppresszor géneket érintik (*tumor szuppresszor gének*).

Génhiba miatt megváltozik a géntermék

A receptor a ligand kötődése nélkül is képes aktiválódni. Az 1980-as években egyre több közlemény számolt be arról, hogy az EGFR

különböző hámeredetű daganatokban túltermelődik. Később kiderítették, hogy az EGFR stimulációjának leggyakoribb oka a receptor autokrin aktiválása (a sejt erre a célra például $TGF\alpha$ -t termelhet). Az egyre kiterjedtebb vizsgálatok az EGFR-receptor számos delécióját és pontmutációját találták, melyek eredménye a receptor fokozott katalitikus tirozin-kináz aktivitása. Az egyik gyakori változat az EGFRvIII, amelyben valószínűleg génátrendeződés vagy alternatív RNS-hasítás miatt a 2-7 exonok hiányoznak. Újabban a receptor csökkent lebontását igazolták a megnövekedett funkció magyarázatára. Igen sok humán daganatban tehát az EGFR akkor is működik, ha a természetes ligandjai nem állnak rendelkezésre.

1985-ben lényegében kutatási melléktermékként a humán EGFR-rel igen homolog molekulát találtak, ez a humán EGFR-related 2 (HER2). (Azonos a kromoszomális lokalizációja, mint a patkány neu génjéé.) Bár a HER-2 specifikus ligandját nem sikerült azonosítani, kiderült, hogy a HER-2 az EGFR-receptorcsalád többi tagjának (EGFR, HER-3, HER-4) heterodimerizációs partnere, így a jelutak elindítója lehet. Először invazív emlőrákban mutatták ki (a daganatok kb. 30%-ában) a HER-2 túltermelést, és azt, hogy a túltermelés emlő- és petefészekrákokban rossz prognosztikai tényező. E megfigyelések teremtettek alapot a génterápia első kinázellenes gyógyszerének kifejlesztéséhez (humanizált monoklonális antitest, trastuzumab, Herceptin).

Az EGFR-ről a jel a sejten belül különböző utakon továbbítódik: RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT, PLC γ , STAT. Mivel az EGFR ezen keresztül elősegíti a sejtek túlélését, osztódását, motilitását (normális sejteknél a differenciációt is), érthető, hogy az egyik legnépszerűbb molekuláris célponttá vált. A Herceptin mellett engedélyezték a gefitinib (Iressa), a Cetuximab (Erbixux) és a Tarceva alkalmazását, és több hasonló vegyület klinikai kipróbálás alatt áll.

A géntermék nem inaktíválódik. A legkülönbözőbb növekedési faktorok, különböző receptorokon keresztül (például EGFR, VEGFR, FGFR, PDGFR, integrinek) talán a legismertebb kis G fehérjére, a RAS-ra hatva fejtik ki hatásukat. A jelút több irányba folytatódhat, elsősorban a RAF-család vagy a PI3K felé – e két jelút között számos kapcsolat található. Előbbi folytatása a MAPK, a MEK, majd ERK, és ennek célpontjaként különböző transzkripciófaktorok (FOS, JUN, MYC). Ez az út igen sok humán daganatban folyamatosan aktív, elsősorban a RAS és a RAF mutációja miatt (például K-RAS mutáció: vastagbélrák 45 %, pancreasrák 90 %, NSCLC 35 %; B-RAF mutáció: petefészekrák 30 %, papillaris pajzsmirigyrák 35-70 %, melanoma 66%). (Sebolt-Leopold–Herrera, 2004) A RAS-család (K-, H- NRAS) mutációjának lényege egy aminosavcsere (leggyakrabban a 12., 13. és 61. kodonban), ennek következtében a fehérje GTPáz aktivitása csökken, a GTP-t meg tudja ugyan kötni, de nem tudja inaktíválni (GDP-vé). A jelút aktivitásának állandósulása többek között a túlélési küszöb jelentős emelkedéséhez, az apoptózis kiválthatóságának csökkenéséhez vezet. Érthető, hogy e jelút gátlása a daganatellenes terápiás stratégiák fontos eleme (fameziltranszferáz gátlók, RAF gátlók, MEK gátlók).

A génlába miatt a program specifikciása megváltozik. A kromoszómahibák közé tartoznak a transzlokációk, melyeket feltehetően nem a genetikai instabilitás, hanem a RAG fehérjék által közvetített normális rekombinációs folyamat zavarai okoznak. A törések rendszerint a DNS-nek ugyanabban a régiójában, azaz nem véletlenszerűen történnek, ezért az ilyen transzlokációt fel lehet használni a daganatok azonosításában. A transzlokációk esetében két gén „darabjai” kerülnek egymás mellé (ha reciprok transzlokációról van szó), ami vezethet egy új (fúziós) gén és fehérje kialakulásához (ilyen nyilvánvalóan csak a daganatsejtekben fordul elő), de lehet az is,

hogy az egyik gén átíródló része egy másik gén promotere mellé kerül, következményesen az átíródás (azaz a fehérje termelése) fokozottá válhat. Mindkét esetben a sejtműködés szabályozásának zavaráról van szó, mert rossz időben, rossz helyen, a szabályozástól függetlenül folyik a fehérjék termelése. A specificitás változása azt jelenti, hogy az egyik gén olyan hatásokra is aktiválódik, amely normálisan csak a partnertől kapcsolható be. Daganatok esetében a minőségileg vagy mennyiségileg megváltozott fehérjék a sejt túlélését vagy osztódását serkentik.

A nem fúziós transzlokációk döntő többségében az egyik partner vagy az immunoglobulin gén (könnyű- vagy nehézláncgén), vagy az egyik T-sejt-receptor gén. Érthető, hogy ilyen transzlokációk zömmel hemopoetikus daganatokban fordulnak elő. Ezeknek a génhibáknak az azonosítása például leukémiák és limfómák esetében ma már elengedhetetlen, többek között azért, mert a kromoszómaeltérések és a prognózis között összefüggés lehet. Az ismertebbek közé tartozik a Burkitt-limfómára jellemző t(8;14)(q24;q32), amely a CMYC fokozott termelésével jár, vagy a folliculáris limfóma esetében a t(14;18)(q32;q21), amikor az antiapoptotikus BCL2 mennyisége nő meg.

A fúziós transzlokációk egyik legismertebb példája az ABL és a BCR gének fúziója – t(9;22)(q34;q11) (így keletkezik a Philadelphia-kromoszóma), – amely elsősorban CML-ben (~90%), az ALL-ek egy részében (gyermek: ~2-10%, felnőtt: ~25%), és ritkán AML-ben (<2%) fordul elő. A következmény az ABL tirozin-kináz aktivitásának fokozódása, amely a RAS-jelutak fokozott működéséhez vezet. A fúziós terméket napjainkban elsősorban Glivec-kel próbálják gátolni. A fentihez hasonló fúziós transzlokációt szolid daganatok esetében is egyre gyakrabban mutatnak ki. A lágyrészdaganatok genetikai osztályozása közismertté vált, ebben „vezetnek” az EWS gén transzlokációi. Rhabdo-

myosarkómában a PAX3/FKHR fúzió rossz prognózissal jár, míg a PAX7/FKHR fúziót hordozó tumor legtöbbször lokalizáltan jelenik meg fiatal felnőttek végtagjain, hosszabb, betegségmentes túléléssel.

Az utóbbi időben derült fény arra, hogy a MALT-limfómához (mucosa associated lymphoid tissue) több transzlokáció is társulhat. (Isaacson – Du, 2004) A t(11;18)(q21;q21) az API2 és MALT1 fúzióját jelenti, ez végül az NF- κ B-t aktiválja. (Az NF- κ B az egyik leghatékonyabb túlélési faktor.) A töréspontok különböző helyeken fordulhatnak elő. Főleg előrehaladott esetekben lehet kimutatni, transzformált limfómában ritkán. A transzlokáció azt is jelenti, hogy a *Helicobacter pylori* eradikációja nem befolyásolja a daganat növekedését. A t(1;14)(p22;q32) esetén a BCL10 génje az immunoglobulin gén hatására fokozottan termeli a BCL10-et, és ez ugyancsak a proliferációt serkenti. A MALT-limfómák 5%-ában fordul elő, típusosan az előrehaladott stádiumban. A t(14;18)(q32;q21) a MALT1 gén átelyeződését jelenti az immunoglobulin génhez. BCL10 jelenlétében a MALT1 aktiválja az NF- κ B-t. Leggyakrabban nem gasztrointesztinális MALT-limfómákban fordul elő. Érthető, ha ezek a transzlokációk MALT-limfómában nemcsak diagnózist segítő, hanem terápiás célpontokká is válhatnak.

Funkciókiesés génhiba miatt. A génaktivitás hiánya értelemszerűen a szuppresszor géneket érinti. Ezek közül csak néhányat említék, pedig a hibás gének sora igen hosszú, és szinte naponta növekszik. (Leginkább a heterozigotizás elvesztése – LOH [loss of heterozygosity] – utal szuppresszor gén jelenlétére, ilyet pedig majdnem minden tumorban kimutattak, csak nem mindig ismerjük az érintett gént vagy géneket.)

A humán daganatok felében a p53 nem működik. Ennek oka lehet delécio vagy mutáció (több ezer mutációt írtak le a p53 génben), de az is, ha az MDM2 – amely a p53 lebontásáért felelős – fokozottan termelődik.

Szuppresszor gén létére a p53 hiba dominánsan jelentkezik, mert a kóros géntermék képes inaktiválni a normális allél termékét. A p53 kiesése vagy azt jelenti, hogy a sejt nem áll meg a sejtciklusban, és hibajavítás nélkül kettőzi meg a DNS-t, és juttatja azt át a leánysejtekbe, vagy nem képes elindítani az apoptózis programját.

Szintén elsősorban a sejtciklus gátlásának hiányát, a G1-fázis ellenőrzőpontjának csődjét eredményezi a *retinoblasztoma gén* működésének kiesése (nagyobb delécio, kisebb mutáció vagy delécio, pontmutáció miatt). Ez is a daganatokban előforduló leggyakoribb, ritkán öröklődő génhibák közé tartozik.

A *BRCA1*-nek fontos szerepe van a genom stabilitásának védelmében, a génkárosodásra adott válaszban. A BRCA1 funkciójának kiesése érzékenyíti a sejteket olyan DNS-károsítókkal szemben, mint az ionizáló vagy az UV sugárzás. Károsodik az S-fázis és a G2-M fázis ellenőrzőpontja is. A károsodást felismerő ATM (ataxia teleangiectasia mutated) vagy az ATR (ataxia teleangiectasia és RAD3 related) foszforilálja a BRCA1-et, amely sok fehérjével léphet kapcsolatba, befolyásolva a DNS-felüveget mellett számos alapvető sejtfunkciót. Kétségtelen, hogy a BRCA1 és a BRCA2 mutációja rizikótényező az emlőrák és néhány más daganat kialakulásában, de ezt a rizikót sok minden befolyásolja (allélek heterogenitása, módosító gének, környezeti és hormonális tényezők), erre a genetikai tanácsadásnak figyelemmel kell lenni. (A BRCA1-ről lásd e folyóiratszám más közleményét.) Az öröklődő emlőrák előfordulását egyébként más, ugyan csak a genom integritásáért és a DNS-helyreállításért felelős gén is elősegíti (például TP53, ATM, CHK2) (Narod – Foulkes, 2004).

A daganatsejteknek túlélésükhöz le kell győzniük a környezet károsító hatásait (például hipoxiát), aminek egyik módja szolid tumorok esetében az angiogenezis elindítása, támogatása, azaz a daganat vérellátásának, ezen keresztül a tápanyagellátásának

biztosítása. Normális oxigéntenzió mellett a HIF1a-át (hipoxiaindukáló faktor) olyan komplex ubikvitinálja a proteaszómák számára, amelynek tagja a *VHL* (von Hippel-Lindau-fehére). A VHL gén hibája vagy hipoxia esetén aktiválódik a HIF α , és ez többek között a VEGF (vascular endothelial growth factor) fokozott expressziójához vezet, ami az angiogenezis egyik leghatékonyabb hiányát serkentője. Adódik a javaslat: vagy a VHL pótlásával, vagy a VEGF gátlásával kellene csökkenteni az érproliferációt.

A fehérjeszintézis és -bontás zavara. Az eIF4E – mRNS cap-binding protein – telmése számos humán tumorban fokozódott. Ez megváltoztatja a sejtek morfológiáját, fokozza a proliferációt, transzformációt indukál, elősegíti a tumorok progresszióját. Gátlása a fentieket csökkenti. Az eIF4E szerepe az lehet, hogy olyan fehérjék átíródását (transzlációját a mRNS-ről) segíti elő, amelyek kulcsszerepet játszanak például a sejtnövekedésben, angiogenezisben, túlélésben, malignitásban stb. Az eIF4E-t a PI3K/AKT és RAS/ERK út aktiválja úgy, hogy leválasztja róla a gátló fehérjét (4EBP). Az eddigi megfigyelések alapján emlőrákban (3-30x), fej-nyak tumorokban (5% pozitív sejt a sebési szélben már recidivát jelez), vastagbélrákban (ciklin D1 fokozott expresszióval), húgyhólyagrákban (fokozott VEGF telméssel), prosztatarákban (rossz prognosztikai jel, de nem függ össze feltétlenül fokozott proliferációval), tüdőrákban (adenocarcinoma, laphámrákban nem), méhnyakrákban, limfómákban fokozott a eIF4E expressziója. (De Benedetti – Graff, 2004)

A sejtben belüli homeosztázis fenntartásában a lebontási folyamatok legalább olyan fontosak, mint a felépítők. Az intracelluláris fehérjéket, köztük számos kulcsfontosságú szabályzót a proteaszóma-rendszer távolít el. Ehhez az eltávolítandó fehérjét általában ubikvitinálni kell. (E folyamat tisztázásáért kapott Nobel-díjat Avram Hershko.) E rend-

szer ugyancsak hozzájárulhat a daganatban fellépő szabályozási zavarokhoz: kulcsfontosságú szabályzókat bont le (például az MDM2 – amely ubikvitin-ligáz – a p53-at „ítéli” lebontásra), vagy kóros termékeket nem távolít el. Napjainkban a proteaszóma-aktivitás gátlása is terápiás stratégia lehet (főleg myeloma multiplexben).

Normális géntermék felhalmozódása

A normális géntermék felszaporodásához vezető génszintű változás a transzlokáció vagy az amplifikáció. Előbbiről részletesebben szoltam (emlékezzünk a CMYC vagy a BCL2 túltermelésére), utóbbi rendszerint a daganatnövekedés későbbi szakaszában fordul elő és csak néhány gént érint (például ABL, ERB, MYC, MYB, KRAS, NRAS). Ezek közül a legklasszikusabb talán az NMYC amplifikációja neuroblasztómában, amely egyben rossz prognosztikai tényező.

Epigenetikai hibák

Az epigenetikai öröklés a DNS szekvenciájától független olyan sejtinformáció, amelyet a sejtosztódás során át lehet adni. Három, egymással összefüggő formája van: *a DNS metilációja, a genomális imprinting és a hisztonok módosulásai*. Az embrionális fejlődés során bekövetkező zavarai elősegítik a gyermekkori daganatok kialakulását, míg a normális öregedés során vagy ettől függetlenül bekövetkező metilációváltozás a daganatkialakulás rizikóját fokozza.

A 80-as években, amikor arra kerestek választ, hogy mi lehet a daganatsejtek túlélési plaszticitásának molekuláris háttere, kiderítették, hogy a daganatokban a CpG szigetek metiláltsága, 5-metilcitozin tartalmuk jelentősen csökkent. A DNS *hipometiláltsága* gének aktiválásához vezethet. Így aktiválódik például a HRAS vagy a „CT” gének (melyek normálisan a herében expresszálódnak, abnormálisan a daganatokban). Utóbbiak vezetnek melanómában a MAGE expresszió-

jához, amely immunterápiás célpontra vált. De ide tartozhat a ciklin D2 és a maspin túltermelése gyomorrákban, az MN/CA9-é veserákban vagy az S100A4 – metasztatizálással kapcsolatba hozott – géne vastagbélrákban. Az utóbbi időkben egyre több adat szól amellett, hogy a daganatokban a hipometiláltság összefügg a kromoszomális instabilitással. Különösen súlyos változások következnek be a pericentromerikus szatellita szekvenciákban. Sok daganatban (például Wilms-tumor, emlő- és petefészekrák) mutattak ki olyan transzlokációkat, melynél a töréspont az 1-es és 16-os kromoszómán volt. Ezek a génhibák specifikusak, nem a genomális instabilitás eredményei. (Wilms-tumorban sokszor a t[1;16] transzlokáció az egyetlen kimutatható genetikai zavar.) A fentiek mellett a hipometiláció szerepet játszhat szerek, toxikus anyagok vagy vírusok daganatkeltő hatásában. A MDR1 hipometiláció miatti túltermelését mutatták ki AML-ben, hipometilációt okozhat a kadmium vagy az arzén, és ez lehet felelős azért, hogy az addig gátlás alatt álló virális gének (például HPV16, EBV) aktiválódnak. Újabb a hipometilációt a táplálkozáshoz kapcsoló adatok is megjelentek (középpontban metilén-tetrahidrofolát polimorfizmusával). A hipometilációt szabályzó mechanizmus nem ismert. Feltételezik például az SNF2 család különböző tagjainak (SW1/SNF komplex katalitikus része, LSH) vagy a DNMT3B (DNS metiltranszferáz) szerepét.

Ugyancsak a 80-as évek végétől került az érdeklődés homlokterébe a gének promotereinek, a promoterek CpG szigeteinek *hipermetiláltsága*. Ez a jelenség a gén átíródásának gátlását jelenti. Elsőként a retinoblasztoma gén esetében mutatták ki, hogy a funkciókiesés hátterében a gén hipermetiláltsága állhat. Ezután egyre több fontos szabályozónál, főleg tumor szuppresszor géneknél találtak hasonló változást (például a p16-ot kódoló CDKN2A, az MLH1 *mismatch*

repair gén, a von Hippel-Lindau [VHL]-gén, az E-kadherin génje stb.). Felvetették, bár ezt vitatják is, hogy a daganatok között vannak olyanok, amelyeknél a CpG szigetek metilációja jelentős (CIMP, metilátor fenotípus). Valószínű, hogy a génextpresszió gátlását (a gén „lecsendesítését”) nem vagy nem csak a promoter metiláltsága okozza, de jelentősen hozzájárul annak fennmaradásához. (Feinberg – Tycko, 2004) A metiláció-specifikus PCR vizsgálat lehetővé tette daganatokban a metilált gének gyors azonosítását. A tüdő laphámrákjában szenvedők köpetében is sikerült metilált géneket kimutatni (CDKN2A, MGMT, DAPK, RASSF1A), ami bizonyítékként is értékelhető abban az elképzelésben, hogy a metilációs változások molekuláris markerei lehetnek a korai tüdőráknak. (Belinsky, 2004)

A *molekuláris imprinting*, amely a szülői eredettől függő allélexpressziót jelent, lényegében a gén metilációjának az eredménye (azaz a metilált allél nem expresszálódik). A humán imprintált gének közül elsőként az IGF2-t és a H19-et azonosították. Feltételezik, hogy például a Wilms-tumor bimodális megjelenésekor a gyermekkori formát elsősorban a WT1 gén hibája, míg a „késői” (tehát nem csecsemőkori) esetekben valószínűleg a H19 hipermetilációja, és ezzel párhuzamosan az IGF2 fokozott expressziója (az imprinting elvesztése, LOI [loss of imprinting]) játszik szerepet. A paternális allél szelektív vesztését találták oligodendrogliómában (a feltételezett gén: PEG3, a 19q13.4 régióban), a maternális allélét (9p kromoszóma régió) gyermekkori ALL-ben.

A *hisztonok módosulása* – acetilálás, metilálás, foszforilálás – fontos eleme a transzkripció szabályozásának. A módosulásokért felelős fehérjék gyakran ugyanannak a komplexnek a részei, amely a DNS metilációját szabályozza.

A genetikai instabilitás

A genetikai instabilitás a humán daganatokban két szinten nyilvánul meg: (a) a nukleotidok szintjén (néhány nukleotidot érintő báziscserék, deléciók, inzerciók), és (b) a kromoszómák szintjén (kromoszómarészek nyérése, vesztese).

Nukleotidszintű genetikai instabilitás. A rövid DNS-szekvenciákat érintő instabilitás egy vagy néhány bázispárra terjed. Humán tumorokban ritka, következménye viszont súlyos lehet. A háttérben a hibajavító (*repair*) rendszerek elégtelen működése áll. A *nukleotid excíziós repair* (NER) zavara például *xeroderma pigmentosum* talaján kialakuló bőrrákokban fordul elő. A *mismatch repair* (MMR) hibáját a sporadikus tumorok közül leggyakrabban vastagbélrákokban, valamint gyomor- és endometriumrákokban figyelték meg. A MMR gének hibáját HNPCC-ben (herediter non polyposus colon cancer) írták le. A családok kb. 30 %-ában a hMSH2, ugyancsak 30 %-ában a hMLH1 csírasejtes mutációját találták.

A daganatok kezelésében használt citotikus vegyületek elsősorban a DNS károsításával fejtik ki hatásukat. Ennek eredményessége nyilván attól is függ, hogy a DNS-károsodás kijavításáért felelős fehérjék mennyire aktívak. Feltételezhető, ha a daganatsejtekben a *repair* gátoljuk, a normális sejtekben pedig támogatjuk, akkor a terápiás szélesség jelentősen megnőhet. Ilyen célpont lehet például a CHK1 és CHK2, amelyeket először ellenőrzőpontok (checkpoint) szabályozásáért tettek felelőssé, de kiderült, hogy a kijavítórendszer igen fontos elemei (Zhou – Bartek, 2004).

Kromoszóma-instabilitás. A mitózis pontosságán múlhat a sejt túlélési képessége, ezért – a sejtciklus más fázisaihoz hasonlóan – itt is ellenőrzőpont felügyel az események tér- és időbeli koordinációjára. A kromoszómális instabilitás oka a mitózis ellenőrzőpontjának zavara, amely azt biztosítja, hogy a kromatidok addig nem szeparálódnak,

amíg a kromoszómák nem megfelelően helyezkednek el az osztódási orsó mentén. Elég sok fehérje (és komplexeik) vesz(nek) részt ebben a szabályozásban, és ezek hibáit számos humán daganatban megtalálták. Például a hBUB1 és hBUB2 szomatikus mutációja vastagbélrákokban fordult elő, a hMAD1-et a HTLV-1 TAX fehérjeje inaktíválhatja, a hMAD2 expressziója emlőrákokban csökkent. Az utóbbi időben derült ki, hogy például az Auróra-kináz család tagjai kulcsfontosságú elemei ennek a szabályozásnak. Számos humán daganatban észlelték e szerin-treonin kinázok túltermelését. (Elsősorban az Aurora A és B expressziója fokozódott, általában együtt, míg az Aurora C expressziója nem változott.) Újabbban e kinázcsalád is terápiás célponttá vált. (Keen – Taylor, 2004)

A mitózis ellenőrzőpontjának zavara esetén gyakoribbá válik a mitotikus rekombináció és abnormis a kromoszómaszegregáció. Az abnormis centroszómák is az aneuploidia okai lehetnek.

A sejtosztódás és a sejthalál szabályozási zavara

A sejtosztódás hibái. A jeltovábbító rendszeren érkező üzenetekre a sejt egyik válasza az osztódás lehet, amely a sejtcikluson keresztül valósul meg. A sejtciklust minden fázisban ellenőrzőpont szabályoz. Ebben az eseménysorban kulcsszerepet játszanak a ciklinek, a ciklinfüggő kinázok (CDK) és ezek gátlói. A G1 fázist főleg a ciklin D-CDK4,6 és a ciklin E-CDK2 ellenőrzi, az S-fázist a ciklin A-CDK2 indítja el, a G2-M átmenetet a ciklin B-CDK1 befolyásolja. A kinázok gátlói az INK4 és a CIP/KIP család tagjai. Daganatokban kimutatták a ciklin D1 gén és a CDK4 amplifikációját, és igen gyakran a CDKN2A (INK4, termék: p16) inaktíválását hipermetiláció, mutáció vagy deléciónak miatt. Az említett komplexekkel lépnek kölcsönhatásba olyan közismert

szuppresszor fehérjék, mint a retinoblasztoma fehérje vagy a p53.

A sejthalál szabályozási zavarai. Az elmúlt évtized talán egyik leglátványosabb eredménye a molekuláris onkológiában az apoptózis szerepének megismerése a daganatok kialakulásában, növekedésében, terápiás válasz-készségében. Az apoptózis a szöveti homeosztázis egyik alapvető szabályozó eleme, de sejthalál nem apoptózis útján is bekövetkezhet. Az apoptózis elmaradása jelentősen hozzájárul a daganatsejtek felhalmozódásához.

Az apoptózis programját – rendkívül leegyszerűsítve – két jelút aktiválhatja. A „külső” úton a halálligandok (például TNF α , FASL, TRAIL) kötődnek a megfelelő receptorokhoz, amelyek jelátvivő komplex (DISC) kialakítása során a kaszpáz-8-on keresztül (gátlója a FLIP) aktiválják a végrehajtó kaszpázokat (kaspáz-3, -6, -7). Ugyanez a végpontja a „belső” útnak, amelyet különböző extra- és intracelluláris stressz, hipoxia, DNS-károsítás, növekedésfaktor-elvonás kapcsol be. Ilyenkor a mitokondriumból kiszabaduló citokróm-c kapcsolódik az APAF1-hez, és ez a komplex (apoptozóma) a kaszpáz-9-en keresztül indítja el a kaszpáz-3-at és társait. Az események egyik szabályozója a mitokondrium membránjának permeabilitása, amelyet a BCL2 család pro- és antiapoptotikus tagjai befolyásolnak. A mitokondriumból kiszabadulhat még DIABLO/SMAC és OMI/HTRAZ, amelyek a kaszpázokat gátló IAP-család tagjait gátolhatják, valamint az endonukleáz G és az AIP (apoptosis-inducing factor), amelyek kaszpázoktól függetlenül is sejthalált okozhatnak.

Az apoptózistól független sejthalál formái közé tartozik a *sejt öregedése* (a sejt „élő-halott”), az autofágia, a nekrozis és a mitotikus katasztrófa. (Okada – Mak, 2004)

A G2 fázis szabályozásában fontos szerepet játszik a CDK1, amelyet a WEE1 és MYT foszforiláció útján gátol, a CDC25C foszfatáz

pedig aktivál. Ha ez a G2 ellenőrzőpont nem működik, akkor a sejt „éretlenül” lép mitózisba, mielőtt a DNS teljesen replikálna, vagy a DNS-károsodást a sejt kijavította volna. A károsodás javítását az ATM, ATR, CHK1, CHK2 indítja el, amelyben részt vesz a p53 is (sok egyéb, komplexet alkotó fehérjével együtt). A szabályzók hibája miatti aberráns mitózis vezet *mitotikus katasztrófa*hoz, a sejt halálához. A mikrotubulusok és a mitotikus orsó károsodásának ugyanez a következménye (például paclitaxel hatására).

Az apoptózis szabályozásának zavara a sejthalállal szembeni rezisztenciához, szelektív növekedési előnyhöz vezet. Ahogy várható, zavart okozhat a proapoptotikus tényezők elégtelen működése (például mutáns p53, mutáns FAS receptor, prokaspáz-8 csökkenése stb.), az antiapoptotikus tényezők fokozott aktivitása (például a BCL2, a BCL-XL, a FLIP, az IAP-család tagjainak túltermelése stb.), valamint azoknak a túlélési faktoroknak a megnövekedett expressziója, amelyek a különben sertenlen apoptózis utat gátolják (például az állandóan termelődő AKT). Az AKT gátolhatja az autofágiával történő fehérjelebontást is. Hasonló hatású az ugyancsak lipid-kináz utat befolyásoló BECN1 (17q21) deléciója. A mitotikus katasztrófa létrejöttében az összes osztódást szabályzó részt vehet (például a PLK [polo-like kinase], a NIMA [never in mitosis, gene A], az Aurora-kináz család tagjai, vagy a BUB1).

A fenti, kiragadott példák is jelzik, hogy számos stratégiát és olyan molekuláris célpontot képzelhetünk el, amely elősegítheti a daganatsejtek halálát, a sejthalált indukáló citotoxikus szerek jobb hatékonyságát

A génextpresszió mintázatai

A daganatok keletkezésében és növekedésében szerepet játszó gének megismerésében jelentős előrelépést jelenthetnek azok az *array* vizsgálatok, amelyekkel egy időben gének százainak vagy ezreinek expresszió-

ját ismerhetjük meg. Ezzel elvileg lehetővé válik a daganatok jobb osztályozása, olyan altípusok azonosítása, amelyek jobb összefüggést mutatnak a klinikai lefolyással, a terápiás érzékenységgel. Lehetővé válik új molekuláris célpontok azonosítása. Az első ilyen típusú megfigyelést diffúz B-sejtes nagysejtes limfómákon tették, ahol két, az aktivált B-sejtek és a csíracentrumból származó B-sejtek expressziós profiljának megfelelő alcsoportokat különítettek el. A vizsgálat jelentőségét az adta, hogy a molekuláris osztályozást össze lehetett kapcsolni a limfómák klinikai viselkedésével. Azóta szinte minden tumortípus esetében megkísérelték meghatározni a jellemző génextpressziós profilt. (Clarke et al., 2004). Emlőrák esetében olyan alcsoportok alakultak ki, amelyek hordozzák az eddigi megfigyeléseket, de egyben új jellegzetességeket is mutatnak: ösztrogén-receptor (ER) pozitív (három további csoport: luminális A, B és C), ER-negatív vagy alacsony szintű ER-expressziót mutató, bazális hámsejtekre emlékeztető, normális emlőhámra emlékeztető, és ERBB2-t fokozottan expresszáló altípusok.

Pancreasrák expressziós profilját vizsgálva három módszert hasonlítottak össze: *serial analysis of gene expression* (SAGE), U133 *oligonukleotid array* és cDNA *microarray*. Külön vizsgálva 41, 225 és 115 gén expressziójában találtak eltérést a normális sejtekhez képest. Legalább két módszerrel fokozott expressziót mutatott negyven gén, mind a három módszerrel hat gén: keratin 19, stratifin, transzglutamináz 2 (ezeket mások is leírták), retinsav indukált 3, szekretált leukocita proteázgátló, tetraspan 1. (Iacobuzio-Donahue et al., 2003)

Az utóbbi eredmény is azt mutatja, amit szinte minden array- (chip) vizsgálatnál láthatunk, hogy igen sok olyan gén expresszióváltozását lehet kimutatni, amelyet az eddigiek során azzal a daganattípussal nem hoztunk összefüggésbe, vagy amelyet még nem is

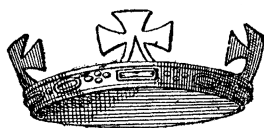
ismerünk. Nem könnyű annak tisztázása, hogy a kimutatott génhibák valóban fontosak-e a daganat léte szempontjából, vagy csupán a genetikai instabilitás „melléktermékei”. Jelentős kihívást jelent a hatalmas mennyiségű adat megfelelő – biológiailag is releváns – feldolgozása. Ennek a megismerési útnak még az elején tartunk, a gyakorlat számára hasznosítható információk még csak elvétve jelennek meg (cikk annál több), de a humán genom feltárása, a daganatok vonat-

kozásában is, elkérülhetetlenül elkezdődött. Felvetődhet, hogy a gén expressziójakor keletkezett fehérjék vizsgálata legalább olyan fontos, mint a géne. Ezen a téren (proteomika) is egyre kifinomultabbak a technikák, és ma már a fehérjék módosulásait is figyelemmel tudjuk kísérni. Ez végül is azt jelenti, hogy a lényeghez – a funkcióhoz vagy annak zavarához jutunk egyre közelebb.

Kulcsszavak: *daganat, genomika*

IRODALOM

- Belinsky Steven A. (2004) Gene-Promoter Hypermethylation as a Biomarker in Lung Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 4, 707–717.
- Clarke, Paul A. – Te Poele, R. – Workman, P. (2004) Gene Expression Microarray Technologies in the Development of New Therapeutic Agents. *European Journal of Cancer*. 40, 2560–2591.
- De Benedetti, Arrigo – Graff, Jeremy R. (2004) Eif-4E Expression and Its Role in Malignancies and Metastases. *Oncogene*. 23, 3189–3199. http://www.sh.lsuhsu.edu/intragrid/IDSP201_Introduction_to_Human_Cancer/4E%20oncogene%20review.pdf
- Feinberg, Andrew P. – Tycko, Benjamin (2004) The History of Cancer Epigenetics. *Nature Reviews Cancer*. 4, 143–153.
- Gschwind, Andreas – Fischer, O. M. – Ullrich, A. (2004) The Discovery of Receptor Tyrosine Kinases: Targets for Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*. 4, 361–370.
- Iacobuzio-Donahue, Christine A. – Ashfaq, R. – Maitra, A. – Adsay, N. V. – Shen-Ong, G. L. – Berg, K. – Hollingsworth, M. A. – Cameron, J. L. – Yeo, C.J. – Kem, S. E. – Goggins, M. – Hruban, R. H. (2003) Highly Expressed Genes in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas: a Comprehensive Characterization and Comparison of The Transcription Profiles Obtained from Three Major Technologies. *Cancer Research*. 63, 8614–8622.
- Isaacson, Peter G. – Du, Ming-Qing (2004) MALT Limfóma: from Morphology to Molecules. *Nature Reviews Cancer*. 4, 644–653.
- Keen, Nicholas – Taylor, Stephen (2004) Aurora-Kinase Inhibitor Sas Anticancer Agents. *Nature Reviews Cancer*. 4, 927–936.
- Kopper László: Daganatok. (2004) In: Kopper László – Schaff Zsuzsa (eds.): *Patológia*. Medicina, Budapest, 285–371.
- Narod, Steven A. – Foulkes, William D. (2004) BRCA1 and BRCA2: 1994 and Beyond. *Nature Reviews Cancer*. 4, 665–676.
- Okada, Hitoshi – Mak, Tak W. (2004) Pathways of Apoptotic and Non-Apoptotic Death in Tumour Cells. *Nature Reviews Cancer*. 4, 593–603.
- Sebolt-Leopold, Judith S. – Herrera, Roman (2004) Targeting The Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade to Treat Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 4, 937–947.
- Zhou, Bin-Bing S. – Bartek, Jiri (2004) Targeting the Checkpoint Kinases: Chemosensitization Versus Chemoprotection. *Nature Reviews Cancer*. 4, 217–225.



A DAGANATOS PROGRESSZIÓ MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSA: AZ ONKOLÓGIA MEGOLDATLAN PROBLÉMÁJA...

Tímár József

az MTA doktora, osztályvezető főorvos
Országos Onkológiai Intézet – jtimar@oncol.hu

Általános elvek, az áttétképzés formái

Patológiai értelemben a malignus daganat minimálisan lokális inváziós készséggel rendelkezik, de legtöbbjük limfogén és hematogén áttétképző képességgel is. Ha a lokális inváziós képességet tekintjük, ezzel bizonyos jóindulatú daganatfélések is rendelkezhetnek, tehát ez a malignitás szempontjából nem egyértelmű jellemző. A daganatos áttétek kialakulása a különböző tumorfélések esetében más-más formában zajlik, bár a folyamat alapelve és molekuláris mechanizmusának alapjai nagyon hasonlóak. A malignus transzformáció egyik kritériuma az, hogy a megváltozott sejtpopuláció korlátlan, illetve szabályozatlan proliferációs készsége tesz szert, illetve gyakran ezzel egyidejűleg a programozott sejthalálra való készsége megváltozik, túlélőképessége megnő. A két folyamat eredőjeként a daganatos sejtpopuláció felhalmozódik. A daganat progressziója és áttétképzése szempontjából a tumorsejt-populáció növekedési készsége szükséges, de nem elégséges feltétel, és általában gyenge kapcsolatban áll az áttétképző képességgel, illetve sokszor egyáltalán nem is áll az azzal kapcsolatban. Ezzel nem azt akarjuk mondani, hogy nincs szükség proliferációs készsége az áttétképző képességhez, hanem

csak azt, hogy bármilyen fokú proliferációs készség elegendő feltétel ehhez. Majd látni fogjuk, hogy egyes esetekben a daganatsejtek túlélőképességének sokkal nagyobb jelentősége és szerepe van az áttétképzés folyamatában, mint magának a proliferációs készségnek.

Egy másik fontos jellemzője és kiindulási pontja a daganatos progressziónak, amikor a primer tumor területe tápanyagellátáshoz jut akár a meglévő erek révén, amelyeket a daganat magába foglal, akár újerek kialakítása révén (Tímár et al., 2003a). Maga az angiogenetikus készség csak a tumorsejt-populáció növekedési feltételeit biztosítja, ez még nem jár együtt az áttétképző készség kialakulásával is. Azonban a daganatban és a daganat közvetlen környékén lévő erek megteremtik a lehetőségét annak, hogy a tumorsejtek az érpályába jussanak, tehát lehetőséget teremtenek a hematogén áttétképzésre. Sokáig úgy tudtuk, hogy a primer daganatban nincsenek nyirokerek. Mára világossá vált, hogy a primer tumort nemcsak vérekek, hanem nyirokerek is övezik, illetve a daganatsejtek nyirokérburjánzást is kiválthatnak, és ezek gyakran behálózják a kialakuló daganatot. Ugyanaz érvényesül, mint a vérekek esetében, azaz a tumorszövetben lévő nyirokerek, akár újdonképződtek, akár ún.

inkorporáltak, önmagukban nem elegendőek a nyirokutakon keresztül történő áttétképzéshez, de szükségesek feltételei annak.

Lokális terjedés

A daganatok lokális terjedésének egyik legfontosabb aspektusa a tumorsejtek és a környező normális vagy a tumorsejtek által kialakított stromával kialakuló kölcsönhatása, amelynek egy sajátos és az egész progressziós folyamat szempontjából meghatározó triumvirátusát ismerjük, az adhézió – proteolízis – migráció (ADM) szekvenciát (*1. táblázat*) (Tímár et al., 2001; Chang et al. 2001). Ez az az interakció, amely végeredményben lehetővé teszi, hogy a daganatsejtek a kiindulási helyet – legalábbis minimális távolságra – elhagyják. Egyes daganatok ezt kismértékben képesek végrehajtani, mások nagyon hatékonyan alkalmazzák. A lokális invázióknak egy sajátos aspektusa az, hogy akár az invázióban lévő, akár az inváziót még nem folytató tumorszövet állandó kapcsolatban áll a stromában jelen lévő immunrendszer képviselő sejtjes elemekkel. A daganatsejt-populációnak egy része ezen aktivitás eredményeként elpusztul, azonban az is nyilvánvaló, hogy a tumorsejtek jelentős része túléli ezt. Ennek egyik oka lehet, hogy nem is kerülnek kapcsolatba az immunvédekezés sejtjes elemével, mert nagyon kismértékű a daganatellenes immunválasz, és ezért kis hatékonyságú, de az is lehet, hogy a primer tumorban lévő daganatsejtek olyan faktorokat termelnek, amelyek az immunrendszert magát is gátolják. Tehát a lokális invázió folyamatában fontos szerepe van az immunválasznak, illetve az immunválasz elmaradásának, hiszen az infiltráló daganatsejtek nem pusztulnak el. Sok rosszindulatú daganat esetében a lokális invázió a tumorprogresszióval egyenlő, ilyen daganatféleség például a bőr bazaliómája, de a fej-nyaki rákok egy része is biológiailag csak ezzel a képességgel rendelkezik (Tímár

et al., 2005c). Sajnos a rosszindulatú daganatok döntő többsége a lokális invázió mellett, illetve azzal egyidejűleg más típusú inváziós tevékenységet is folytat.

Limfogén és hematogén áttétképzés

A progresszió két másik formája a limfogén és a hematogén áttétképzés. Az elmúlt száz évben a daganatos áttétképzésről kialakított képünk alapvetően a hematogén áttétképzés patomechanizmusának, majd molekuláris mechanizmusának megismeréséből állt (Fidler, 2003), és csak újabban kezdett kialakulni a limfogén áttétképzés patomechanizmusának elmélete, melynek molekuláris alapjait sokkal kevésbé ismerjük, mint a hematogén áttétképzését (Tímár et al., 2005c).

Mint említettem, a *limfogén áttétképzés* (*1. táblázat*) alaplépése a daganatban vagy a daganat közvetlen közelében lévő nyirokerek és a daganatsejtek közötti kölcsönhatással kezdődik. E nyirokerek strukturálisan sajátosak, mert csak virtuális bazális membránnal rendelkeznek, és a nyirokkapillárisok endothelje fenesztrált. Mindkét tényező megkönnyíti a daganatsejtek nyirokérbe jutását, az ún. intravazációs folyamatot, amely gyakorlatilag kemokinek, illetve más citokinek mint atraktánsok hatására következik be: a daganatsejtek migrációs készségén kívül mást nem nagyon igényel. Ugyanakkor az nem nyilvánvaló, hogy a nyirokutakba kerülő daganatsejteknek sajátos képességgel kell rendelkezniük, hiszen a nyirokutakban lévő, immunológiailag aktív vagy kompetens effektorsejtek hatásait ki kell tudni védeni. A nyomásviszonyoknak, illetve folyadékáramlásnak megfelelően a daganatsejtek a regionális nyirokcsomókba jutnak. Ez passzív folyamat, ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal, hogy itt a nyomásviszonyok nagyon kedvezőek a daganatsejtek terjedése számára, nagyon kicsi annak a lehetősége, hogy olyan nagy mechanikus károsodás érje őket, mint a hematogén áttétképzés során. A

irodalom	tüdő NSCLC Tímár, 2005c	rák SCLC 2005c 2004b	emlőrák Tímár, 2004a	vastagbélrák Tímár, 2005a	prosztatarák Tímár, 2005c	fej-nyaki Tímár, 2002	rákmelanóma Tímár,
Proliferáció							
EGFR					+	+	
HER-2			+		+		
CycD1			+	+		+	
c-myc			+		+	+	
DCC				+	+	+	
p27			+	+	+		
egyéb	BRM DAPK	c-kit FOX- C1		K-ras	H-ras, c-src	c-fes, c-fos p21	BRAF N-ras
Apoptózis							
Bcl-2	+	?	+		+		+
p53				+	+	+	
egyéb					FAS TGFβR1/2	FASL cIAP-1	TRAIL
Angiogenesis							
VEGF-A	+	?	+	+	+		+
bFGF	+						+
HIF1	+		+				
egyéb	VEGF-C		EPOR	COX-2 RA	endothelin	VEGF-C	
ECM/APM							
integrin		β1	β3	α5	β3	α6β4	β3
CDH1			+	+	+	+	
uPA/uPAR			+	+	+	+	+
MMP-9	+		+	+	+	+	
katepszin			D	B	B	B	
c-met	+		+	+	+	+	
AMFR				+			+
Egyéb							
	tripszin		LR	CSPG matrilysin	MMP2, MMP7/9 MT1MMP	CDH17 MMP1/3/11	MMP2 TIMP3 Rho-C
Met. gének							
CD44		?	v3	v6		v6/v3	v3
PTEN	+				+		+
Kiss-1			+			+	+
KAI-1	+						+
NM23-H	+		+				
egyéb	S100P/A2				MEK5, RKIP	S100A4 Cav-1	twist
Tumor spec.							
	IL-10	CPE γGH	ER CXCR4 OPN BSP PTHrP	GAPDH PRL3 HLA-II	acP-ase5B OPN BSP PTHrP	Cystatin-C MUC18 IL-6 MHC-1	MAPK RXRγ β3-endonexin MTN3 Wnt5a

2. táblázat • Gyakori rákok progressziós génmintázata

nyirokcsomóba jutó daganatsejtek a szubkap-szuláris szinuszok területén szoktak leggyak-rabban fennakadni, de gyakran eljutnak a medulláris szinuszokig, ahol két lehetőség áll fenn. Korábban azt gondoltuk, hogy a daganatsejtek mindig kivándorolnak, ezután extravazációs folyamat révén a nyirokcsomó stromájába, vagyis a periszinuszoidális térbe, de egyre több adat szól amellett, hogy a daga-natsejtek tulajdonképpen válaszut előtt áll-nak, és sokszor előfordul, hogy a regionális nyirokcsomóba nem vándorolnak ki, hanem a nyirokkeringéssel továbbhaladnak. Ennek azután az lesz az eredménye, hogy amikor a patológus a regionális nyirokcsomóban próbálja vizsgálni, hogy a daganat eljutott-e már ide, esetleg nem talál daganatot, például emlőrák, tüdőrák vagy melanoma esetében, ám amikor távolabbi nyirokcsomót is vizs-gál, nagy meglepetéssel tapasztalja, hogy ott viszont metasztázis alakult ki. Ez az ún. átugró vagy *skip* metasztázis jelensége, amely egyre ismertebb viselkedése a limfogén áttét-képzést mutató daganatoknak. A nyirokcsomó-k egy esetében is igaz, hogy az extravazációs folyamat a szinuszokban meglehetősen egyszerű folyamat, hiszen ezen szinuszoidok bazális membránja minimális, periciták nem állnak útjában a daganatsejteknek, az endo-thel sejtek között hatalmas fenesztrációk vannak, tehát itt is a migrációs készség a döntő. A nyirokcsomóba jutó daganatsejtek előtt két lehetőség áll: vagy kedvezőbb körülményeket észlelnek, és ennek hatására elkezdnek osztódni, vagy a körülmények mostoha volta miatt nem osztódnak, és a daganatsejtek megbújnak a nyirokcsomó stromájában. Fontos dolog, hogy a nyi-rokcsomók kötőszövetes állománya más szövetek alapállományához képest nagyon minimális, az ún. extracelluláris matrix alkotóelemeinek lebontására nincs nagy szükség, hiszen komoly alapállománnyal nem kell megküzdeni a daganatsejteknek. Az egyetlen feladat már a korai stádiumban is az

immuneffektor sejtek aktivitásával szembeni rezisztencia. Tehát azt mondhatjuk, hogy a limfogén áttétképzés inváziós szempontból könnyű feladat elé állítja a daganatsejteket, immunológiai szempontból pedig egy nagyon erős, immunrezisztenciára történő szelekciót jelent. Az 1-2 mm-nél nagyobb tumorkolóniák a nyirokcsomóban sem tudnak tovább növekedni az ellátó vérerek kialakítása nélkül, bár erről a folyamatról ma nagyon keveset tudunk. A legújabb adatok szerint azonban magában a nyirokcsomóban is beindul az ún. neoangiogenezis vagy vaszkularizáció, és ez az érhálózat is kiindulópontjául szolgálhat a későbbi hematogén áttétképzési folyamatnak. Sokszor a nyirokcsomóban keletkező áttét az egész nyirokcsomó állományát elfoglalja, sőt a környező perilimfatikus szövetbe is beterjed. Ez minden daganat esetében nagyon rossz prognózisú állapotot jelent.

A hematogén áttétképzés (1. táblázat)
az előbbieik szerint tehát kétféle úton jöhet létre. Létrejöhet úgy, hogy a primer tumor lokális inváziója során érintett vérerekbe lépnek a daganatsejtek az intravazációs folyamat során, és létrejöhet úgy is, hogy a nyirokcsomó-áttéteket ellátó vérereket használják a daganatsejtek a vérpályába történő belépésre. A vérerek intravazációs folyamata azonban jelentősen eltér a nyirokerekbe történő belépéstől, hiszen a vérerek struktúrája általában sokkal komplexebb a nyirokerekénél. A bazális membránt erősebb matrix képezi, az endothel sejtek között fenesztráció nem nagyon mutatható ki, és erős pericitaborítás is van az ereken. Ennek ellenére tudjuk, hogy a daganatokban keletkező erek nem mindenben felelnek meg a lokális, normális mikrokapilláris-rendszer ultrastruktúrájának, mert gyakran a pericitaborítás hiányos, az endothelsejtek körüli bazális membrán felrostozódott lehet, és ez mind-mind megkönnyítheti a daganatsejtek intravazációs folyamatát.

A daganatsejtek alapvetően megváltozott környezetbe kerülnek a vérerekbe történő belépéskor. A nyomásviszonyok itt jelentősen eltérnek a primer tumor intersticiális terétől, sokkal nagyobb nyomásnak vannak kitéve. A belépő daganatsejtek nagy része ezen viszonyok megváltozása folytán mechanikus károsodás révén elpusztul. A másik fontos jelenség, hogy a belépő daganatsejteket a keringés immuneffektor sejtjei felismerik és elpusztítják. Ugyanakkor a vérerekbe belépő daganatsejtek, ha képesek a vérelmezék legalább minimális borítékának kialakítására saját felszínükön (melynek molekuláris feltevéle a daganatsejtek ún. trombocita- vagy megakariocita-mimikri jelensége lehet: olyan géneket, felszíni molekulákat expresszálnak, mint a trombociták), ez elősegíti a két sejtféleség között kölcsönhatás kialakulását. Ezek a daganatsejtek jobban ellenállnak a mechanikus hatásnak, és nem félnek hozzájuk az immuneffektor sejtnek. Az érpályába jutott daganatsejtek az első ún. filter szervben a dogma szerint fennakadnak. Miután a primer tumort ellátó erek a postkapilláris vénás oldalról származnak, a keringésbe jutó daganatsejtek is a vénás rendszer útján haladnak. Így a szervi áttétek kialakulásának egyik logikája az elvezető vénás hálózat első filter szervében történő fennakadás (Fidler, 2003). Jó példa erre az alsó rektális rákok tüdőbe, illetve a vastagbél-daganatok májba történő áttétképzése.

A célszervbe történő megérkezés nagyon megváltozott mikrokörnyezetet jelent a daganatsejtek számára, tehát egy újabb szelekciós lehetőség, hiszen a szervi kapillárisok endotelje az adott szerv sajátosságait viseli magán antigenicitását tekintve. A daganatsejtek, bár mechanikusan akadnak fenn, ez önmagában nem elegendő ahhoz, hogy itt életteret alakítsanak ki, csak akkor, ha ezekkel az ún. szervi endotel sejtekkel harmonikus viszonyba lépve, extravázációra képesek: át tudnak lépni a szubendotelialis

mátrixon, amelyet minimálisan le kell hogy bontsanak, és ki kell jutniuk a kapilláris körüli stromába. Ez egy új citokin, illetve növekedési faktor környezet, és a daganatsejtek jelentős része ezt a környezetet nem képes felhasználni, sem túlélési szignál, sem proliferációs szignál kialakítása céljából. A folyamat a lokális inváziótól eddig a pontig a daganatsejt-populáció megtizedelődése, megszázadolódása, megezedelődése révén valósul meg, és nagyon kevés daganatsejt képes a folyamat során idáig eljutni. Sokszor az extravázáció során az adott szervben, például a csontokban a daganatsejtek egyes vagy néhány sejt kis kolóniái sokszor évekig, évtizedekig is életben maradnak, de képtelenek további proliferációra vagy nagyobb kolóniák kialakítására. Azonban a szervezet hormonális környezetének, az adott szövet struktúrájának változása, például a menopauza során a csontszövetben beálló alapvető fiziológiás változások mintegy triggerként beindíthatnak olyan folyamatokat, amelyek eredményeként az addig a proliferáció és apoptózis egyensúlyában lévő kis mikrokolónia egyszer csak szaporodni kezd, akár a hormonális hatásokra, akár a növekedési faktorok vagy más citokinek szintjének emelkedése miatt (ha a daganatsejtek rendelkeznek megfelelő receptorokkal). Ekkor megindulhat a mikrometasztázisok kialakulási folyamata, amely természetesen az adott szervben a saját vérellátásának biztosítása nélkül nem tud 1-2 mm-nél nagyobbra növekedni, tehát itt újra az angiogenetikuss képességükre lesz szükség. Azonban meg kell jegyezni, hogy ez az angiogenetikuss képesség nem feltétlenül kell hogy megegyezzen a primer daganatban megvalósult korábbi angiogenetikuss viselkedésükkel, hiszen az adott szervben az erek mások, és a neoangiogenezis folyamatának mechanizmusa alapvetően más lehet az agyban, a májban, a tüdőben vagy a csontokban. Tehát ez is újabb szelekciós lépés lehet, azonban ha a tumorsejt-populáció

ezen túljut, megindulhat a makroszkópos áttétek kialakulása, amely a daganatos progresszió utolsó stádiuma szokott lenni. Gyakran megfigyelhető az, hogy ha a primer tumor daganatsejtjei hamar jutottak be a vérpályába, és egy távoli szervben áttéti gócot kialakítottak is, esetleg még mindig immunológiailag védtelenek vagy legalábbis érzékenyek lehetnek az immunrendszer effektor sejtjeivel szemben, mert olyan gyorsan zajlott le a folyamat a primer tumortól a távoli szervi áttéti góciig, hogy annak során az immunrendszernek nem volt módja daganatsejt-populációt eltávolítani, illetve nem érvényesült az immunszelekciós nyomás. Egyes daganatok, pl. a melanoóma, s még inkább a veserákok esetében emiatt még az áttétekben is van esélye az immunterápiának.

A fentebb felvázolt mechanizmus végigtekintéséből néhány következtetés levonható. Az egyik az, hogy a limfogén és hematogén áttétképzés hasonló elvek alapján valósul meg, de több pontban alapvetően eltér egymástól. Az egyik a nyirok- és véregek struktúrájának eltérése, a másik az, hogy a limfoid szövetek egymástól nem térnek el jelentősen strukturálisan, ezért ha egyszer a daganatsejtek limfogén áttétet képeztek, az a képesség, ami ezt lehetővé tette, elegendő lesz a többi nyirokcsomóba kialakított áttétek kialakításához is (nincsen ún. szervspecifitás) (Tímár et al., 2005c). Ez nem mondható el a hematogén áttétképzésről, mert az mindig szervspecifikus módon zajlik, még azokban az esetekben is, amikor az első ún. filter szervben akad fenn vagy telepszik meg a daganatsejt (Fidler, 2003). Miért mondjuk ezt? Azért, mert az első filter szerv csak lehetőséget teremt a daganatos kolóniák kialakulására, de csak azok a daganatsejtek képesek ilyen esetben is, legalábbis mikrometasztázisok képzésére, amelyek az adott lokális extracelluláris és citokin milióben kolónia kialakítására képesek, a többi daganatsejt el fog pusztulni. Egyes tumortípusok esetében

ez a szervspecifitás nagyon markáns biológiai jelenség, mint azt a tüdőrák, a prosztatarák vagy az emlőrák esetben látjuk. A tüdőrák esetében egy sajátos anatómiai konstelláció is bonyolítja a helyzetet, mert a tüdőben a primer daganat vérellátása a vénás oldal felől történik, amely ugyanakkor az artériás rendszerbe vezet. Tehát szemben a vénás rendszeren keresztül történő áttétképzéssel, a tüdő esetében a *vena pulmonalis*ba való bejutás az artériás nagyvérkörbe való kijutás lehetőségét teremti meg, és így a daganatsejtek tulajdonképpen az emberi szervezet szinte valamennyi szövetéhez, illetve szervéhez eljuthatnak. Természetesen a metasztázis-képződés szövet- vagy szervspecifitása itt is megnyilvánul, hiszen nem minden szervünkben alakul ki áttét, például a tüdőrák esetében sem, hanem annak kitétetett helyei az agy, csontok vagy a mellékvesék.

A generalizált daganatos betegség

Nyirokutakon keresztül történő áttétképzésre szinte valamennyi rosszindulatú daganatunk képes. Ennek ellenére a nyirokcsomóáttétek általában nem vezetnek a szervezet halálához, mert azt elsősorban a hematogén áttétképzés során kialakuló szervi destrukciók okozzák. Néhány daganat azonban a nyirokcsomó-áttétképzési folyamat során is képes elpusztítani már a szervezetet: ilyen például a fej-nyaki laphámrák. Ebben az esetben nagy kérdés, hogy milyen úton-módon jön létre az a maraandó, visszafordíthatatlan károsodás a szervezetben, ami a szervezet halálához vezet. Ez az a pont, amely ráirányítja a figyelmet arra, hogy a daganatos progresszió mechanizmusának két szereplője van, az egyik maga a daganatsejt, a másik azonban a gazdaszervezet. A kettőnek a kölcsönhatása tulajdonképpen a progresszió folyamata (Tímár et al., 2003b). A tumorsejtek létrehozják az áttéti gócot a korábban felvázolt helyeken, de eközben más is történik a gazdaszervezettel. Az egyik nagyon fontos jelenség, az

immunrendszer fokozatos meghátrálása, az immunszuppresszió kialakulása, amely a legtöbb progrediáló daganatban kimutatható, és a daganatsejttel szemben egyre kevésbé aktív immunválaszt eredményez, amely felgyorsítja az egész progressziós folyamatot. Ennek az egyre csökkenő immunválasznak – mint korábban említettük – több eleme van, az egyik az ún. immunszelektációs folyamat, amely tulajdonképpen az egész progressziós folyamat egyik szelektációs síkjá, amikor is az áttétképzésre képes daganatsejtek egyben immunrezisztenciával is rendelkeznek. Egy másik lehetőség az, hogy ezek a progrediáló daganatsejtek már nem érzékenyek az immun effektorokkal szemben, mert nem expozíció alá kerülnek az antigének, amelyek szükségesek lennének az immunrendszer számára. Harmadszor, progrediáló daganat egyre nagyobb mennyiségben termelhet olyan citokineket és más molekulákat, amelyek az immunrendszer működését aktívan gátolják; tehát valódi szerzett immunhiányos állapotot vezetnek.

Fontos eleme a daganat-gazdaszervezet kölcsönhatásnak az ún. cachexiás állapot kialakulása. Bizonyos daganatok esetében, mint például a fej-nyaki laphámrákok, a daganatos progresszió egy nagyon fontos, majdhogynem meghatározó momentuma a cachexia kialakulása, de a legtöbb progrediáló daganatban is megfigyelhető, és mértéke nem mutat egyértelmű parallelitást a progresszió mértékével (azaz hogy hány szervben, vagy egy-egy szervben milyen mértékben hatalmasodott el a daganat). Adott esetben a primer tumor egymagában elegendő lehet a cachexiás folyamat létrehozására. A tumoros cachexia kialakulásának mechanizmusáról egyre többet tudunk; mediátorai általában a TNF α és IL-6, és célsejtjei a zsírszövetek és a harántcsíkolt izomsejtjei, bár más sejttípusok működésével is interferálni tudnak, mint például a központi idegrendszerrel (Tímár et al., 2003b). A

daganatos cachexia egyik jellegzetessége a nyugalmi energiafelhasználás fokozódása, de legjellemzőbb sajátossága az izomszövet fokozott lebomlása, illetve csökkenő reszintézise, és a zsírszövetek metabolizmusának drámai változása. A harántcsíkolt izom esetében a cachexiás citokinek célpontja a mitokondrium, ahol ún. UCP fehérjékre hatnak. Ezek a hő- és ATP-termelést szétkapcsoló fehérjék felelősek részben az energiahányért és a lebomló fehérjék utáni újra-szintézis kevésbé hatékony voltaért. A daganatos cachexia másik fontos eleme a Cori-kör működésének fokozódása, amely elsősorban a daganatszövetben kialakuló hipoxia miatt következik be, és az ennek eredményeképpen termelődő tejsav dominálja. Az izomszövet folyamatos vesztéséért három mechanizmus felelős. A TNF α az izomspecifikus növekedési faktort, a MyoD1-et kapcsolja ki, aktiválja a myostatint, amely egy TGF- β -szerű faktor, míg a harmadik lehetőség egy PIF nevű proteolízis-indukáló faktor termelése, amely a 15-HETE nevű bioaktív lipid termeléséhez vezet. A zsírszövetek esetében egy lipidmobilizáló faktort indukál a TNF α , és így a szétkapcsoló fehérjék és a lipidmobilizáló faktorok segítségével tulajdonképpen a két szövetben jelentős bomlási folyamatok indulnak meg, amelyek a cachexiás állapot kialakulásához vezetnek.

A daganatos progresszió dinamikája

Nagy vita van az irodalomban, hogy a daganatos progresszió szétszabdaltható-e egyáltalán a fentiekben röviden vázolt szakaszokra, fázisokra, illetve lépcsőkre. Sok daganat esetében a folyamat olyan gyors, hogy ennek a felosztásnak nem sok értelme van, hiszen egymással párhuzamosan zajló folyamatokról beszélünk. A különösen gyors progressziót mutató daganatok két eklatáns példája a tüdőrák (Tímár 2005b, Tímár et al., 2002a), illetve a melanóma. Ugyanakkor egyes daganatok esetében a folyamat látszólag ezen há-

rom lépcsőfokra szétválasztható, ezek az ún. lassan progrediáló daganatok, mint például az emlő- (Tímár 2004b) vagy a prosztatarák (Tímár 2005a). A kettő között helyezkedik el ebből a szempontból a vastagbélrák, amelynek a progressziós sebessége a gyors és a lassú progressziót mutató tumorok közé tehető (Tímár 2004a). Ugyanakkor a mai finom molekuláris vizsgálóeszközeinkkel egyre több adattal rendelkezünk e folyamat dinamikájáról, és azokban az esetekben, amikor szisztematikus vizsgálatokra van mód és lehetőség, meg lehet állapítani, hogy például az emlőrák esetében a folyamat nagyon korán kezdődik. Megkísérelték matematikailag modellezni az emlőrák progressziós folyamatát, próbálták meghatározni a primer tumor méretet és ezzel párhuzamosan az első áttétek kialakulásának időpontját, ebből próbálták kiszámolni, hogy tulajdonképpen mikor kezdődhetett el a progressziós folyamat. Azt állapították meg, hogy egy 10^6 sejtet tartalmazó primer tumorból álló sejtpopuláció esetében már megvan a lehetősége annak, hogy az első áttéti góc valahol a szervezetben kialakuljon (Tímár 2004b). Tehát a daganat fejlődésének egy nagyon korai fázisában megkezdődött a progressziós folyamat, ezért egyes szerzők azt állítják, hogy a rosszindulatú daganat szisztémás betegség. Más daganatfélések esetében a primer tumorok eltávolításának fázisában a keringésben, csontvelőben molekuláris vizsgálatokkal meghatározhatjuk az esetlegesen disszeminált daganatsejteket. Jól lehet látni, hogy különböző arányban, de bármelyik rosszindulatú daganat esetében kimutathatóak a keringésbe, illetve csontvelőbe jutott daganatsejtek (vastagbélrák, fej-nyaki rákok vagy melanómák esetében is). Az egy más kérdés, hogy mennyi idő fog eltelni addig, amíg ezek a daganatsejtek kolóniákat képezzenek, illetve hogy ezek egyáltalán a forrásai-e a későbbi vagy a késői áttétek kialakulásának. Mindenesetre a fentiekből jól látható, hogy bár ismerjük a

daganatok áttétképzésének alapelvét, de ez különböző mechanizmussal, különböző szöveti környezetben, különböző dinamikával történik, és ezért naivitás azt gondolni, hogy a háttérben megbúvó molekuláris mechanizmusok nagyon hasonlóak. Egyre inkább úgy tűnik, hogy az egyes daganatfélések és azok altípusai esetében a folyamat sajátos formában, molekuláris mechanizmussal történik. A mai korszerű globális genomikai eszközeink alkalmasak arra, hogy ennek a folyamatnak a komplexitását megmutassák, és arra is, hogy a különböző daganatok egyedi sajátosságaira rávilágítsanak (Ramaswamy et al., 2003).

Prognosztikus patológia

A metasztázisról szerzett ismereteink alapján képesek vagyunk arra, hogy olyan géneket azonosítsunk, amelyek expressziója egy-egy daganatban a progresszió szempontjából meghatározó jelentőségű. Ennek az értelme az lehet, hogy a primer tumor eltávolításakor már meg lehet bizonyos valószínűséggel jósolni a betegség kimenetelét. Ez a beteg gyógyítása szempontjából is fontos lehet, hiszen ennek alapján terápiás stratégiákat is fel lehet építeni. Ezért manapság a patológia legdinamikusabban fejlődő ága a prognosztikus patológia. Leggyakoribb rosszindulatú daganataink a progresszió folyamatában hasonló elveket követnek, ahogy azt az első részben láttuk, azonban ez daganattípusonként más-más formában valósul meg, illetve más-más géneket vesz igénybe. A prognosztikus génexpressziós mintázat meghatározása, bár korántsem teljes, bizonyította azt, hogy egymástól eltérő szövettani szerkezetű, viselkedésű daganatok igenis használnak hasonló stratégiákat a progresszió során, valamint azt is bebizonyította, hogy ennek ellenére az individualitást is számos sajátos gén expressziója határozza meg (2. táblázat).

Proliferáció és apoptózis

A progresszió szempontjából sem elhanyagolható jelentőségű proliferációs szabályozás mechanizmusai közül az epidermális növekedési faktor-receptorcsalád (EGFR) elsősorban annak az 1. és 2. formája a leggyakrabban érintett. Az ezek által szabályozott ciklinek közül a ciklin D1 igen gyakran prognosztikus jelentőségű faktor, társulva az általa szabályozott c-myc onkogénhez. Az onkoszuppresszor gének közül a leggyakrabban daganatainkban a DCC szuppresszor

gén és a p27 proliferációgátló faktor, melyek a leggyakrabban érintettek. Ugyanakkor jól látszik, hogy a különböző típusú daganatok a sejtproliferáció szabályozása szempontjából is eltérő molekuláris stratégiákat alkalmaznak; ebből a sorból talán a melanóma lóg ki a legjobban, hiszen a hámeredetű daganatok által használt mechanizmusokból gyakorlatilag alig hasznosít valamit. A progresszió szempontjából talán még fontosabb tényező az apoptózis, illetve a túlélőképesség szabályozó mechanizmusa. Meglepő módon limitáltak ismereteink ebből a szempontból, de

	Lokális invázió áttétképzés	Limfogén áttétképzés	Hematogén
<i>irodalom</i>	<i>Tímár et al., 2001</i>	<i>Tímár et al., 2005c</i>	<i>Fidler, 2003</i>
Érellátás			
Nyirokér		+	-
Vérér		-	+
Mátrix-interakció			
Adhézió	+	-	+
Proteolízis	+	-	+
Migráció	+	+	+
Immunválasz			
Ineffektív effektor	+/-	+	+/-
Immunszuppresszív target	+/-	+	+/-
Intravazáció			
Adhézió		nyirokér	vérér
Proteolízis		-	+
Migráció		-	+
		+	+
Keringés (kölcsonhatások)			
		nyirokkeringés	vérkeringés
Makrofág		+	+
Leukocita		-	+
Limfocita		+	+
Trombocita		-	+
Áttét			
Extravazáció		nyirokcsomó	zsigeri célszerv
Mátrix-interakció		+	+
Alvó állapot		-	+
Proliferáció		+	+
Érellátás		+	+
Immunválasz		?	+
		-	+/-

1. táblázat • A daganatos progresszió patomechanizmusa

az eddigi ismereteink szerint ezt két-három gén működése és expressziója irányítja a leggyakoribb daganatainkban, ez pedig a Bcl-2 antiapoptotikus illetve a p53 gén (elsősorban is annak mutációja, 2. táblázat). Ez a leggyakrabban érintett két szabályozómechanizmus, ami felveti annak lehetőségét, hogy a nagyon különböző daganatok ilyen irányú képességét ezek révén meg lehet jósolni és esetleg terápiásan befolyásolni.

Angiogenezis

Az angiogenezisre is igaz egy kicsit az, ami az apoptózis szabályozására érvényes, hogy egy általános szabályozómechanizmus (a hypoxia-faktor és az ahhoz kapcsolódó rendszer) dominál a daganatokban (Tímár et al., 2003a). Az angiogenetikus képességet leggyakrabban a VEGF-A vérér-növekedési faktor szabályozza, és ez egyben prognosztikus faktor is a legtöbb epitheliális eredetű, de más daganatban is. Alternatívaként leggyakrabban a bázikus FGF szerepel, és egyes daganatok esetében a limfangiogenezist szabályozó VEGF-C faktor expressziója is fontos lehet.

Extracelluláris mátrix kölcsönhatások

Az extracelluláris mátrix-kölcsönhatás, mint láttuk, szükséges és meghatározó tényezője a daganatos progressciónak. Ez esetben mind az adhéziós molekulák, mind a proteázok, mind pedig a motilitást szabályozó molekulák expressziójának nagy szerep jut, és ebben feltűnő hasonlóság van az egyes daganatok között. Az integrinek fokozott expressziója, közöttük a $\beta 3$ integrin gyakori prognosztikus szerepe egyértelmű. Ehhez igen gyakran a sejtdhéziós molekulák közül az epitheliás kadherinnek az elvesztése társul. A proteázok közül a metasztatikus daganatok között a leggyakrabban használt proteáz-rendszer az uPA/uPAR (urokináz plazminogén aktivátor és receptora), emellett a mátrix metalloproteázok közül az MMP-9 gyakran használt daganataink által, míg a katepszinok közül

a katepszin-B a legnépszerűbb. A motilitást szabályozó mechanizmusok közül a parakrin motilitást szabályozó c-met onkogén expressziója és nyilván, az ehhez tartozó HGF citokin esetleges autokrin szerepe is szóba jöhet, de nem elhanyagolható a szerepe az ún. autokrin motilitást szabályozó mechanizmusnak sem, amely több daganatban is főszerepet kap (AMFR).

Az ún. metasztázis gének

Az metasztázis gének közül a CD44 több tumorféleségben is érintett, elsősorban *splice* variánsai révén. Meglepő módon, a korábban felfedezett, v6 exont tartalmazó „metasztázis-variáns” mellett a v3-at tartalmazó variánsok is gyakran előfordulnak a daganatokban (Tímár et al., 2002b). Az első ún. metasztázis-szuppresszor gén az NM23 volt, melynek felfedezésében jelentős szerepet játszott a magyar Kopper László professzor (Steeg et al., 1988). Az metasztázis-szuppresszor gének közül, melyeknek ma már egy meglehetősen széles skáláját ismerjük, többet is használnak gyakoribb daganataink (néha kettőt-hámat is), és némelyik esetében, mint például a melanóma, egy ennél is szélesebb paletta szerepel.

Tumorspecifikus génextpressziós mintázat

Az egyéb gének közül az egyes tumorok igen különböző mintázattal jellemezhetők a progresszió során (2. táblázat). Itt nyilvánul meg igazán az egyes daganatok individuális viselkedése, mint például az ösztrogénérzékeny daganatok ösztrogénreceptora, illetve a hozzá csatolt szabályozómechanizmus, vagy az androgénreceptor által szabályozott mechanizmusok prosztatákban. A melanómának sajátos expressziós mintázata van, amely az adhéziós molekulák jeltovábbító rendszerei mellett a retinolsav-receptort és a WNT-szignálrendszert is jelenti. Gyakran azt is lehet látni, hogy az azonos szervi

metasztatizáló képességgel bíró daganatok között nagyfokú hasonlóság van, mint például azt a csontáttétképző képességgel rendelkező emlőrák és prosztatarák hasonló expressziós mintázata jelzi, amikor is csontmátrix-fehérjék és a PTHrP hormon expressziója a közös jellemző. Az egyes daganatok génextpressziós mintázatának megismerése nemcsak azzal kecsegtet, hogy jobban és pontosabban tudjuk megíósolni a biológiai viselkedését például egy adott individuális daganatnak, hanem ráirányítja a figyelmet a potenciális terápiás célpontokra, amelyek az eddigi ismereteink alapján is már rendelkezésünkre állnak.

A daganatprogresszió terápiájának molekuláris célpontjai (Tímár et al., 2003b)

A jelenleg alkalmazott terápiás eljárások sejtproliferáció-gátló gyógyszerek alkalmazásából állnak, és mint láttuk, a daganatos progresszió kulcslépései ezektől a mechanizmusoktól független folyamatok. Nem véletlen, hogy a kezelések magának a progressziós folyamatnak az elindulására nagyon csekély hatással vannak. Ennek ellenére egyes terápiák, elsősorban az újabb célzott terápiák, jelentősen tudják befolyásolni a daganatos progressziót is, ha a proliferációt szabályozó mechanizmusok a progresszió szempontjából is kulcsszerepet töltenek be, mint például az emlőrák progressziójában a HER2-ampifikáció. Ezért van az, hogy a Herceptin (anti-HER-2 antitest) terápia a progressziós folyamatot is befolyásolja. Az várható, hogy például az EGF-receptort célzó terápiák azokban a daganatokban, ahol az EGF-receptor expressziója prognosztikus jelentőségű is (mint a prosztatarák vagy a fej-nyaki daganatok), hatékonyak lesznek nemcsak a kialakult daganat elpusztításában, hanem az áttéti folyamat megelőzésében is. Mint látjuk a 2. táblázatban, az apoptózist szabályozó mechanizmusok közül a daganatos progresszió során a p53 onkoszuppresszor

gén, illetve a Bcl-2 gyakori érintettsége figyelhető meg, és miután rendelkezünk hatékony génterápiás eszközzel, amely a Bcl-2 gén fokozott működésének felfüggesztésére képes (Bcl-2 antiszensz terápia), ez azzal kecsegtet, hogy ennek alkalmazása több daganat esetében is a progressziós folyamat hátráltatásához fog vezetni. A metastázisok kialakulásához is érellátásra és neoangiogenezisre van szükség, és az ún. anti-angiogenetikus gyógyszerek alkalmazásának talán ez lenne a legideálisabb helye a daganatos betegek kezelésében, hiszen láthatóan közös mechanizmusok működnek. Leggyakrabban a VEGF-A citokint használják a daganatok, és az ez elleni monoklonális antitest már klinikai alkalmazásra került néhány tumortípus esetében. Minden bizonnyal a közeljövőben ennek a gyógyszernek az alkalmazása még szélesebb körben valósulhat meg. Ezeket a szereket azonban a primer tumor eltávolítása után közvetlenül kellene alkalmazni, mert akkor van esély arra, hogy hatékonyan tudják gátolni a szétszóródott egyedi daganatsejtekben a mikroszkópos kolóniák kialakulását. Ugyanakkor a már kialakult tumorszövetekkel és azok vérellátásával minden bizonnyal nem fognak tudni mit kezdeni az ilyen típusú gyógyszerek.

Az extracelluláris mátrix-kölcsönhatások attraktív célpontjai a daganatprogresszió elleni kezeléseknél. A $\beta 3$ integrin potenciális terápiás célpontként került előtérbe, hiszen több daganat esetében is bizonyított a szerepe a progressziós folyamatban, és rendelkezésre áll olyan, a humán gyógyászatban már kipróbált antitest-terápiás eszköz, amely a $\beta 3$ integrin működését képes felfüggeszteni; nagy a valószínűsége, hogy a közeljövőben sor fog kerülni ilyen típusú klinikai vizsgálatokra. A proteázokkal kapcsolatban az eddig kipróbált szerek kevés eredményt értek el a progressziós folyamat lassításában. Ez valószínűleg azért van, mert ugyan a daganatok hasonló enzimeket használnak,

azonban minden egyes tumorfeleség többféle proteáz egyidejű alkalmazásával éri el a hatékony kötőszövet-lebontást, és az eddig kifejlesztett gyógyszerek csak egy-egy proteáz-típus, illetve annak egy-egy alformája működésének felfüggesztésére képesek. Nyilvánvalóan a közeljövőben olyan koktélokot fognak kipróbálni, amelyek a daganatban jelen lévő valamennyi proteáz-típus aktivitásának egyidejű gátlásával tudnak operálni. Nagy kérdés, hogy a sejtmozgást szabályozó mechanizmusokat hogyan lehet terápiás célpontként felhasználni. Látható, hogy meglehetősen hasonlóság van ez esetben is a legkülönfélébb daganatok között. Elsősorban a c-met onkogének általános használata feltűnő a progressziós képességgel rendelkező daganatokban. Ez a membrán-fehérje tirozin kináz aktivitású, azonban erre specifikus gátló szer sajnos jelenleg még nem áll rendelkezésre.

A metasztázisgénekéről általánosságban azt lehet mondani, hogy nehezen képzelhető el olyan hatékony terápiás eszköz (elsősorban talán génterápiás eszköz), amellyel humán viszonyok között is meg tudnánk változtatni egy daganat biológiai képességét a metasztázisgének kikapcsolásával. Ezek közül a CD44 molekula egy olyan géntermék, amely a sejtfelszínen expresszálódik, és jellegzetes jelátviteli útvonallal rendelkezik. Felmerül az a lehetőség, hogy mint minden sejtfelszínen expresszálódó daganatsejt-fehérje ellen, ezellen is hatékony és esetleg biológiai aktivitással rendelkező monoklonális antitestet lehet kifejleszteni.

Az extracelluláris mátrix-kölcsönhatások daganatprogresszióban játszott szerepére legjobb példa a biszfoszfonát-terápia. A csontáttétképző daganatok viselkedését egy olyan gyógyszer képes megváltoztatni, illetve a progressziós folyamatot lassítani, amelynek primer célpontja nem is maga a daganatszövet, hanem a csontszövet, ennek stabilizálásával és az osteoclast-aktivitás csökken-

tésével éri el a hatékony progressziógátló hatását. Ez a gyógyszer nagyon jó példája annak is, hogy milyen típusú gyógyszerek lehetnek azok az új, progresszióban klinikailag is hatékonyak bizonyuló gyógyszerek, melyek nem a sejtprolifерációt tekintik célpontnak, hanem sokkal inkább azokat a finom molekuláris mechanizmusokat, amelyeknek olyan nagy jelentőségük lehet egy-egy szövetbe történő áttétképzés során.

Ugyanígy továbbra is fontos szerepe lehet progressziós szempontból az ún. hormonális környezetnek. Elsősorban azon daganatok esetében, amelyek hormonérzékenyek (emlőrák és a prosztaták), továbbra is az ösztrogén és androgén receptort befolyásoló szereknek lesz a progresszió folyamatában is meghatározó jelentőségük.

Mint említettük, az immunrendszerrel való kölcsönhatás az egész progressziós folyamatot végigkísérő jelenség. Az immunterápia is hatékony módszer lehet a progressziós folyamat lassítására vagy megelőzésére. Ehhez azonban sokkal célzottabban kell alkalmazni, és csak olyan esetekben, amikor a daganatsejtek még bizonyítottan érzékenyek az immuneffektor sejtekre, és az immunrendszer maga is aktív vagy legalábbis aktiválható. Minden egyéb esetben az immunterápiának semmiféle jótékony hatása nem várható a progressziós folyamat szempontjából.

Végül egy fontos és az utóbbi időben újra a figyelem középpontjába került területe a progressziós folyamatnak az antiaggregációs vagy hemosztatikus terápia kérdése. A daganatos progresszió legvégső fázisa az, amikor a daganatsejtek a keringésbe kerülnek, és onnan kolonizálják a különböző szöveteket. Jól tudjuk, hogy a trombocitákkal kialakuló kölcsönhatásnak meghatározó jelentősége van ezen folyamat hatékonyságában. A belgyógyászat, illetve hemosztazeológia számos új, nagyhatású és igen specifikus gyógyszert állított elő, amelyek a véralvadási rendszer különböző elemeit képesek finoman szabá-

lyozni, illetve a trombocita-aggregációt gátozni. Az elmúlt évek klinikai fázisvizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a trombózis profilaxisra oly sikeresen használt alacsony molekulásúlyú heparinok széleskörű alkalmazása a daganatgyógyászatban mintegy mellékhatásokat produkálva, a legkülönbé-
 lébb daganatok progressziós folyamatát lassította. Ennek magyarázata csak részben az, hogy az alacsony molekulásúlyú heparinok a véralvadásátlás révén megakadályozzák a daganatsejtek körüli mikrotrombusok kialakulását. Ezen alacsony molekulásúlyú heparinok részt vesznek a tumorsejt-endothelsejt kölcsönhatásban, amely az extravazációs folyamat egyik meghatározó lépése, ugyanakkor nem specifikus módon, de hatékonyan képesek felfüggeszteni az extracelluláris mátrix fehérjével kialakuló kölcsönhatásokat, és láttuk, hogy ennek milyen nagy jelentősége van például a csontáttétek kialakulásában. Tudjuk jól, hogy számos növekedési faktor és citokin heparinkötő képességgel rendelkezik; ilyenek a daganatsejtek számára kulcsherepet betöltő epidermális növekedési faktor (EGF) és a hepatocita növekedési faktor (HGF), de az angiogenezis valamennyi stimuláló tényezője is heparinkötő képességgel rendelkezik. A heparin lenne tehát egy olyan ideális, nem specifikus, de annál hatékonyabb, a daganatprogressziót megelőző gyógyszer, amely megbízhatóan, jelentősebb mellékhatások nélkül lenne képes a progressziós folyamat korai lépéseinek gátlására. Természetesen például a heparintól azt nem lehet vámi, hogy a már kialakult mikrometasztázisokat vagy a metasztatikusságot is befolyásolja.

Ezzel eljutottunk a daganatprogresszió potenciális jövőbeli terápiájának kulcskérdéséhez. Hasonlóan az ún. kemoprevenációs kutatásokhoz, itt is a metasztázis-képződés

kemopreveníójára vonatkozó kutatásokra lesz szükség, hiszen a folyamatot hatékonyan igazán csak abban a korai fázisban lehet megakadályozni, amikor a daganatsejtek még egyedi sejtekként vagy kis sejtcsoportokként utaznak a szervezet különböző üregeiben, a vérpályában, az egyes szervekben. Tehát olyan gyógyszerekre lesz szükség, amelyeket hosszú időn át mellékhatás nélkül lehet adagolni, hogy a progressziós folyamatot jelentősen gátolják vagy netán fel is fügesszék. Ezek a szerek azonban ezek szerint egészen más típusúak kell hogy legyenek, mint a daganatgyógyászatban ma használt citosztatikus gyógyszerek; az azokra jellemző toxicitási paletta a progressziót gátló gyógyszerek esetében elképzelhetetlen, hiszen sokkal hosszabb ideig kell őket folyamatosan alkalmazni. Ezeknek a kemoprevenációs szereknek más farmakológiai hatásokkal kell rendelkezniük, és talán nem is véletlen, hogy a kipróbálásra kerülő vegyületek közt miért van oly sok ún. természetes, környezetünkben előforduló molekula.

Összefoglalva, ismereteink nap mint nap, szinte exponenciálisan bővülnek az egyes daganatféleségek progressziójában szerepet játszó génekről, az azok által működtetett molekuláris mechanizmusokról, ami azzal a reménnyel kecsegtet, hogy a folyamat megismerhető, és azzal is biztat, hogy ez hatékonyabb terápiák kialakításához vezet. Természetesen ehhez arra van szükség, hogy a progresszióra vonatkozó alapkutatásokra és ezek eredményeinek hasznosítására a folyamat jelentőségének megfelelő figyelmet, valamint megfelelő mértékű anyagi erőforrás fordítódjon, hiszen e nélkül nehezen képzelhető el egy sikeresebb klinikai onkológia.

Kulcsszavak: *genomika, rák, progresszió, prognózis, predikció*

IRODALOM

- Chang, Chieh – Werb, Zena (2001): The Many Faces of Metalloproteases: Cell Growth, Invasion, Angiogenesis and Metastasis. *Trends in Cell Biology*. 11, S37–43.
- Fidler, Isaiah J. (2003): The Pathogenesis of Cancer Metastasis: The 'Seed and Soil' Hypothesis Revisited. *Nature Reviews. Cancer*. 3, 453–458.
- Ramaswamy, Shridhar – Ross, K. N. – Lander, E. S. – Golub, T. R. (2003): A Molecular Signature of Metastasis in Primary Solid Tumors. *Nature Reviews. Genetics*. 3, 49–54.
- Steeg, Patricia S. – Bevilacqua, G. – Kopper L. – Thorgeirsson, U. P. – Talmadge, J. E. – Liotta, L. A. – Sobel, M. E. (1988): Evidence for a Novel Gene Associated with Low Tumor Metastatic Potential. *Journal of the National Cancer Institute*. 80. 200–2004.
- Tímár József – Csuka O. – Orosz Z. – Jeney A. – Kopper L. (2001): Molecular Pathology of Tumor Metastasis. I. Predictive Pathology. *Pathology and Oncology Research*. 3, 217–230.
- Tímár József – Csuka Orsolya (2002a): A malignant melanoma molekuláris diagnosztikája: molekuláris stadium meghatározás, minimális reziduális betegség. *Magyar Onkológia*. 47, 63–69.
- Tímár József – Lapis K. – Dudás J. – Sebestyén A. – Kopper L. – Kovalszky I. (2002b): Proteoglycans and Tumor Progression: Janus-Faced Molecules with Contradictory Functions in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 12, 173–186.
- Tímár József – Döme B. – Paku S. (2003a): Angiogenesis. In: Kéri György – Tóth István (eds.): *Molecular Pathomechanisms and New Trends in Drug Research*. Taylor & Francis, London–New York, 465–487.
- Tímár József – Ladányi, A., Peták, I., Jeney, A. – Kopper, L. (2003b): Molecular Pathology of Tumor Metastasis III. Target Array and Combinatorial Therapies. *Pathology and Oncology Research*. 9, 49–72.
- Tímár József (2004a): A vastagbélrák prognosztikai faktorai. In: Bodoky G. (ed.): *Onco Update 2004*. Melania, Budapest, 30–38.
- Tímár József (2004b): Az emlőrák prognosztikai faktorai. In: Bodoky G. (ed.): *Onco Update 2004*. Melania, Budapest, 184–191.
- Tímár József (2005a): Az uroonkológiai daganatok prognosztikai faktorai. In: Bodoky G. (ed.): *Onco Update 2005*. Melania, Budapest, 264–274.
- Tímár József (2005b): A tüdőrák prognosztikai faktorai. In: Bodoky G. (ed.): *Onco Update 2005*. Melania, Budapest, 127–139.
- Tímár József – Csuka O. – Remenár É. – Répássy G. – Kásler M. (2005c): Progression of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 24, 107–127



A KÖRNYEZETI ÁRTALMAK RÁKKELTŐ HATÁSA

Tompa Anna

MD, PhD, Dsc, az MTA doktora, igazgató, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem Közegészségtani Intézet, Budapest
tompa.okbi@antsz.hu

Bevezetés

Az evolúció során a lassú klímaváltozásokon kívül az emberek a saját tevékenysége miatt jelentős változásra nem kellett számítani. Az emberiség életformája évezredekken át szorosan beilleszkedett a természet rendjébe, követte annak törvényszerűségeit, és fokozatosan alkalmazkodott a változó környezethez. Ez az alkalmazkodás olyan egyének kiválogatódását eredményezte, akik túlélési esélyei jobban megfeleltek a körülményeknek. A természetes szelekció az ember vonatkozásában is működött. Ez tette lehetővé, hogy az emberi faj benépesítse a Földet. Az elmúlt ötszáz évben, de különösen az utóbbi száz évben a civilizáció eredményeként gyökeresen megváltozott az emberiség élő és élettelen környezete. Az ipari forradalom kapcsán az emberiség rohamosan átalakította a környezetet, uralma alá hajtotta a meg nem újuló energiakészleteket, és eszeveszett pazarlásba kezdett a Föld kincseinek kihasználása révén. Az ökológiai egyensúly az utóbbi néhány emberöltőn át egyre gyorsuló tempóban bomlott meg. Joggal mondhatjuk, hogy az ember kisajátította a Földet, és így veszélybe sodorta az érzékenyebb fajok többségét. A mesterséges anyagok előállításával olyan termékeket hozott létre, amelyek megváltoztatták a világ megszokott atmoszféráját. Jelenleg kb. 10 millió vegyszert tartanak nyilván a világon, és ezek-

ből 50-75 ezer megtalálható az ember közvetlen környezetében is. Merőben új helyzet teremtődött, amihez az alkalmazkodás még mindig folyamatban van. A műanyagok mellett új társadalmi környezet is kialakult. A kisközösségek száma csökkent, a család intézménye fellazult, a hagyományok és a kultúra védőfala megrepedezett. A változások rendkívül gyorsan következtek be, ami a test és a lélek alkalmazkodóképességét egyaránt kimerítette. Megnőtt a civilizált népesség átlagos szorongási szintje, a neurotikus és pszichés betegségek már gyermekkorban kialakultak. Az emberek tömegesen fordultak a gyógyszerek, nyugtatók, kábítószer, alkohol és a dohányzás felé, s ezek használatától remélték az új egyensúly kialakítását. A család oltalma alól kikerült gyermekek káros befolyás alá kerültek, ami tovább növelte a frusztrációt. A háztartások felbomlása miatt uralkodóvá vált a gyors és a tömegétkeztetés, ami főleg a mennyiség, és nem a minőség javára tolta el a táplálkozási szokásokat. A társas kapcsolatok helyett az egyéni szórakozási formák váltak általánossá (videó, tévé, számítógép, játékkerem). Mindezen változások eredményezték azt, hogy a rosszindulatú daganatos betegségek száma fokozatosan emelkedik. A daganatos betegségek megjelenése továbbra is elsősorban a hatvan év fölöttieket veszélyezteti, de a gyermekkori daganatok száma is növekedett a magas kockázatú családok esetében. Ilyenek lehetnek

a mezőgazdasági munkások, nehézfémekkel dolgozók, uránbányászok és a kőolajipari munkások gyermekei. A dohányzás valamennyi daganatos betegség esélyét növeli, így a legfontosabb rákkeltő tényezőként tartják számon (Doll – Peto, 1981). Környezetünkben előfordulhatnak növényi vagy állati eredetű toxinok, gombamérgek (például az aflatoxin), hormonok, amelyek szintén fokozzák a rákos megbetegedések számát. Ez a mesterséges környezet szinte provokálja sejteinket arra, hogy szaporodjanak, de ugyanakkor a szaporodást leállító mechanizmusokra nincsenek hatással. A sokirányú egyensúly megbomlása, valamint a várható élettartam jelentős emelkedése vezetett a daganatos betegségek világméretű elterjedéséhez (Bradlow et al., 1995).

A ráksejtek kialakulásának többlépcsős folyamata

A daganatok kialakulását ma többlépcsős folyamatnak tartják (Weinstein et al., 1997). Az első lépcső, amikor a rákkeltő ágens kontaktusba kerül a DNS-molekulával (iniciáció), és létrejön az első mutáció. Örökletes daganatok esetén az egyén már hordozza ezt az első mutációt. A második szakasz (promóció) hosszú folyamat, amelynek során a szervezet javító mechanizmusai igyekeznek kiküszöbölni a hibás genetikai kóddal rendelkező sejteket (*repair*; apoptózis), illetve a rákkeltő és egyéb, rákot elősegítő gyulladásszerű folyamatok segítik az újabb mutációk kialakulását és a tumoros szövet kifejlődését. A harmadik szakaszban (progresszió) nyílik lehetőség a daganat klinikai felismerésére, amikor a daganat már kimutatható, és esetleg a mérete vagy agresszivitása miatt tüneteket okoz, és a beteg az orvoshoz fordul. Ez a szakasz olyan mértékű progressziót jelezhet, ahol már gyakran jelennek meg az áttétek. A folyamatot a 1. ábra szemlélteti.

Avégeredményt, a daganatsejteket, minden esetben a genetikai állomány módosulása (mu-

Iniciáció: →→☞ Mutáció
 Promóció: →→→→ Mutáció fixációja
 látencia idő (5-20 év)
 Tumor: →→→→ Progresszió:
 ☞→☞
 Metasztázis

1. ábra • A többlépcsős karcinogenezis modell

táció) jellemzi. Az átalakulás (transzformáció) kapcsán a sejtszabályozás megbomlik, és új tulajdonságok jelennek meg a mutációk révén, ami a daganatos sejtburjánzásnak kedvez. Ennek a genetikai fenotípus-változásnak két fontos forrása lehet. Az egyik – egy domináns faktor –, az onkogének aktiválódása. A másik – egy recesszív faktor –, az onkogéneket féken tartó szuppresszor gének aktivitásának fékeződése, ami funkciókieséssel járó folyamat (Müller-Hermelink et al., 1997). Nagyon leegyszerűsítve azt mondhatjuk, hogy az onkogének serkentik, a szuppresszor gének gátolják a sejt szaporodást. A tudomány eddig több mint száz onkogént, illetve szuppresszor gént tart nyilván, és a sor még nem zárult le. A szuppresszor gének közül a legismertebb a P53 gén, ami központi szerepet játszik az onkogének által elindított proliferációs folyamatok gátlásában és a programozott sejtihalál elindításában. A környezeti ártalmak okozta mutációk gyakran a P53 gént érintik, ugyanis a rosszindulatú daganatok több mint felében leírták ezen gén mutációit. A P53 gén mutációjának ismerete prognosztikai és terápiás következményeket rejt magában. Általában csak az egyik allél mutálódik, de ha mindkettőn megtalálható, akkor biztos a tumor kialakulása. Ebben döntő szerepük van azoknak a rákkeltő vegyületeknek, melyek kovalens módon képesek kötődni a nukleinsavakhoz (adduktképződés), és képesek eltorzítani a makromolekulák szerkezetét (Perera, 1988). Ez a torzulás teremti meg a mutáció kialakulásának lehetőségét. A folyamatot vázlatosan a 2. ábra szemlélteti.

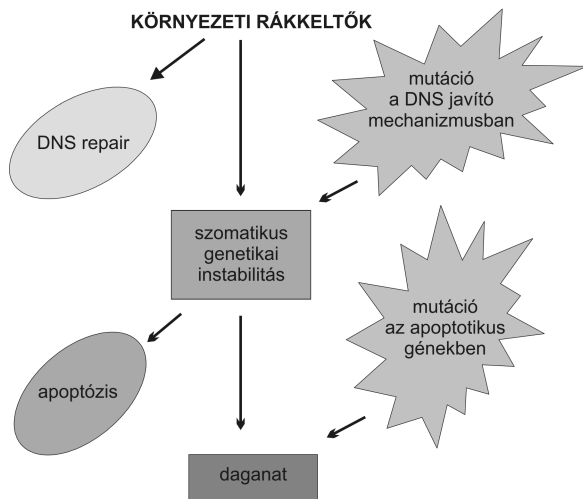
*A megelőzés (prevenció)
az egyetlen hatékony megoldás*

Az Egészségügyi Világszervezet mérési adatai alapján 1996-ban már 10 millió új rákos megbetegedés történt világszerte, 2002-re pedig évente 14,7 millió új esetet jósoltak. Sajnos ezek a jóslatok beteljesedtek, és 2004-ben az Egyesült Államokban a rák lett a vezető halálok. Manapság minden eddiginél gyakrabban idézik Richard Doll és Richard Peto (1981) klasszikus mondatát, hogy „a rák megelőzhető betegség, mert a legtöbb kóroki tényezője kiküszöbölhető”, ezért az onkológiai kutatásokon belül a hangsúlyt a terápiával kapcsolatos kutatásokról a prevenciót szolgáló irányzatokra kellene áthelyezni (Rose, 1992). Mivel a rák oka és a prevenció kérdései szorosan összefüggnek, ebben a közleményben a daganat keletkezésének legfontosabb környezeti tényezőivel fogok elsősorban foglalkozni, a teljesség igénye nélkül.

Környezeti ártalmak forrása

Mint már a bevezetőben említettem a nemzetközileg regisztrált vegyi anyagok száma

a 2000-es évekre elérte a 10 milliót, amiből, az ipari fejlettségtől függően, 50-75 ezer anyag kerül be közvetlenül a környezetbe. Ennek eredményeként egy élet során kb. 3-4 kg növényvédő szer jut be a szervezetbe az elfogyasztott élelmiszerrel. Az iparilag relatíve fejlett, volt szocialista országokban a legrosszabb a helyzet, mivel az iparfejlesztéssel nem tartott lépést a környezetvédelem és a természetvédelem (Tompa, 1985). Ezért a helytelen környezetvédelmi és ökológiai gyakorlat miatt a talaj, a felszíni és az ivóvíz-készletek súlyosan károsodtak, így a szennyezés bejuthat az élelmiszerláncba. Az atmoszférában található szennyeződések főleg az emberi tevékenység kapcsán keletkeznek. A természeti katasztrófák, erdőtüzek, vulkánok a levegőszennyeződéseknek csupán néhány százalékát teszik ki. A veszélyesanyag-kibocsátás elsősorban a közlekedésből, a háztartások fűtéséből, az ipari létesítmények működéséből és a mezőgazdaságból származik. A bioszféra természetes körforgása (szél, csapadék, meteorológiai viszonyok) révén a szennyeződések nem állnak meg a forrásnál, hanem távoli területekre is eljutva



2. ábra

globális problémákat okoznak. A hajtógázok (freonok) széleskörű alkalmazása miatt a légköri ózonréteg elvékonyodása felerősítette a Nap UV-B tartományának sugárzását, ami világszerte jelentősen megemelte a melanóma és az egyéb bőrrákok esélyét a fehérbőrű lakosság körében.

Levegőszennyeződés

A légszennyező anyagok jelentős számban, koncentrációban vannak jelen a lakóhelyi *outdoor* és lakóépületen belüli, *indoor* környezet levegőjében, de az ökológiai válság részjelenségeként a természetes „vad” környezet levegője is számottevő szennyezettséggel bírhat. A külső levegő fő szennyező forrása a lakóhelyeken (főként a városokban) a gépjárműforgalom (kb. 50 %), az ipari és háztartási energia-felhasználás, fűtés (kb. 20-25 %), valamint a különböző régiók, települések szennyezését sajátos mintázattá tevő ipari objektumok, mezőgazdasági tevékenységek vegyianyag-emissziója (az összes szennyeződés kb. 25-30 %-a). Külön

fejezetben szerepelnek a munkahelyeken előforduló rákkeltő levegőszennyeződések (Tompai, 1996a). Magyarország területének 13 %-án szennyezett a levegő, ami a lakosság 49 %-át érinti. A leggyakoribb légszennyező anyagokat az 1. táblázatban tüntettük fel.

Belső levegőszennyezés

Forrása a lakótér fűtésére, meleg víz előállítására (kályhák, kazánok, bojlerok), a főzésre és sütésre (fritőz, mikrohullámú sütő, gáztűzhely) használt háztartási eszközök üzemeltetése során keletkező, gázok, gőzök és a füst. A bútorok, falfelületek és egyéb építészeti elemek (faburkolat, lépcső) festésére, konzerválására használt anyagok kigőzölgése, amelyek számos festéket, pácot, (xyladekor, xylamon, olajfestékek, lakkok) és ragasztókat tartalmazhatnak. Ezek közül a formaldehidről is bizonyították, hogy állatkísérletekben rákkeltő hatása van. A lakások levegőjét tovább rontja a lakók dohányzása (passzív dohányzás), vagy valamilyen szabálytalan otthoni ipari tevékenység (fröccs-

Gáz Hatás

Szén-monoxid – Csökkenti az oxigenizációt, tökéletlen égésszív és agyi leépülés, (kazánok, gépkocsi, kályha)akut mérgezés, halál
 Nitrogén-monoxid (NO_x) tüdőirritáció, asztma, kipufogógázok krónikus bronchitis
 Szénhidrogén – (pl. benzol)daganatok, leukémia, gázolaj, kipufogógázokimpotencia

Ólom, króm – ipari szennyeződés, a fiatalok mentális fejlődését gátolja, gépkocsi kipufogógáztüdőkárosító, rákkeltő, reproduktív toxicitás

Ózon (O₃) – fotokémiai reakció során nem irritáló, tüdő- és torokkeletkezik a NO_x-ből és másgyulladások, valamint fejfájás, szerves anyagokból asztma, bronchitis, savas eső

Szén-dioxid greenhouse- (üvegház-) hatás, Gépkocsi-kibocsátás globális felmelegedés

Kén-dioxid (SO₂) az irritatív anyag
 Gázolaj, szén, kipufogógázsavas esőt okoz

1. táblázat • Környezeti levegő- (outdoor) szennyeződés

PASSZÍV ÉS AKTÍV: DOHÁNYZÁS



fapor (bútor, padló, burkolat)

széngáz

fűtés (szén-monoxid,
kén-dioxid
szén-dioxid,
nitrogénoxid)

főzés

világítógáz

radon gáz

formaldehid

3. ábra • A belső (indoor) levegőszennyezés (főleg a nők, az öregek és a gyermekek érintettek)

öntés, cipőragasztás, kerámiagyártás, festéküzem, nyomdai vagy ruhatisztító tevékenység, autó-, motorszerelés). A belső levegő minőségének legfőbb meghatározója, hogy dohányoznak-e az épületben, vagy sem (Tompa, 1996 b). Nem véletlen, hogy a nem dohányzók védelmében született törvény elsősorban arra irányul, hogy a középületekből, munkahelyekről kitalítsa a dohányzókat.

A 3. ábrán a belső levegő minőségét ronító tényezőket tüntettük fel. A nitrogénoxidok (NO, NO₂, N₂O, N₂O₄) főleg a földgázzal működő tűzhelyekből, sütőkből, konvektorokból, kazánokból, vízmelegítőkből jutnak a levegőbe, és ott 130-2500 µg/m³ koncentrációt is elérhetnek. Hatásukra daganatkeltő

nitrozó-származékok (pirén, krizén, bifenilek, aromás nitrovegyületek) jöhetnek létre és a szekunder, tercier aminokból rákkeltő nitrozaminok keletkeznek. A jó közérzet biztosításához elengedhetetlen, hogy a munkavégzésre és lakás céljaira használt épületek belső klímája egészséges legyen. Ennek egyik kritériuma az épület falainak szárazsága, a levegőszennyezés hiánya és az élő kórokozók minimális koncentrációja. Ha ezek a feltételek nem teljesülnek, az épület klímája a benne élőket megbetegíti és állandó rossz közérzetet okoz, amit angol kifejezéssel élve *sick building* szindrómának nevezünk (2. táblázat).

Az aktív oxigéngyökök és a rák

Az aktivált oxigén expozíciója kapcsán sejtkárosodás alakulhat ki, különösen elhúzódó gyulladások kapcsán a makrofágok és a fehérvérsejtek tevékenysége során szabadulhat fel nagy mennyiségben aktív oxigén (peroxidációs folyamatok). A krónikus gyulladások különösen a tüdőben (dohányzás, porártalom, azbeszt, radon), a vastagbélben, gyomorban és a bőrben fokozzák a tumor kialakulásának esélyét (Trush et al., 1985). Toxikus dózisú karcinogének sejtahalást is okozhatnak, aminek környezetében steril gyulladás alakulhat ki. A sejtkárosodás reverzibilis szakában összecsapzódik a sejtmag kromatin állománya, és a citoplazmában levő ionkoncentráció megváltozik. A gyulladás környezetében előforduló fehérvérsejtek növekedési faktorokat és a sejt-

Tünetek Okok

Fejfájásgyenge szellőzés

Kötőhártya-gyulladás mikrobiológiai fertőzés (gomba, baktérium)

Orr-garat-szárazságfertőzött klímaberendezés

Hányingerózonkibocsátás (Xerox)

Verejtékező mérgező gázok: CO, CO₂, NO_x

Gyakori felsőlégúti hurutdohányfüst

2. táblázat • „Sick building syndrome” – beteg épület-tünetcsoport

felszint aktiváló anyagokat termelnek, amivel a környező szövetek permeabilitása megnő. A sejtek magas aktív oxigén tartalma és az arachnoidsav kiáramlás iniciálhatja a tumorképződést. A karotinoidok, a flavonoidok, a fitokémiai anyagok, a vitaminok és a különböző antioxidánsok éppen ezen folyamatok gátlása révén gátolják a daganatok kialakulását. Az aktív oxigén megtámadja a kromatin állományt, ami kivédhető Cu, Zn *superoxide* dismutáz segítségével. Az aktív gyökök képesek bázispár-mutációkat okozni (H,K, N-ras mutáció) a 12-13-as codon két guanincitozin párja cserélődik fel, vagy pontmutációt a P53, vagy az RB gén esetén. Oxigéngyökök DNS-törést okoznak az endonukleázok aktiválásával, amivel megzavarják a kromatin szerveződését. A hisztonok poly-ADP- ribozilációjának fokozásával a kromatin tovább bomlik, így az aktív oxigén nem csupán a genetikai állományt károsíthatja, hanem a génátíródást a génexpressziót is a citoplazma szintjén. Ezek a biokémiai folyamatok nem közvetlenül a DNS-molekulára hatnak, ezért epigenetikum hatásokról beszélünk. A szabad gyökök szerepet játszanak a sejt fizikai vagy hő hatására kialakuló stresszes állapotában is a stresszgén indukciója révén. Indukálják a hemoxigenaset, a glutathion S-traszferezét és számos fos regulált gént. Az epigenetikus mechanizmus másik lehetséges útja a Ca anyagcsere megzavarása, ami a DNS-t körülvevő fehérjék stabilitását csökkenti.

A táplálékból származó rákkeltők

Vannak olyan rákkeltők az élelmiszerekben, amelyek az elkészítés során a főzés és sütés hatására keletkeznek. Kimutathatók, hogy a felmelegített fehérjék mutagén hatásúak, a hevített aminosavak karcinogének lehetnek. Az erős kávésök között gyakoribb a petefészek-, hólyag-, hasnyálmirigy és végbélrák (Doll – Peto, 1981).

Több kísérlet is bizonyítja, hogy kalóriaszegényen táplált rágcsálóban csökkent a

daganatok gyakorisága, kialakulásukhoz hosszabb idő kellett, a már megjelent tumrok sokkal lassabban nőnek és képeznek áttétet. UV-sugárzás okozta bőrrák jól táplált egerekben gyakrabban fordult elő, mint a kevesebb szénhidrátot kapó társaikban, ugyanis a sejt DNS-javító enzimek működéséhez jóval több energiára van szükség, mint a DNS-replikációjához. Az élelmiszerekben kis mennyiségben előfordulnak növényvédőszer-maradékok, talajjavítók, élelmiszer adalékok (E-anyagok); ez utóbbiak döntő többsége ártalmatlan, homonként viselkedhetnek és becsapják a sejteket (hormon-disrupterek, xenoösztrógenek). A hamisítások kapcsán rákkeltő anyagok kerülhetnek az élelmiszerekbe, például az importált paprika esetében rákkeltő penészgomba-toxinok (aflatoxin) jelentek meg szennyeződésként. A rákkeltők 70 %-át az élelmiszerekkel viszik be a szervezetbe. A vízszennyezés miatt arzént, higanyt, egyéb nehézfémeket tartalmazhatnak főleg a vízi élőlények, halak, rákok, amelyek szerveikben fel is dúsítyják ezeket az anyagokat. A tejtermékek feldúsítyják a dioxinokat, a gyógyszereket, hormonokat, antibiotikumokat. A rendszeres halfogyasztók között jelentős nehézfém- és arzénterhelésre lehet számítani.

Fizikai kórokok

A Föld létének első milliárd éve során az ultraibolya fotonok támadása a komplex szerves molekulák fennmaradását lehetetlenné tette, ezért az élet – a legnépszerűbb elmélet szerint – csak a tengerekben keletkezhetett. A tengerek zöld planktonjai – az elmélet szerint – oxigént pumpáltak a légkörbe a fotoszintézis révén, amiből a lágy ultraibolya fotonokat elnyelő ózonréteg keletkezett. Az ózonpajzs védelme alatt foglalta el az élet a szárazföldeket. Az élő szervezetek működését ma is ez a réteg teszi lehetővé, jóllehet a környezetszennyeződés miatt egyes helyeken már jelentősen elvékonyodott.

Mesterséges sugárforrások

A mesterséges sugárforrások közül a legnagyobb veszélyt az atomenergia békés felhasználása kapcsán keletkező hulladékok és az esetleges balesetek jelentik. Kisebb és egyre jelentéktelenebb az orvosi diagnosztikus és terápiás beavatkozások során elszennvedett sugárterhelés. A személyzet számára viszont még mindig jelentős lehet a sugárterhelés, ha nem alkalmazzák a megfelelő személyi védőfelszereléseket. Az izotópos diagnosztika és terápia rövid felezőidejű anyagokat alkalmaz, ezért ezek hatása mind a betegre, mind a személyzetre elhanyagolható. A fizikai kórok közé sorolhatók azok a szerves porok is, amelyek elsősorban speciális sajátosságaik (méret: 1-5 µm) révén daganatkeltők, és lényegében a szervezet reaktivitásának megváltozásával alakítják ki a tumort (azbeszt, szilíciumoxid, talcum). A WHO (World Health Organisation) lyoni rákügynöksége az IARC (International Agency for Research in Cancer) legutoljára 1999-ben vizsgálta felül a humán rákkeltők listáját (3. táblázat), amelyben a vegyszerek, fizikai, kémiai kórok mellett a keverékek és a gyógyszerek is szerepeltek. Ez a lista nagy vihart kavart főleg azzal, hogy az orális fogamzásgátlókat és a hormonpótló szereket is szerepeltette a rákkeltők között. Saját, korábbi vizsgálatunk (Major et al., 1996) az egri nővérek körében, ahol az etilénoxid okozta magasabb rákelőfordulást igazoltuk, elősegítette, hogy az etilénoxid a 2A csoportból az 1-es veszélyesebb kategóriájú, obligát humán rákkeltők csoportjába kerüljön át.

A munkahelyi kockázati tényezők (Tompa, 1996b)

A munkahelyi ártalmak döntő többsége jelenleg zajártalomból származik. A zajos munkahelyeken bekövetkező halláscsökkenés megállapítása nem ütközik különösebb nehézségbe. Nem ilyen egyszerű a helyzet

a vegyszerek okozta egészségkárosodással. Ha nem mérgezésről van szó (aminek akut tünetei vannak), akkor rejtve maradhat a kóroki tényező. A daganatos betegségek esetében a munkahely szerepét kideríteni még nehezebb. A daganatkeltő anyagokkal nem csupán a munkahelyeken, hanem a mindennapi életben is találkozhatunk. A daganat kialakulásához hosszú látenciaidő szükséges (1. ábra: promóciós fázis), így sokszor a munkahelyi eredet a betegség diagnosztizálásának időpontjában fel sem merül. Az IARC évenkénti kiegészített és megújított kötetei részletesen tartalmazzák azokat a munkafolyamatokat, amelyek ezeken belül különösen veszélyesek. Ebben az összeállításban külön címszó alatt szerepelnek azok a tevékenységi körök, amelyek éppen a komplex, egymást erősítő körülmények miatt rákkeltők, és soha nem vezethetők vissza egyetlen ágensre. Azokat a munkahelyeket, amelyeken a dolgozók magas rákkockázatnak vannak kitéve, a 4. táblázatban tüntettük fel. A táblázat tartalmazza azt is, hogy főleg milyen típusú daganatokra lehet számítani, és áttekinthetjük a rákkeltők IARC szerinti besorolását is.

A munkahelyi ártalmak okozta daganatok kérdése Magyarországon

Amikor kíváncsiak vagyunk arra, hogy ma hazánkban körülbelül *hány ember dolgozik például rákveszélyes munkahelyen, akkor az érintett iparágak dolgozói közül különösen a fizikai állományt kell veszélyeztetettnek tekinteni.* A veszélyt tovább növeli a hazai géppark elavultsága és az automatizálás alacsony volta. A bejelentett foglalkozási daganatok száma Magyarországon mindössze 8-10 eset évente. Ezek is szinte kizárólag volt uránbányászok közül kerülnek ki. A valódi számot csak becsléni lehet. A nemzetközi irodalom szerint a munkahelyek átlagosan 4-6%-ban felelősek a daganatos halálozásért. A hazai statisztikák

IPARI ANYAGOK

4-Aminobifenil
Arzén, arzénvegyületek
Benzol
Benzidin
Berillium, berilliumvegyületek
Bis(klórmetil)éter, klórmetil metil éter
Etilénoxid
Kadmium, kadmiumvegyületek
Króm [VI] vegyületek
Mustárgáz (Kénmustár)
2-Naftilamin
Nikkelvegyületek
2,3,7,8-Tetraklór-dibenzo-*para*-dioxin
Vinilklorid

BIOLÓGIAI ÁGENSEK

Aflatoxinok (természetben előfordulók)
Epstein–Barr-vírus
Helicobacter pylori (fertőzés)
Hepatitis B vírus (krónikus fertőzés)
Hepatitis C vírus (krónikus fertőzés)
Humán immundeficiencia vírus, 1. típus
Humán papilloma vírus, 16. típus
Humán papilloma vírus, 18. típus
Humán T-sejt limfotróp vírus, I. típus
Opisthorchis viverrini (fertőzés)
Orális fogamzásgátlók, kombinált
Orális fogamzásgátlók, szekvenciális
Schistosoma haematobium (fertőzés)

FIZIKAI KÖROKOK

Azbeszt
Erionit
Kvarc, kristályos (munkahelyi expozíciónál,
inhalálva kvarcos cristobalite formában)
Napsugárzás
Radon és bomlástermékei
Talkum azbesztszerű szálakkal

GYÓGYSZEREK

Azatioprin
N,N-Bis(2-klóretil)-2-naftilamin (Chlornap-
hazine)
1,4-Butándiol-dimetánszulfonát (Busulphan;
Myleran)
Chlorambucil

1-(2-Klóretil)-3-(4-metilcyclohexil)-1-
nitrozourea (Methyl-CCNU; Semustine)
Cyclosporin
Ciklofoszfamid
Dietilsztibösztról
Melfalán
8-Metoxipszoralén (Methoxsalen) +
ultraibolya A sugárzás
MOPP + alkiláló ágenseket tartalmazó
kombinált kemoterápia
Ösztrogénterápia, posztmenopauzális
Ösztrogének, nemszteroidok
Ösztrogének, szteroidok
Tamoxifen
Thiotepa
Treosulfan

KEVERÉKEK

Alkoholos italok
Altató keverékek fenacetintartalommal
Ásványi olajok, kezeletlen és enyhén kezelt
Bétel, bagó dohánnyal
Dohányfüst
Dohánytermékek, tubák
Fapor
Korom
Köszénkátrány-szurok
Köszénkátrányok
Palaolajok
Sózott halak (kínai módra)
Expozíciós körülmények
Alumíniumelőállítás
Auramin, gyártás
Bútor- és szekrénygyártás
Csizma- és cipőgyártás és javítás
Erős inorganikus savkőd kénsav-
tartalommal (munkahelyi expozíció)
Festés (mint munkahelyi expozíció)
Fukszingyártás
Gumiipar
Hematitbányászat (mélyszíni) + radon
Izopropanolgyártás (erős-sav eljárás)
Kokszgyártás
Szén elgázosítás
Vas- és acélkohászat

3. táblázat • Emberben bizonyítottan rákkeltő vegyületek és fizikai hatások
(1. csoport, IARC 1999)

Alumíniumgyártás (1, tüdő, hólyag) radon (1, tüdő)	Hematit föld alatti bányászat,
Auramingyártás (1, hólyag)	Vas- és acélöntés (1, tüdő)
Hajógyártás és -javítás (1, leukémia, hólyag)	Izopropanol gyártás (1, száj- és orrüreg, tüdő)
Cipőgyártás és -javítás (1, leukémia, hólyag)	Magentagyártás (1, hólyag)
Kokszgyártás (1, bőr, here, tüdő)	Festők (1, tüdő)
Szén-gázgyártás (1, bőr, here, tüdő)	Olajfinomítás (2A, leukémia, hólyag)
Bútoripar (1, orrüreg)	Művészi üveg, üvegtartályok és préselt szigetelők gyártása (2A, tüdő)
Fodrászat (2A, hólyag)	Gumiipar (1, hólyag)

4. táblázat • Munkahelyi rákkeltők listája az IARC 1 és 2A csoportba sorolás szerint
(Megjegyzés: egyes esetekben más munkahelyek is lehetnek rákveszélyesek – például egészségügy)

ismeretében, ahol évente 30 ezer körül van a rákban elhunytak aránya, ez azt jelenti, hogy több mint ezer munkahelyi rákot kellene felismerni évente! A munkahelyi rák megelőzésének fontos eszköze lehet, ha a munkavégzés kezdetekor (egy munkahelyre belépéskor), a munkaalkalmasság megállapításánál és az időszakos orvosi vizsgálat során – legalább a genotoxikus expozícióval veszélyeztetett munkahelyre belépő esetében – adekvát citogenetikai vizsgálatokat is elvégeznek. A munkahelyi daganatok megelőzésének kérdése külön közleményt érdemelne.

Összefoglalás

A daganatos megbetegedések kockázatát az egyéni adottságok, az életmódbeli sajátosságok, a környezeti, táplálkozási szokások és a munkahelyi ártalmak együttese határozzák meg. Ezek jó része elkerülhető, de többségük már úgy beépült a mindennapi életünkbe (alkohol, dohányzás, stressz, kalóriadús táplálkozás), hogy nélkülük a civilizált életforma már szinte el sem képzelhető. Mégis, mit tehetünk a daganatos betegségek elkerülésére? Fel kell ismerni a környezetben előforduló

rákkeltőket, ezek kibocsátását szigorúan szabályozni kell, és az előírásokat pontosan be kell tartatni. Különösen érvényes ez a munkahelyi rákkeltőkre, ezek veszélyesek a munkáltató nem teheti ki a dolgozót, és nem veszélyeztetheti a dolgozó egészségét. Ez adja az erkölcsi alapját annak, hogy a toxikológus a rákkeltő anyagok esetében is meghatározzon határértékeket. E határérték az eltűrhető kockázatot jelenti, amit szinte egyénenként lehet csak meghatározni. Ezért a jelenleg érvényben lévő magyar szabványok és határértékek rákkeltők esetében csupán technikai jellegűek. A népesség és a munkavállalók többségének védelmét szolgálják, de nem jelentenek abszolút védelmet a rákkeltőkkel szemben. Ez különösen igaz a fokozottan érzékeny egyedeknél (gyermekek, nők, terhesek), mert ezeknek kritikus dózisuk van az egyéni különbségek miatt. A leelterjedtebb és legismertebb rákkeltő a dohányzás esetében pedig feltétlenül érvényt kell szerezni a nemdohányzók védelmének, és mindent el kell követni annak érdekében, hogy a dohányzók száma jelentősen csökkenjen. A dohányzás mértékének csökkenése valamennyi daganatfélése esetében, de különösen a

felsőlégtüti és tüdőrákok előfordulásának jelentős csökkenést eredményezheti. Az életmód megváltoztatása és az egészségtudatos magatartás gyermekkori elsajátítása hosszú távon segíthetné a daganatos betegségek kialakulásának megelőzését. Az elsődleges (primer) prevencióval jelentősen

csökkenthető lenne a daganatos betegségek kialakulásának esélye különösen a középkorú munkaképes lakosság körében.

Kulcsszavak: környezeti rákkeltők, munkahelyi ártalmak, a kémiai karcinogenezis mechanizmusa, szabad gyökök, prevenció

IRODALOM

- Bradlow, H. Leon – Osborne, M. P. – Veronesi, U. (1995): Cancer Prevention from the Laboratory to the Clinic: Implications of Genetic, Molecular, and Preventive Research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **768**, New York Academy of Sciences, New York
- Doll, Richard – Peto, Richard (1981): The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks in The United States Today. *Journal of the National Cancer Institute*. **66**, 1191–1308.
- Major Jenő – Jakab M. G. – Tompa A. (1996.): Genotoxicological Investigation of Hospital Nurses Occupationally Exposed to Ethylene-Oxyde: I. Chromosome Aberrations, Sister-Chromatid Exchanges, Cell Cycle Kinetics, and UV-Induced DNA Synthesis in Peripheral Blood Lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. **27**, 84–92.
- Müller-Hermelink, Hans Konrad – Neumann, H.-G. – Dekant, W. (1997): Risk and Progression Factors in Carcinogenesis (Recent Results in Cancer Research): **143**. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg
- Perera, Frederica P. (1988): The Significance of DNA and Protein Adducts in Human Biomonitoring Studies. *Mutation Research*. **205**, 255–269.
- Rose, Geoffrey (1992): *The Strategy of Preventive Medicine*. Oxford University Press, New York
- Tompa Anna (1985): *Lázadó sejtek. Gondolat Zsebkönyvek*. Gondolat, Budapest
- Tompa Anna (1996a): *Környezet és egészség*. Subrosa, Budapest
- Tompa Anna (1996b): *Tények és gondolatok a rákról. Rákbetegség Országos Szövetsége*, Budapest
- Trush, Michael A. – Seed J. L. – Kensler, T. W. (1985): Oxidant Dependent Metabolic Activation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Phorbol-Ester Stimulated Human Leukocytes: Possible Link Inflammation and Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **82**, 5194–5198.
- Weinstein I. Bernard – Begemann M. – Zhou P. – Han E. K. H. – Sgambato A. – Doki Y. – Arber N. – Ciapanone M. – Yamamoto H. (1997): Disorders in Cell Circuitry Associated with Multistage Carcinogenesis: Exploitable Targets for Cancer Prevention and Therapy. *Clinical Cancer Research*. **3**, (12 II): 2696–2702.



A DAGANATOS BETEGSÉGEKKEL SZEMBE- NI GENETIKAI FOGÉKONYSÁG NÉPEGÉSZ- SÉGÜGYI MEGKÖZELÍTÉSBN

Ádány Róza

az MTA doktora, egyetemi tanár, Megelőző Orvostani Intézet
Népegészségügyi Iskola Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Debreceni Egyetem, Debrecen – adany@jaguar.unideb.hu

A genetikai kutatások nagyarányú fejlődése, a *Human Genom Project* eredményessége, illetve a betegségek keletkezésével, progressziójával kapcsolatos genetikai ismeretek exponenciális halmozódása következtében napjainkban egyre sürgetőbben fogalmazódik meg a genetikai ismeretek népegészségügyi hasznosításának igénye nemcsak a tudományos kutatások szintjén, de a közvélemény elvárásaként is.

Ismertté vált, hogy a *genetikai meghatározottság* nemcsak ritka, jellemzően veleszületett betegségek esetében jelent kóroki tényezőt, de az igen magas incidenciával és prevalenciával jellemezhető klasszikus népbetegségek (szív-érrendszeri, daganatos, anyagcsere- stb. betegségek) esetében is a fogékonyág (illetve veszélyeztetettség) mértékének meghatározásában lényeges jelentőséggel bírhat.

A népegészségtan mint multidiszciplináris tudomány olyan interszektoriális gyakorlat (a népegészségügyi tevékenység) elméleti megalapozását jelenti, melynek célja a lakosság egészségi állapotának javítása, a betegségek megelőzése. Az alapvető kérdés következőképp az, hogy a genetika eredményei miként hasznosíthatók a betegségek megelőzését célzó preventív intervenciók elméleti megalapozásában. Mára a *népegészségügyi genetika* a népegészségtan

és a genetika módszertanának és eredményeinek ötvöztetésével jellemezhető új határterületi tudományággá fejlődött, szükségszerűen vezetve paradigmaváltáshoz a prevenció értelmezésének területén.

Tradicionális értelmezésben a prevenció három szintje különböztethető meg: primer (a potenciálisan megbetegedést okozó tényezők kiiktatása), szekunder (a betegségek korai felismerésével – mely jellemzően szűrővizsgálattal lehetséges – a gyógyulás esélyének növelése- illetve a betegségek okozta halálozás mértékének csökkentése) és tercier (a betegségek progressziójának gátlása, a maradandó egészségkárosodás mértékének csökkentése, gyakran a rehabilitáció eszköztárával) prevenció. A genetikai predispozíció- illetve veszélyeztetettség felismerésével a prevenció szintjeinek fenti, hagyományos klasszifikációja nem illetve nehezen alkalmazható. A genetikai hajlam gyanúja (illetve igazolása) esetén ugyanis primer prevencióra nincs mód (a rizikótényező nem iktatható ki), ugyanakkor a veszélyeztetettség kimutatását célzó szűrővizsgálat nem tekinthető szekunder prevenció ténykedésnek sem, hisz nem a betegség, hanem az iránta fennálló fogékonyág kimutatását célozza. A genetika eredményeire támaszkodó, a krónikus, nemfertőző betegségek kapcsán kifejtett sajátos preven-

ciós tevékenység a primer és szekunder prevenció határterületén helyezhető el Eric T. Juengst (1995) javaslatát és meghatározását elfogadva, *fenotípus prevenció* néven, mely a megbetegedés kialakulásának megakadályozását célozza adott genotípusú egyének (magas rizikójú csoportok) esetében.

A daganatos betegségek megelőzése, mind a primer (például: dohányzásellenes tevékenység), mind a szekunder prevenció (például: szűrővizsgálatok) szintjén, a népegészségügy egyik legerőteljesebb ambíciója, illetve gyakorlata. A fenotípus prevenció lehetősége és szükségessége az elmúlt évtizedben vált egyértelművé, amikor a daganatos betegségek genetikai meghatározottságát vizsgáló kutatások az egyértelműen genetikai meghatározottságú, de rendkívül ritka daganatos kórképektől a magas morbiditású és mortalitású daganatos megbetegedések felé fordultak.

A megbetegedések etiológiájának koncepcionális értelmezése szerint, mely a népegészségügyi gyakorlat általános alapelveit is levezethetővé teszi, a betegségek a genetikai és környezeti tényezők együttes – betegség típusonként változó arányban és mértékben érvényesülő – hatásának eredményeként alakulnak ki. Ez a koncepció jelenti a daganatos betegségek etiológiai értelmezésének és következményesen a megelőzési tevékenységnek is az alapját.

A daganatos betegségek kialakulásában és progressziójában a genetikai és a környezeti tényezők egyaránt fontos szerephez jutnak. Népegészségügyi szempontból egy adott daganatos betegség familiáris halmozódását tekintik genetikai háttérre utaló jelnek. Első megközelítésben e feltételezés egyértelműen elfogadható, de emellett, hogy egy adott gén örökletes mutációját tételezzük fel a jelenség háttérében, nem zárható ki az a lehetőség sem, hogy több, a betegség kialakulása szempontjából az egyénre nézve kedvezőtlen konstellációt

jelentő allél-izomorf örökletes társulása és/vagy hasonló környezeti tényező(k) érvényesülése áll a halmozódás háttérében. Természetesen e három lehetőség kombinált fennállása is lehetséges, annál fokozottabb veszélyeztetettséget jelentve, minél több hajlamító tényező együttes előfordulásával jellemezhető az egyén vagy egy közösség rizikóstátusa (1. ábra).

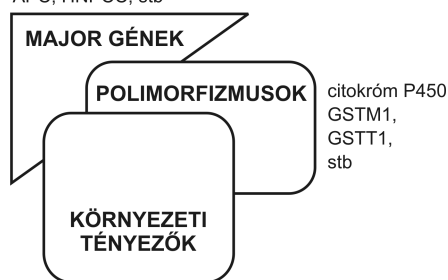
Genetikai tényezők

Major gének

A magas penetranciával jellemezhető génmutációk populációs frekvenciája általában alacsony. Etiológiai szerepük valószínűsége a familiáris halmozódás háttérében annál nagyobb, minél gyakoribb a családon belül a korai manifesztációjú, klinikailag sajátos megjelenésű (például emlőrák esetében bilaterális lokalizációjú) köresetek száma.

A népegészségügyi szempontból, relatíve magas incidenciájuk miatt, legjelentősebb daganatos betegségek közül eddig az emlőrák (illetve petefészekrák), a vastagbélrák, a prosztatatarák és a melanóma esetében került major gén azonosítására.

BRCA 1/2, ATM, FAP,
APC, HNPCC, stb



dohányzás, fizikai inaktivitás,
táplálkozás (zsírgazdag, rostszegény,
flavonoidhiányos, stb), UV-sugárzás, stb

1. ábra • Genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása a daganatos betegségek keletkezése során (a területek átfedése additív vagy multiplikatív hatást reprezentál)

Az *emlőrákra* (és ováriumrákra) hajlamosító BRCA1 és BRCA2 gén mutációinak előfordulási gyakorisága populációs szinten igen variábilis. Az USA lakossága esetében a karcinómák gyakorisága becslés szerint 1:500, de egyes etnikai csoportok esetében ettől lényegesen eltérhet. Askenázi zsidó közösségekben a génhordozók gyakorisága lényegesen magasabb, elérheti a 2,6 %-ot is (Grann et al., 1999), míg a fekete női lakosság esetében akár a gén hiánya sem zárható ki. Mindkét gén penetranciája igen magas, 84-85 % valószínűséggel idézik elő a hordozó egyén megbetegedését a teljes élettartam vonatkozásában. Hangsúlyt érdemel, hogy a BRCA1 gén hordozók esetében az 50. életév előtti (ún. korai) manifesztáció valószínűsége lényegesen magasabb, mint a BRCA2 gén hordozók esetében (51 % v. 28 %). Az emlőrák-megbetegedések kb. 4-10 %-a BRCA1/BRCA2 gén hordozással hozható kapcsolatba. Bár a BRCA1 génhibák közel 90 %-a *frame-shift* vagy *nonsense* mutáció, megjegyzendő, hogy az eddig manifeszt emlőrák kapcsán leírt mutációk száma meghaladja a kétszázat, ami esetleges szűrővizsgálati program kidolgozása, illetve szűrőteszt kiválasztása kapcsán komoly korlátozó tényező.

Az örökletes *vastagbélrák* mindkét formája kapcsán azonosításra került az ún. „daganatkeltő” major gén, melyek elnevezése a kórforma jellegzetességére utal. A FAP (familiaris adenomatosis polyposis) és a HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) gének populációs frekvenciája igen eltérő, a FAP gén esetében 1:10 000-re (Burt – Petersen, 1996), míg a HNPCC gén esetében 1:200-400-ra becslés szerint. Ezzel összhangban az USA-ban a vastagbélrák esetek 0,5 %-ában FAP, további 5 %-ában HNPCC génhordozás valószínűsített. Megjegyzendő, hogy a HNPCC génkonstelláció géncsaládot, s nem egyetlen gént jelöl. Ismert, hogy legalább négy *mismatch repair* gén (hMSH2, hMLH1,

PMS1, PMS2) hibája azonosítható – eltérő gyakorisággal – HNPCC kapcsán (Fishel et al., 1993). Hasonlóan, a FAP génhordozók jellemzően APC génmutációk is (Burt – Petersen, 1996). A FAP/APC génpentrancia rendkívül magas (gyakorlatilag 100 %-os valószínűséggel jelentkezik a kiterjedt polyposis elváltozás a 40. életév előtt), s a HNPCC gének penetranciája is 35 % körüli az 50. és 80 % körüli a 70. év betöltése előtt (Vasen et al., 1996).

A *prosztatárak* esetében az örökletes tényezők szerepe nem vitatott, de kevésbé karakterizált, mint az emlőrák és a vastagbélrák esetében. A HPC1 szuszceptibilitási locus azonosítása óta egyetlen olyan vizsgálat történt, mely a gén populációs frekvenciájára és penetranciájára vonatkozóan szolgáltatott adatokat. A svéd lakosságra reprezentatív mintán a frekvenciát 1,67 %-nak, míg az élettartam-pentranciát 63 %-nak találták. Újabb vizsgálatok előrelépést jelentettek a genetikai háttér tisztázása terén, de az információgyűjtés és hasznosíthatóság korlátait is feltárták (Simard et al., 2002). Tekintettel a proszatatárak relatíve késői manifesztációjára, valamint az örökletes és sporadikus formák klinikai hasonlóságára a kutatási lehetőségek igen korlátozottak.

A *melanóma*-incidencia világszerte növekvő tendenciája népegészségügyi szempontból is érdekessé teszi a kórforma örökletes jellegét igazoló tanulmányokat. A CDKN2A tumor szupresszor gén mutációját a vizsgált melanóma-esetek 7,8 %-ában ki tudták mutatni. Lengyel kutatók által elvégzett vizsgálatok hasonló eredménnyel jártak, a gén A148T mutáns variánsának előfordulási gyakoriságát melanómás esetcsoportban 7 %-nak találták, szemben az általános populáció esetében becslés szerint 2,9 %-kal (Debniak et al., 2005).

Polimorfizmusok

A genetikai polimorfizmusok és lehetséges következményei kutatásának új lendületet

adott a *Human Genom Project* komplettálása. Ezek az alacsony penetranciájú mutációk egyedileg viszonylag csekély rizikónövekedéssel járnak, de ugyanakkor populációs frekvenciájuk mindig számottevő (*per definitionem* egy gén adott genetikai módosulata abban az esetben tekinthető csak polimorfizmusnak, ha populációs frekvenciája eléri, illetve meghaladja az 1 %-ot) és egy adott egyén esetében az előnytelen fenotípust eredményező genetikai polimorfizmusok halmozottan fordulhatnak elő, ami (a „sok kicsi sokra megy” elv alapján is) következményesen jelentős rizikónövekedéssel járhat. Ma általánosan elfogadottnak tekinthető az a nézet, miszerint a polimorfizmusokra visszavezethető rizikónövekedés népegészségügyi jelentősége az ismeretek bővülésével egyre jelentősebb mértékben múlja felül a major gének által reprezentált általános populációs rizikó súlyát.

Míg a major gének egy adott (s esetleg néhány rokonítható) malignitás vonatkozásában jelentenek rizikónövekedést, az előnytelen polimorfizmusok általában a szervezet védelmi kapacitásának szűkítésén keresztül a daganatos betegségekkel szemben általános rizikónövekedéshez vezetnek.

A *citokrom P450* szuperfamilia génjeinek előnytelen polimorfizmusai a kémiai expozíció talaján induló karcinogenezis veszélyét fokozzák azért, hogy a különböző xenobiotikumok (mint a policiklikus aromás szénhidrogének, benz(a)pirén, heterociklikus aminok stb.) detoxifikálási folyamatát lassítják, esetleg gátolják. A CYP17 A2/A2 és A2/A1 genotípusú egyének esetében az emlőrák kialakulásának rizikója fokozott. Beágyazott esetkontroll-tanulmány eredménye szerint az A2 allél hordozása kb. két és félszeres rizikónövekedéssel jár, ami azért érdemel különös figyelmet, mert az allél populációs frekvenciája 40 % körüli.

Hasonlóan befolyásolják a karcinogenezis folyamatát az *N-acetil-transzferáz* enzim

génjeinek (NAT1 és NAT2) polimorfizmusai, elsősorban a cigarettafüstben előforduló aromás aminok detoxifikálási és aktiválási folyamatainak befolyásolásával. Szerepük a vastagbél- és tüdőrákok esetében egyaránt valószínűsített.

A *glutation-S-transzferázok* egyes ismert polimorf variánsai (GSTM1, GSTT1) a karcinogén kémiai ágensek eliminációjának befolyásolásán keresztül vezethetnek fokozott rizikóstatus kialakulásához. A GSTM1 genotípus és a vastagbélrák asszociációját genetikai epidemiológiai vizsgálat eredményei is alátámasztják.

Fentiekkel ellentétben arra is van példa, hogy egy polimorf allél jelenléte csak egy adott daganattípus vonatkozásában jelent rizikónövekedést. Az APC gén – a major gén mutációtól független – I1307K polimorf variánsa (melynek előfordulási gyakorisága az askenázi zsidó populációban eléri a 6 %-ot) a vastagbélrák-hajlam vonatkozásában valószínűleg előnytelen konstellációt jelent. Ez a mutáns allél instabilitáshoz vezet, mely a sejtosztás során újabb mutációk kialakulásának kedvez.

A népegészségügy(i) genetikai) specifikus szempontrendszere és feladatai

A genetikai eredmények népegészségügyi hasznosíthatóságának megítélése sajátos megközelítést igényel. Alapvető kérdések megválaszolása szükséges pusztán ahhoz is, hogy az egyes genetikai eredmények népegészségügyi relevanciájáról felelős állásfoglalás születhessen, s még inkább ahhoz, hogy népegészségügyi intervenciók szintjén a genetikai információk hasznosításra kerüljenek.

Ezek az alapvető kérdések a népegészségügyi vizsgálati (első szinten feltétlenül az epidemiológiai) módszertan célzott alkalmazásával válaszolhatók meg.

1. A fő feladat annak becslése, hogy *a kérdéses (felfedezett) génvariáns populációs*

szinten milyen mértékben befolyásolhatja az egészségi állapotot. Erre a kérdésre nincs általános válasz, hisz az egyes etnikai, geográfiai, kulturális, illetve egyéb szempontok szerint elkülönülő, illetve elkülöníthető közösségek esetében nemcsak egy major gén vagy hajlamosító polimorfizmus prevalenciája változhat igen széles határok között, de azok tényleges penetranciája is, amennyiben kifejeződésük széles értelemben vett környezeti hatások (például táplálkozási szokások, egyéb életmódtényezők, kulturális hagyományok, lehetséges környezeti expozíciók stb.) függvénye is. Ezért alapvető népegészségügyi feladat egy adott közösség (ország lakossága, etnikai csoportjai) esetében a kérdéses allél, illetve genotípus frekvenciájának megállapítása, s a genotípus-fenotípus-betegség asszociáció mértékének tisztázása. Utóbbi kérdés megválaszolása lényegében annak becslését jelenti, hogy milyen mértékű megbetegedésszűkítő társítható egy adott allélhoz a kérdéses közösség esetében.

2. Kritikus feladat annak tisztázása, hogy az adott génhiba, illetve variáns kimutatására *rendelkezésre álló teszt népegészségügyi vizsgálatokban (például szűrővizsgálatokban) hasznosítható-e*. E problémakör vizsgálatá messze túlmutat a laboratóriumi minőségbiztosítás szintjén általában megfogalmazott kérdéseken: azaz nem elégséges a módszer megfelelő szintű specifitásának, validitásának, szenzitivitásának, reprodukálhatóságának bizonyítása, de meggyőzően igazolni kell azt is, hogy a vizsgálatba vonandó egyének számára könnyen elfogadható, s nem utolsósorban azt, hogy az alkalmazandó módszerek finansziális vonzata esetenként tömeges vizsgálatok kapcsán is kezelhető. Napjainkban, amikor szinte naponta új betegség-gén variánsok kerülnek felfedezésre, a média és következményesen a közvélemény érdeklődése is felfokozott, s a diagnosztikus (illetve annak szánt) tesztek kifejlesztése és marketingje is rendkívüli

intenzitású, ennek a feladatnak a teljesítése távolról sem tekinthető egyszerűnek.

3. Ha a fenti kérdésekre kapott válaszok a hasznosítás lehetőségét felvetik is, a népegészségügyi tevékenység, illetve szűrővizsgálatok sajátos szempontrendszer alapján további kérdések vetődnek fel. Ezek közül kettő kiemelésre érdemes: a.) Van-e igazolható egészségnyereség a vizsgálatok elvégzésének köszönhetően? Ez a szűrővizsgálatok etikai megközelítése szempontjából közel azonos azzal a kérdéssel – melyre az igenlő válasz alapvető elvárás –, hogy a veszélyeztetettség kimutatása esetén *van-e lehetőség preventív intézkedésre*. b.) A vizsgálatok költséghatékonysági mutatói alapján milyen szintű kiterjesztés engedhető meg, illetve milyen szűrővizsgálati protokoll alkalmazása lehetséges. Egy-egy szűrővizsgálat költséghatékonyságát számos tényező befolyásolja, melyek közül a vizsgálatba vonás kritériumrendszere döntő jelentőségű.

4. A népegészségügyi tevékenység és szolgáltatások rendszerében a *kommunikáció* alapvető funkció. A kommunikáció komplex rendszerben kiemelten fontos, az egészségpolitikai döntéshozók (köztük a népegészségügyi ellátás finanszírozóinak) tájékoztatása és meggyőzése mellett a vizsgálatok potenciális érintettjeinek meggyőzése. Az egyén önrendelkezési jogának tiszteletben tartása szükségessé teszi azon közvélemény-kutatási adatok mérlegelését, melyek azt mutatják, hogy a lakosság jelentős hányada nem óhajtja tudni, hogy esetében fennáll-e bármiféle genetikai veszélyeztetettség. A Time/CNN által 1994-ben elvégzett közvélemény-kutatás eredményei szerint a megkérdezettek 49 %-a nem, míg 50 %-a kíváncsi lenne arra, hogy élete során valószínűleg milyen betegségben szenved majd. Nem zárható ki annak lehetősége, hogy ezen általános kérdés megválaszolása során a nemleges válaszok magas száma mögött az is meghúzódik, hogy nem kaptak arról tájékoztatást,

hogyan a veszélyeztetettség kimutatása után van-e lehetőség bármiféle védekezésre a betegség kialakulásának megakadályozásához. Ezt a feltételezést valószínűsíti, hogy egy, az emlőrák veszélyeztetettség kimutatására szervezett program résztvevőinek nagy része – annak tudatában, hogy lehetőség van hatékony gondozásra és kezelésre – kérte a vizsgálat eredményének közlését. Személyes tapasztalatként említhető, hogy a magyar populáció kardiiovaszkuláris betegségekkel szembeni rizikóstatusának felmérése, a *Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Programhoz* kapcsolatosan (Széles et al., 2003) indított genetikai epidemiológiai vizsgálatunk során gyakorlatilag minden résztvevő kérte az eredmények közlését, interpretálását és a betegség kialakulásának gátlását vagy késleltetését (megelőzését) célzó életvezetési tanácsokat.

5. Kritikus, a népegészségügyi gyakorlatban is hangsúlyos kérdés, hogy kellő mértékben megvalósítható-e az érintett egyén, illetve közösségek jogi védelme a stigmatizációval és a diszkriminációval szemben. Ez nem pusztán a személyes adatok védelmét jelenti, de olyan törvénykezési gyakorlatot, amely az érintettek előnytelen megkülönböztetését minden vonatkozásban (a foglalkoztatás és egészségbiztosítás területén hangsúlyozottan) hatékonyan gátolja.

A genetikai eredmények hasznosításának jelenlegi helyzete a daganatos betegségek prevenciója területén

A daganatos betegségek genetikai meghatározottságával, azok kimutatásával és kezelésével kapcsolatos ismeretek – nagy biztonsággal jósolhatóan – már a közeljövőben lényegesen gazdagodni fognak. Jelen helyzetben, fenti népegészségügyi megfontolások alapján érthetően, az ismeretek népegészségügyi hasznosításának lehetőségei korlátozottak. Az ismeretek hasznosításának korlátai közül érdemes kiemelni, hogy

1. a népegészségügyi hasznosításhoz elengedhetetlen genetikai epidemiológiai tanulmányok a potenciálisan érintett közösségek csak igen szűk körében kerültek elvégzésre,

2. a rendelkezésre álló teszt módszerek evaluálása népegészségügyi hasznosíthatóság szempontjából nem, vagy alig történt meg,

3. a jelenleg alkalmazott módszerek jellemzően költségintenzívesek (diagnosztikum és instrumentalizáció vonatkozásában egyaránt), emellett nem igazán kedvezőek költség-haszon és költség-hatékonysági mutatóik sem (azaz drágán, viszonylag csekély információhoz jutunk),

4. az azonosítható veszélyeztetettségi állapotok csak igen szűk körében van lehetőség érdemi preventív intézkedésekre, s esetenként ezek elfogadhatósága az egyén szempontjából kérdéses (lásd prevenciócélzatú *mastectomia, oophorectomia, colectomia*),

5. a genetikai alapú szűrővizsgálatokhoz illetve azok céljainak és eredményeinek kommunikálásához a népegészségügy területén a humán erőforrás nem biztosított,

6. hiányzik, illetve korlátozott a szabályozottságot biztosító törvényi háttér.

Fentiek értelmében nem meglepő, hogy genetikai alapú *populációs szintű szűrővizsgálatokra* csak sporadikus példák említhetők. Az emlőrákkal szembeni veszélyeztetettség kimutatására askenázi zsidó közösségek esetében működnek szűrőprogramok. Erre – többek között – az ad lehetőséget, hogy a populációban a hibás gén mutációinak jelentős része a BRCA1/2 gének lehetséges mutációi közül három mutáció valamelyike (azaz módszertanilag jól fogható) és ezek előfordulási gyakorisága említetten magas. E három mutációra végzett populációs alapú szűrés költséghatékonyságát vizsgálva csekély a valószínűsége annak, hogy ez a szűrési módszer alacsonyabb prevalenciával jellemezhető közösségekre

kiterjesztésre kerül. Bár a túlélési elemzés szignifikáns esélynövekedést igazol, egy megmentett életév költsége – a protokoll függvényében – meghaladhatja a 130 ezer US dollárt is. További korlát az elterjedés tekintetében, hogy a szűrővizsgálati módszer költséghatékonysága csak akkor igazolható, ha pozitív teszteredmény esetén profilaktikus sebészi beavatkozásra kerül sor (Grann et al., 1999). Az e tanulmány kapcsán megjelent reflexió (Knell – Present, 1999) is rámutat arra, hogy a populációs alapú szűrés költséghatékonysága jellemzően elmarad a csak *magas rizikójú egyénekre kiterjesztett szűrővizsgálatok* költséghatékonyságától, melyre számos példát találni. A magas rizikójú egyének/családok szűréséhez a feltételek – az ismeretanyag és a módszertan vonatkozásában – hazánkban is adottak (van der Looij et al., 2000).

A vastagbélrákra hajlamosító gének kimutatására a gyakorlatban általában szintén a magas rizikójú egyének/családok esetében kerül sor, s költség-hatékonyság tekintetében is kedvező eredményekről számolnak be (Kievit et al., 2005).

Prevenációs lehetőségek igazoltan genetikailag veszélyeztetett egyének esetében

Sajnálatos, hogy nemcsak a szűrővizsgálatok, de a prevenció lehetőségei is erősen korlátozottak. Igazoltan major rizikó-gén hordozók esetében négy prevenációs megközelítés ismert:

a.) *a hagyományos daganatszűrések speciális alkalmazása*, ami a szűrővizsgálatok gyakoriságának növelését, a kortartomány kiszélesítését (jellemzően a rendszeres szűrések kezdő időpontjának előrehozását), továbbá nem hagyományos szűrési tesztek bevezetését jelenti. A NIH Cancer Genetics Studies Consortium ajánlására a BRCA1/2 mutáns génhordozók esetében az évenkénti mammográfiás szűrést már huszonöt éves kortól végzik, s kiegészítik kismencedei ut-

rahang vizsgálattal. Az American Cancer Society ajánlása szerint vastagbélrákra predisponáló HNPCC gén hordozók esetében a szokásos FOBT-alapú szűrővizsgálatok helyett huszonegy éves kortól évenkénti colonoscopiás vizsgálat alkalmazása indokolt (Smith et al., 2005).

b.) Emlőrákra hajlamosító major génhordozók esetében a *profilaktikus sebészeti beavatkozás* (bilaterális mastectomia, oophorectomia) elfogadhatósága erősen vitatott, bár a plasztikai sebészet fejlődésével ez a korábban szinte teljesen elutasított eljárás újra lehetőségként konsziderálható (Spear et al., 2005). A vastagbélrákra predisponáló FAP gén hordozók esetében az American Cancer Society pubertás korban (pozitív teszteredmény után) elvégzendő colectomiát ajánl a veszélyeztetettség extrém mértéke miatt.

c.) Az örökletes daganatos kórképek manifestációjának megelőzésére a *kemoprevenció* lehetősége is felmerül. Az emlőrákra hajlamosító major génhordozók esetében a szelektív ösztrogén receptor modulátorok (pl. tamoxifen) alkalmazását illetően nincs egységes álláspont, nemcsak az eredményességet illetően, de a nemkívánatos mellékhatások jelentőségének megítélésében sem.

d.) Az 1. ábrán bemutatott összefüggés alapján is könnyen indokolható az *életmód tényezők befolyásolásával* elérhető rizikó-csökkentés szükségessége. A zsírszegény diéta, a zöldség- és gyümölcsfogyasztás és a fizikai aktivitás növelése az emlőrák rizikót génhordozók esetében is csökkenteni látszik. A dohányzás tiltása emlőrákra és vastagbélrákra hajlamos génhordozók esetében, a dohányzás jelentős rizikónövelő szerepe miatt, különösen indokolt (Hou et al., 2005).

A daganatos betegségek megelőzésében a genetikai alapú kockázatbecslés jelentősége ma sem lebecsülendő, bár korlátai könnyen beláthatók. A biotechnológia, bioinformatika és a diagnosztika fejlődésétől e területen is

egyértelmű fejlődés, sőt bizonyos vonatkozásban áttörés várható. A *microarray* technika rohamos fejlődésének köszönhetően ma már kereskedelmi forgalomban vannak azok a *chipek*, melyek használatával számos daganattípus (például emlőrák, prosztatatarák) vonatkozásában az egyéni fogékonyság tesztelhető, de nem kell sokat várnunk azokra a *chipekre*, melyek komplex daganat-*rizikóbecslést* tesznek lehetővé, nemcsak a major génekre, de a hajlamosító polimorfizmusokra is kiterjesztve a szűrést. Megjelentek

az elemző programok előfutárai (Antoniou et al., 2004) is, jelezve e területen a fejlődés irányát. A modern diagnosztika és bioinformatika eredményeinek konstruktív fogadása és alkalmazása az elkövetkező évtized(ek)ben a modern népegészségügyi tevékenység iránt elkötelezett szakemberek számára is óriási kihívást fog jelenteni.

Kulcsszavak: *daganatos betegségek, genetikai fogékonyság, népegészségügy, szűrővizsgálatok*

IRODALOM

- Antoniou, Antonis C. – Pharoah, P. P. D. – Smith, P. et al., (2004): The BOADICEA Model of Genetic Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer. *British Journal of Cancer*, **91**, 1580–1590.
- Burt, Randall W. – Petersen, Gloria M. (1996): Familial Colorectal Cancer: Diagnosis and Management. In: Young Graeme P. – Rozen, P. – Levin, B. (eds.): *Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer*. Saunders, London, 171–194.
- Debniaik, Tadeusz – Scott, R. J. – Huzarski, T. et al. (2005): CDKN2A Common Variants and Their Association with Melanoma Risk: A Population-Based Study. *Cancer Research*, **65**, 835–839.
- Fishel, Richard – Lescoe, M. K. – Rao, M. R. et al. (1993): The Human Mutator Gene Homolog MSH2 and Its Association with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. *Cell*, **75**, 1027–1038.
- Grann, Victor R. – Whang, W. – Jacobson, J. S. et al. (1999): Benefits and Costs of Screening Ashkenazi Jewish Women for *BRCA1* and *BRCA2*. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 494.
- Hou, Lifang – Chatterjee, N. – Huang, W. Y. et al. (2005): CYP1A1 Val462 and NQO1 Ser187 Polymorphisms, Cigarette Use, and Risk for Colorectal Adenoma. *Carcinogenesis*. [Epub Ahead of Print]
- Juengst, Eric T. (1995): “Prevention” and the Goals of Genetic Medicine. *Human Gene Therapy*, **6**, 1595–1605.
- Kievit, Wietske – De Bruin, J. H. – Adang, E. M. et al. (2005): Cost Effectiveness of a New Strategy to Identify HNPCC Patients. *Gut*, **54**, 97–102.
- Knell, Ellen R. – Presant, Cary A. (1999): Re-Evaluation of Benefits of *BRCA1/2* Testing. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 1962.
- Simard, Jacques – Dumont, M. – Soucy, P. et al. (2002): Perspective: Prostate Cancer Susceptibility Genes. *Endocrinology*, **143**, 2029–2040.
- Smith, Robert A. – Cokkinides, V. – Eyre, H. J. (2005): American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2005. *CA Cancer Journal for Clinicians*, **55**, 31–44.
- Spear, Scott L. – Carter, M. E. – Schwarz, K. (2005): Prophylactic Mastectomy: Indications, Options, and Reconstructive Alternatives. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **115**, 891–909.
- Széles György – Vokó Z. – Jenei T. et al. (2003): Házi-orvosi morbiditási adatgyűjtés program kidolgozása, elindítása és működtetése Magyarországon. A magasvérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája. *Orvosi Hetilap*, **144**, 1521–1529.
- Van Der Looij, Marco – Szabo C. (Cs.) – Besznayk I. et al. (2000): Prevalence of Founder *BRCA1* and *BRCA2* Mutations among Breast and Ovarian Cancer Patients in Hungary. *International Journal of Cancer*, **86**, 737–740.
- Vasen, Hans F. – Wijnen, J. T. – Menko, F. H. et al. (1996): Cancer Risk in Families with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Diagnosed by Mutation Analysis. *Gastroenterology*, **110**, 1020–1027.

A BRCA1 ÉS BRCA2 GÉNEK

Oláh Edit

az MTA doktora, tudományos osztályvezető
Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztály
e.olah@oncol.hu

Az örökletes emlőrák kialakulásában szerepet játszó BRCA1 és BRCA2 gének felfedezését az orvostudomány egyik legjelentősebb eredményének tartják. Hamar bizonyossá vált, hogy ezek a gének a családirag halmozódó petefészekrák köreredetében is szerepet játszanak. A géneket a „génvadászlat évtizedében” klónozták, a BRCA1-et 1994-ben, a BRCA2-t egy évvel később. A névadó Mary-Claire King volt, aki 1990-ben felfedezte, hogy a BRCA1 (az első BREast CAncer gén) a 17-es kromoszómán található. A BRCA2 gén a 13-as kromoszómán helyezkedik el. A gének klónozása után mutációik (DNS-szekvenciaváltozásaik) vizsgálata is lehetővé vált. Munkacsoportunk előzetes vizsgálatait azt mutatják, hogy Magyarországon – a BRCA gének öröklött mutációi következtében – az emlőrákok kb. 7 %-a, a petefészekrákok 11 %-a, a férfi emlőrákok 33 %-a örökletes (Van der Looij et al., 2000a; Csókay et al., 1999a). A BRCA gének autoszomális domináns öröklődést mutatnak, így a hibás gén apai és anyai eredetű is lehet, az utódok 50 %-os valószínűséggel öröklik a daganat iránti hajlamot. Ennek következtében az emlőrákra genetikailag hajlamos nők fele a hibás gént édesapjától öröklő. A nők tehát akkor is lehetnek BRCA mutáció-hordozók, ha a családban anyai ágon sem emlőrák, sem petefészekrák nem fordult elő.

Miként okoznak rákot a gének?

A rák kialakulásában a gének szerepét a *Magyar Tudományban* közlés alatt álló írás

ismerteti (Oláh, 2005). Itt „a tárgy dicsérete” következik. Az utóbbi évtized molekuláris genetikai és genomikai kutatásainak köszönhetően ugyanis többet tudunk meg a daganatokról, mint a rákkutatás előző egy évszázada alatt bármikor. A rákot napjainkban genetikai betegségként határozzuk meg, mivel a daganatok kialakulásának fő hajtóerejét a testi sejtekben felhalmozódó genetikai változások adják. Olyan genetikai változások (mutációk) felhalmozódásáról van szó, amelyek túlélési, illetve szaporodási előnyt biztosítanak az érintett sejteknek, és végül a kialakult ráksejteknek. Az ellenhatást az emlős sejtek „öröklött hibajavító képessége” biztosítja. Sejtjeink – több százmillió éve – számos biztonsági mechanizmust őriznek, amelyek megvédik őket a géneket ért mutációk halálos következményeitől.

Bár a rák rendszerint nem örökletes, mindig génhiba következménye, létrejötté során bizonyos gének mutációja következtében a sejtek elvesztik ellenőrzésüket a normális sejtosztódás és sejt növekedés felett. Sok más genetikai betegségtől eltérően egyetlen gén meghibásodása önmagában még nem okoz rákot. A rák kialakulása sokkal inkább egy többlépcsős, több gént érintő folyamat, amely magába foglalja az örökletes és környezeti tényezők (például kémiai karcinogének, vírusok) összetett kölcsönhatását. Vagyis abban az esetben kell rosszindulatú daganat kialakulásával számolni, ha több gén is meghibásodik. Ez a „több” a gyakori daganatokra nézve négy-hét egymást követő

– és nem javított – mutáns gént jelent. A rák soktényezős kórereditét támasztja alá az a tény, hogy előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladásával növekszik. Valamennyi „lépés” megtétele ugyanis rendszerint több (három-négy) évtizedet vesz igénybe.

Amikor az első génhiba öröklött, a rákot örökletesnek tekintjük. Ezzel ellentétben, nem örökletes ártalmak miatt bekövetkező mutáció esetén a rákot szerzettnek nevezzük. A szerzett daganatok rendszerint sporadikus előfordulásúak. Az örökletes daganatok – a minden testi sejtben jelen lévő öröklött káros mutáció miatt – gyakran családi halmozódást mutatnak, és a daganatos megbetegedések a szerzett daganatokhoz hasonlítva fiatalabb korban alakulnak ki.

A rák létrejöttében háromféle géntípus (onkogén, tumorszuppresszor, stabilitás-gén) mutációja játszik szerepet. Az *onkogének* a humán genom proto-onkogénjeiből funkciónyeréssel járó mutációk következtében kialakuló gének. A proto-onkogének fehérjetermékei a normális sejtnövekedést serkentik. Az onkogének nagyfokú ellenőrzetlen sejtosztódást idéznek elő. A *tumorszuppresszorgének* funkcióvesztéssel járó mutációk révén vesznek részt a daganatképződésben. Normális esetben a tumorszuppresszor gének fékezik a sejtosztódást. Ha az adott génpár mindkét tagja működésképtelenné válik, a sejtosztódás kontroll nélkül folytatódhat. A stabilitásgének különböző DNS hibajavítási rendszer tagjai, és a genom integritásának fenntartásában vesznek részt, ezáltal minimális szinten tartják a genetikai változásokat. Így lényegében közvetett tumorszuppresszorok, amit az is igazol, hogy inaktíváló mutációik következtében más génekben is megnő a mutációk gyakorisága. Az örökletes daganatok és rákszindrómák kialakulásáért többnyire a tumorszuppresszorgének és a stabilitásgének öröklött mutációi felelősek. A BRCA1 és BRCA2 gén közvetett tumorszuppresszor hatású stabilitás-

gén. A *stabilitásgéneket* korábban a tumorszuppresszorgének közé sorolták. Újabban a stabilitásgéneket megkülönböztetik a klasszikus tumorszuppresszor-génektől, mivel kizárólag a klasszikus tumorszuppresszorok és az onkogének mutációi képesek közvetlenül befolyásolni a nettó sejtszaporodást, ezáltal biztosítva a szelektív szaporodási előnyt a mutáns sejteknek. Ez azzal magyarázható, hogy az onkogéneket és a klasszikus tumorszuppresszorgéneket érő mutációk közvetlen hatást fejtenek ki a daganatképződésre a jelátadó útvonalakon működő fehérjetermékeik révén.

A klasszikus tumorszuppresszor gének felfedezése *Alfred Knudson* nevéhez fűződik, aki 1971-ben kidolgozta híres *kettős sérülés (two-hit)* elméletét. Ebben leírta, hogy egy öröklött mutáció miként magyarázhatja a bizonyos daganatos betegségek iránti fogékonyságot. Mivel minden génből két példányt öröklünk, a génpár csak mindkét allél (génváltozat) sérülésével tehető működésképtelenné. A genetikai fogékony egyén genetikai mutáns génnel születik, amely minden testi sejtben megtalálható, így a célszerv(ek) bármely sejtjében az adott gén másik alléljének károsodása rosszindulatú átalakulást eredményezhet. Nemcsak a daganat kialakulása valószínűbb, hanem gyakran multicentrikus eredetű, és fiatalabb korban jön létre, mint azoknál, akik nem hordozzák a kérdéses génhibát. Hajlamosító génhiba hiányában azonos sejtben bekövetkező két – a gén mindkét allélját inaktíváló – „ütés” szükséges a betegség kialakulásához.

Az 1990-es évek elején a Knudson-elmélet alapján úgy gondoltuk, hogy ugyanazon génnek vesznek részt az emlőrák örökletes és nem-örökletes megbetegedéseinek kialakításában. Ezért hatott meglepetésként, hogy a BRCA1 gén egy bázispárt érintő mutációi a nem-örökletes emlő- és petefészekrákokban rendkívül ritkán figyelhetők meg. E megfigyelés ellentmond a daganatképző-

dés „kettős sérülés” elméletének. Számos magyarázat született erre a genetikusok részéről, így például a haploelégítelenség jelensége. Feltételezhető, hogy néhány tumorszuppresszorgén akkor is képes szelektív növekedési előnyhöz juttatni a sejtet, ha csak az egyik allél inaktíválódott, a másik ép. A tumorszuppresszorgének többségében azonban az anyai és apai allélek inaktívációja szükséges ahhoz, hogy a sejt szelektív előnyöket szerezzen. Ez rendszerint úgy történik meg, hogy az egyik allél mutációt hordoz, a másik allél pedig elveszik a tumorokra jellemző durva kromoszómaváltozások következtében. A BRCA gének szomatikus mutációi rendkívül ritkák, ezért más mechanizmusokat kell feltárni, amelyek a gének funkcióját befolyásolják, és érthetővé teszik a nem-örökletes daganatok kialakulásában játszott szerepüket. Az egyik új kutatási terület a *génekifejeződés szabályozása*. Az alternatív *splicing* (illesztés) a genetikai diverzitás egyik fontos forrása, ezért feltételeztük, hogy a BRCA1 *splice* variánsok vizsgálata hozzásegít bennünket a BRCA1 gén funkciójának, szövetspecifikus hatásának megértéséhez. Első eredményeink alátámasztják elgondolásunk helyességét (Orbán – Oláh, 2003). A géncsendesítés szerepét az utóbbi években igazolták a daganatképződésben. Ez rendszerint – a BRCA gének esetében is – a promotor régió metilációja révén történik.

Más daganatot okozó mutációk is hozzájárulhatnak az örökletes emlő- és petefészekrák kialakulásához. Ilyen például a hereditér non-polyposis kolorektális karcinómát (HNPCC) okozó génhiba, mely a petefészekrák kockázatát három-négyszeresére emeli. (Munkacsoportunk most fejezte be 60 HNPCC-családban az MLH1 és MSH2 „mutátor gének” örökölt mutációinak kimutatását, és megkezdjük az emlőrák kialakulásában közreműködő – újonnan megismert – CHEK-2 gén elemzését.) Ezek mellett bizonyára vannak még fel nem fedezett gének is,

amelyek szerepet játszhatnak a szóban forgó daganatok keletkezésében.

BRCA1 és BRCA2 mutációk

A gének felfedezéséhez vezető hosszas és lázas kutatómunka az öröklött mutációk kimutatásával folytatódott. A feladat nem volt könnyű, hiszen a mintegy 100 ezer bázispárt tartalmazó BRCA1 gén az addig felfedezett gének 90 %-ánál nagyobb méretű, a BRCA2 pedig a BRCA1-nél még mintegy kétszer nagyobb.

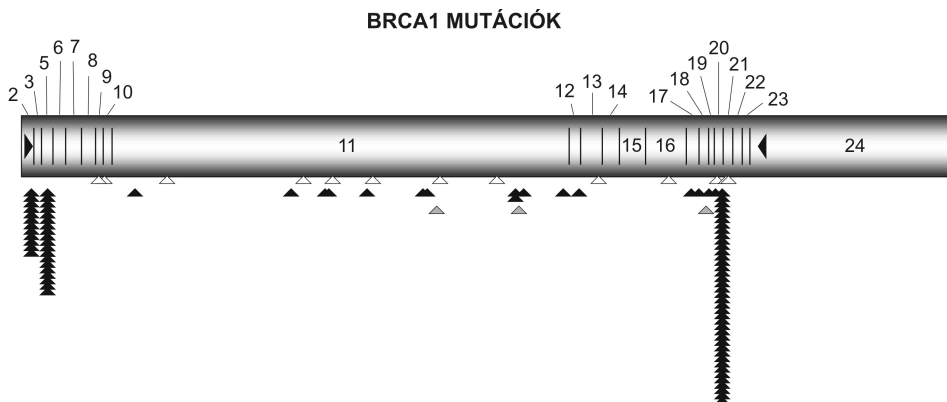
Az 1995-ben létesült a *Breast Cancer Information Core* (BIC), a BRCA1 és BRCA2 gének öröklött szekvenciavariánsainak katalógusa. (A BIC adatbázis elérhetősége <http://research.nhgri.nih.gov/projects/bic/>). A BIC jelenleg összesen 3432 variánst ismertet a két BRCA génre. Ezek között káros mutációk, ártalmatlan polimorfizmusok és ún. „besorolatlan variánsok” (misszenz mutációk) szerepelnek. Utóbbiakkal van a legtöbb bajunk. A misszenz mutációk csupán egyetlen aminosavat változtatnak meg, ettől eltekintve a fehérjét érintetlenül hagyják. Néhány esetben ezek a mutációk a fehérje működését felfüggesztik, más esetekben ártalmatlan polimorfizmusként viselkednek. A BIC adatbázisban közel ötszáz BRCA1 és 860 BRCA2 misszenz mutáció szerepel. A velük kapcsolatos rákkockázat (a jövőbeni megbetegedés kockázatának) felmérése nagy nehézséget jelent a genetikusok számára, és a téma ma is intenzív kutatások tárgya. A BRCA1 génnek eddig több mint ezerötyszáz különböző variánsát sikerült azonosítani, amelyek közül legalább 1180 képes a BRCA1 gén működését tönkretenni. Közülük csak néhány tucat mutációt mutattak ki több családban is. Számos család rendelkezik egyedi mutációval, amelyek azonosítása csak a teljes gén „betűnkénti” elolvasásával lehetséges. A BRCA2 gén teljes hosszában közel ezerkilencszázféle különböző DNS-variánst azonosítottak (ebből közel ezerhatszáz a génműködést tönkretevő (kereteltolódást okozó és non-

szenz) mutáció. A BRCA1 génhez hasonlóan a BRCA2 génnek is csak néhány mutációját igazolták több családban.

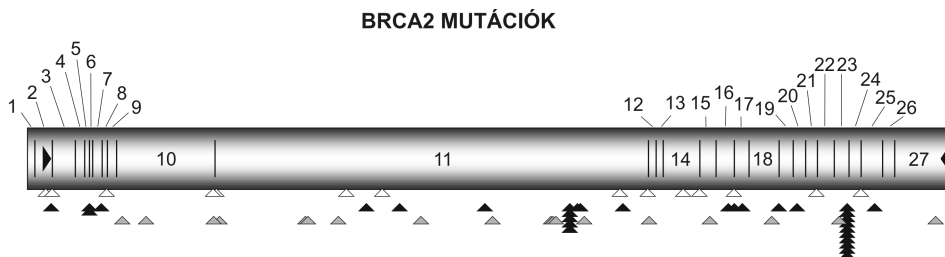
A BRCA gének öröklött mutációinak azonosítása emlőrákos, petefészekrákos családok daganatos betegeinél kezdődött. A mutáció jelenlétére családfaelemzésekéből, az emlő- és petefészekrákos vér szerinti rokonok számából, a megbetegedésük életkorából és a daganatok bizonyos patológiai tulajdonságaiból következtethetünk.

A BRCA gének felfedezése után néhány hónappal ismertették a hazai emlő- és petefészekrákos családok kialakulásáért felelős

BRCA1 és BRCA2 mutációkat (Ramus et al., 1997a,b). A kutatás kezdete óta közel négyszáz daganatos családban vizsgáltuk a BRCA1 és a BRCA2 gének mutációit. Harminchétféle különböző BRCA1 variánst azonosítottunk, amelyből tizenhét káros mutációnak, négy besorolatlan variánsnak és tizenöt ártalmatlan polimorfizmusnak bizonyult (1. ábra). A BRCA2 génre összesen negyvenkilencféle különböző variánst figyeltünk meg, ebből 17 mutáció, 18 besorolatlan variáns és 14 polimorfizmus volt (2. ábra). A mutációk a két gén teljes hosszában elszórtan megfigyelhetők, különösen a BRCA2 gén



1. ábra • A hazai emlő- és petefészekrákos családokban kimutatott BRCA1 mutációk megoszlása a BRCA1 génen. (Az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztályának anyaga). A számok a kódoló génszakaszokat (exonokat) mutatják. Fekete színű háromszögek jelzik a káros mutációkat, a szürke szín a besorolatlan variánsokat és a fehér háromszögek a polimorfizmusokat.



2. ábra • A hazai emlő- és petefészekrákos családokban kimutatott BRCA2 mutációk megoszlása a BRCA2 génen. (Az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Genetikai Osztályának anyaga). A jelölések magyarázata megegyezik az 1. ábráéval.

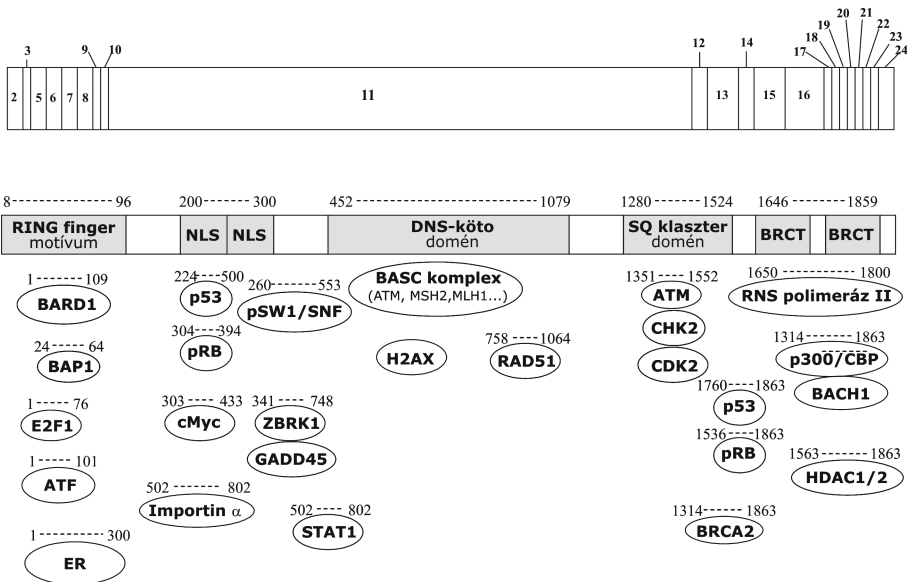
esetében. Azonban a nyugat-európai és észak-amerikai megfigyelésektől eltérően a mutációk jelentős része (a BRCA1 mutációk 80 %-a és a BRCA2 mutációk közel fele) több családban is előfordult. A BRCA1 gén három pontján, a BRCA2 gén két pontján figyelhető meg a mutációk jelentősebb halmozódása. A több családban előforduló mutációk életkorát meghatároztuk, és kiderült, hogy azok ún. alapító (korábbi ősökre visszavezethető) archaikus DNS-szekvenciaváltozások. A leggyakoribb magyarországi mutáció, a BRCA1 gén 5382insC mutációjáról tudjuk például, hogy mintegy harmincnegyzed generációval ezelőtt jött létre. Számos új mutációt azonosítottunk, amelyek közül a leggyakoribb BRCA2 mutáció (9326insA) eddig kizárólag magyar származásúakban fordult elő.

1997 óta a munkacsoportunk koordinálásával létrehozott Kelet-közép-európai Rákgenetikai Hálózat nemzetközi vizsgálataiban háromszázhatvan emlő- és/vagy petefészekrákos családban azonosítottuk a BRCA1 és

BRCA2 gének öröklött mutációit. A térség hét országában BRCA mutációik teljes spektrumát feltártuk (Magyarország mellett Lengyelország, Cseh Köztársaság, Lettország, Szerbia, Törökország). Összesen százöttféle BRCA mutációt figyeltünk meg, és megállapítottuk, hogy a kelet- és közép-európai térség több országában kis létszámú, populáció-specifikus mutáció adja a BRCA mutációk túlnyomó többségét (Papp et al., 1999; Csókay et al., 1999b; Van der Looij et al., 2000b).

A BRCA1 és BRCA2 fehérjék funkciói

A gének a fehérjetemékeiken keresztül fejtik ki hatásukat a sejtekre, a génmutációk a fehérjék működését zavarják meg. Ezért nagyon fontos a fehérjeműködés tanulmányozása. Az egyes mutációk hatását is csak akkor értjük meg teljesen, ha sikerül feltárni a specifikus fehérje-kölcsönhatásokat és hálózatokat. A két fehérje közül a nagyobb méretű (3418 aminosavból álló) BRCA2 fehérje a homológ rekombinációban vesz részt, kevés egyéb szerepéről tudunk

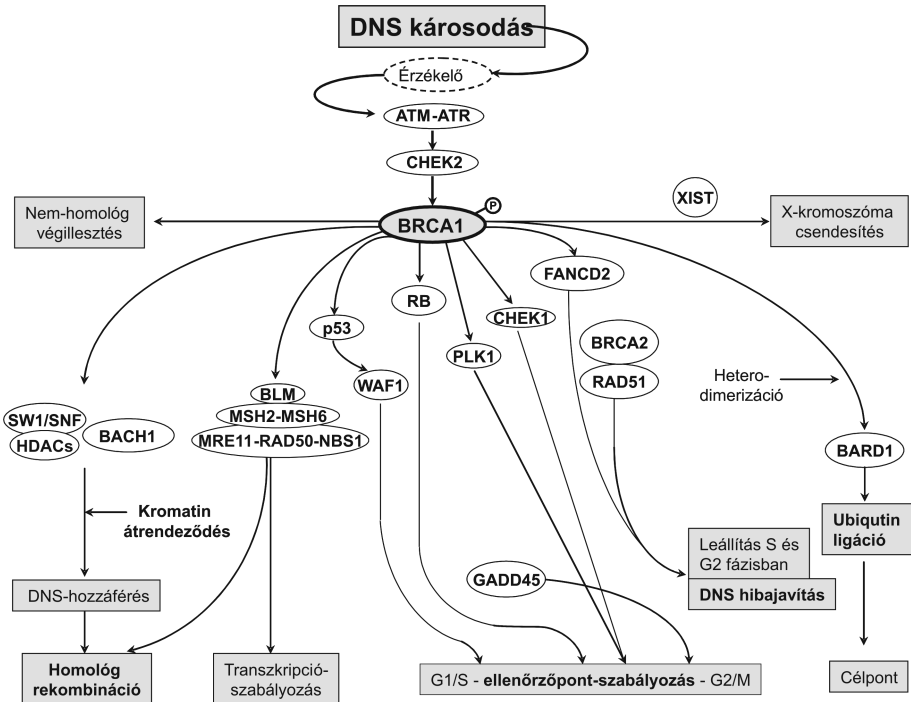


3. ábra • A BRCA1 gén exonjai (felső rész) és a BRCA1 fehérje doménjei és a kölcsönható fehérjék (alsó rész). Magyarázat a szövegben.

még. Az utóbbi évtizedben (a 1863 aminosavból álló) BRCA1 fehérje molekula számos fontos funkcionális doménját azonosították, amelyek egy sor más fehérjével létesítenek kölcsönhatást (3. ábra). Kimutatták, hogy a BRCA fehérjék bonyolult hálózatot alkotva működnek (4. ábra), így a BRCA1 fehérje számos funkciójára derült fény, amelyek a daganatképződésben játszott szerepét bizonyítják. Ilyen pl. a DNS-hibajavításban, a sejtciklus-ellenőrzőpontok megfelelő működésében, a fehérjék ubiquitinálódásában és a kromatin szerkezeti átrendezésében (remodeling) való részvétele (Venkitaraman, 2002).

Az öröklött DNS-hibajavítás képessége megvédi a sejteket a mutációk felhalmozódásától. A DNS-molekula homológ rekombinációval történő javításában a BRCA1 és a BRCA2 egyaránt részt vesz. A BRCA1 a mag-

hártyán belül csoportba rendeződött fehérjék közül a RAD51-hez kapcsolódik. A RAD51 a homológ rekombináció kulcsfehérjeje. A BRCA1 a DNS-sérülés helyén közvetlenül kötődik a RAD51-hez BRC-repeat régióján, illetve a karboxi végen levő doménján keresztül (lásd 3. ábra). BRCA1 hiányában nem képesek további molekulák a RAD51-hez csatlakozni és a DNS-sérülés helyére csoportosulva úgynevezett fókuszot létrehozni. Azok a sejtek, melyekben a BRCA1 vagy a BRCA2 hatása hiányzik, érzékenyebbek a DNS-kereszttkötő szerekre (például mitomicin C, ciszplatin) és a kettősszállú töréseket okozó mutagén ágensekre. Ionizációs sugárzás hatására történő kettősszállú DNS-töréseket a BRCA1 és BRCA2 a RAD51-gyel együttműködve homológ rekombináció indukálásával javítja ki. Éppen ezért nem meglepő, hogy a hibás BRCA1-et vagy BRCA2-t



4. ábra • A BRCA1-hálózat. Magyarázat a szövegben.

kifejező sejtek sokkal érzékenyebbek az ionizációs sugárzásokra, hiszen DNS-javítási rendszerük nem megfelelően dolgozik. Ezekben a sejtekben a kettősszalú törések kijávítása a sok hibát hátrahagyó nem-homológ végillesztéssel történik, ezek a megmaradt hibák pedig további kromoszómaátrendeződésekhez vezethetnek. Úgy vélik, hogy az ilyen módon létrejött kromoszóma-instabilitás a rákos elváltozás alapvető kiváltója. A BRCA1, BRCA2 és RAD51 fehérjének mennyisége megnövekszik a sejtciklus „S” (replikációs) fázisába lépve. Ez is azt bizonyítja, hogy hatásukat a DNS-replikáció alatt, illetve utána fejtik ki. A BRCA1 és BRCA2 tehát együtt, közös útvonalon járul hozzá a genom integritásának és a kromoszómák stabilitásának fenntartásához. A BRCA1 nemcsak a kettősszalú DNS-törések kijávításában, hanem a bázis-exciziós repairben (BER) is szerepet játszik. A BRCA1 hibája azt eredményezheti, hogy a transzkripcióval kapcsolatos *repair* során az RNS-polimeráz II komplex nem képes a hibás nukleotid javítására. Ez pedig a szomatikus mutációk (például G>C transzverziók) gyakoriságának megnövekedéséhez vezethet, mely a BRCA1-mutációt hordozó betegekben gyakran észlelhető jelenség.

A BRCA1 másik jelentős feladata a *sejtciklus-ellenőrzőpontok* megfelelő működésének biztosítása (4. ábra). A BRCA1 a BASC (BRCA1-Associated Genome Surveillance Complex) része. Ez a komplex olyan fehérjéket foglal magába, mint a NBS1 (Nijmegen Breakage Syndrome1), a RAD50-MRE11 komplex (melynek exonukleáz aktivitása van a kettősszalú DNS-törések helyén), ATM (Ataxia Telangectasia Mutated) fehérje, amely először észleli a kettősszalú töréseket, az ún. „mutátor gének” által kódolt MLH1-PMS1 és az MLH1-MSH6 fehérjék komplexei, a BML fehérje, amelynek hibája a Bloom-szindrómát eredményezi és a DNS-replikációs „C” faktor. A BRCA1-mutáns sejtektől eltérően azonban a BRCA2-ben hibás sejtek nem szenvednek

zavart a sejtciklus ellenőrzőpontjai körül. A legtöbb BRCA1-, illetve BRCA2-hiányos sejt apoptotikus folyamat eredményeképp elhal, hiszen a sejtciklus-ellenőrző gének még épek. Ám ha még kulcsfontosságú *checkpoint*-fehérjék is megsérülnek (például p53 vagy WAF1), a sejtek elkerülnek az apoptózist, és a genetikai instabilitás ellenére túlélnek. Ez abnormális kariotípusok kialakulásához vezet, ami gyakran látható az a BRCA1- és BRCA2-mutációt hordozó emlőtumorokban.

Az *ubikvitinálódás* az ATP-igényes intracelluláris fehérjelebontási folyamat első lépése, mely során a proteozómákban történő lebontásra ítélt fehérjék megjelölődnek. Az ubikvitináló fehérjék többsége rendelkezik RING-finger motívummal. A BRCA1-nek és a vele kölcsönható BARD1 fehérjének is van RING-finger motívumuk az amino-terminális végükön (3. ábra). Be is bizonyították, hogy a BRCA1-BARD1 komplex valóban részt vesz az ubikvitinálási folyamatban (4. ábra). Az elmúlt évek kutatási eredményei arra engedtek következtetni, hogy a BRCA1 által közvetített ubikvitinálódás replikációs stressz hatására indukálódik, tehát e fehérje ubikvitinálási funkciója szorosan összefügg a DNS-károsodásra adott sejtválasszal.

A *kromatin szerkezeti átrendezése* (remodeling) a kettősszalú DNS-törések körül figyelhető meg. Valószínűleg serkentő hatással lehet a DNS-javításra. Számos multimer komplex – a BASC-ot is beleértve – részt vesz ebben a folyamatban. Kísérletek azt bizonyítják, hogy a BRCA1 nemcsak a BASC komplex része, hanem olyan más komplexekkel is kapcsolatot létesít, melyek fehérjei a kromatinszerkezet átrendezéséért felelősek (SW1 és SNF).

A BRCA1 és BRCA2 gének mutációival kapcsolatos rákkockázat

Az élettartamra vonatkoztatott rákkockázatot általában hetvenéves korig határozzák meg. A

népesség szintjén az emlőrák kockázata 8-10 %, a petefészekrák kockázata 1-2 %. Az *örökletes emlőrák* esetek fele (Magyarországon közel kétharmada) a BRCA1 gén mutációjára vezethető vissza. Ezek a daganatos betegségek feltűnően fiatal korban jelentkeznek, az esetek 50 %-a 41 éves kor előtt kerül felismerésre. Tíz évvel a BRCA gének felfedezése után még ellentmondásosak az irodalomban olvasható, a BRCA-mutációkkal kapcsolatos emlőrák-kockázati becslések. Steven Narod és William Foulkes (2004) referátumában az eddigi kockázati eredményeket összesítve azt közlik, hogy a BRCA1 génhibát hordozó nők 80 %-a betegszik meg élete során emlőrákban. Ennél alacsonyabb (de még így is magas) kockázati értéket ad meg egy kiterjedt nemzetközi tanulmányunk, amelyben a családtörténetre nem szelektált 12 ezer BRCA1-mutációt hordozó betegen végzett kockázati elemzés eredményéről számolunk be. Eszerint a BRCA1-mutációt hordozók kumulatív kockázata emlőrákra hetvenéves korig 65 % (Antoniou et al., 2003). Az eltérést magyarázhatja, hogy az első számítások nagy kockázatú családokon történtek, aminek következtében a hordozók kockázatát rendszerint magasabbnak számítják, mint a nem szelektált esetekben várható értékek (utóbbiakban nem a családtörténetre alapozzák a betegek kiválasztását). A későbbiekben várhatunk pontosabb rákkockázati adatokat, ha majd megfelelő számú, azonos mutációt hordozó beteg adata áll rendelkezésre.

Vélhetően az *örökletes petefészekrákok* többségét is a BRCA1 gén mutációja okozza. A BRCA1 gén hibája esetén a petefészekrák kialakulásának valószínűsége 40 %. Ezekben a betegekben a petefészek daganata általában korábban jelentkezik (átlagéletkor 48 év), mint a szokványos népességben (átlagéletkor 61 év). A fiatal életkor itt azonban nem annyira kifejezett, mint a többi BRCA1-mutációval összefüggő daganat esetén. Olyan BRCA1 génhibával sújtott családban, ahol emlő- és

petefészekrák egyaránt előfordul, 80 % felett van annak a valószínűsége, hogy a BRCA1-mutációt hordozó nő hetvenéves koráig valamelyik rákban megbetegszik. Az emlő- és petefészekrákon kívül a BRCA1 hordozók esetében jelentős kockázatnövekedés volt kimutatható hasnyálmirigyrákra, továbbá a méhnyak és a méh rosszindulatú daganataira. Emelkedett kockázat feltételezhető prosztatára 65 éves kor alatt. A fentiekén kívül a nőgyógyászati (küirt-) tumorok és a hashártya daganatainak fokozott kockázatát közöltük (Antoniou et al., 2003).

A BRCA2-mutációt hordozó nőknél az emlőrák kockázata hasonló, mint a BRCA1 génhiba esetén. A BRCA2-mutációk is gyakran okoznak már a változékori előtt kialakuló daganatos betegségeket. A BRCA2 gén hibája, ellentétben a BRCA1 mutációjával, a *férfi emlőrák* kockázatát is növeli. BRCA2-mutációval kapcsolatos a hazai férfi emlőrákos megbetegedések közel egyharmada. A női emlőrákkal ellentétben a férfiak megbetegedései rendszerint idősebb korban (átlagosan 62 életév körül) alakulnak ki (Csóky et al., 1999a).

A BRCA2 gén mutációi is növelik a petefészekrák kialakulásának kockázatát, de a daganatok előfordulása ritkább, mint BRCA1 génhiba esetén. Az is megfigyelhető, hogy a BRCA2-mutációkkal kapcsolatos petefészekrákok későbbi életkorban alakulnak ki. A BRCA2-mutációt hordozó családokban prosztata-, hasnyálmirigy- és vastagbél-karcinómát is leírtak.

A petefészekrák kockázatát a BRCA2 gén mutációinak helye is befolyásolja. A gén közepén található OCCR-régió (Ovarian Cancer Cluster Region) mutációi úgy tűnik, hogy nagyobb kockázatot jelentenek a mutáció-hordozók részére, mint a régióon kívüli génterületek mutációi. Érdekes módon azonban a BRCA2 OCCR-régiójában található 6174delT mutáció (az askenázi zsidó származásúakban gyakori mutáció) élettartamra vonatkoztatott

emlőrák kockázata csak 20 %, szemben a régió kívüli BRCA2-mutációkkal és a BRCA1 gén mutációival. Munkacsoportunk azt is igazolta, hogy a BRCA1-mutáció helye is befolyással van a petefészekrák kockázatára. Megfigyeltük, hogy a BRCA1 gén „elején” levő mutációk (például az askenázi zsidó származásúakban gyakori 185delAG vagy a német származásúakban gyakoribb 300T>G mutáció) az emlőrák mellett jelentősen növeli a petefészekrák kialakulásának kockázatát (Van der Looij et al., 2000).

Az emlő- és petefészekrák iránti genetikai fogékonyság vizsgálata (BRCA1-BRCA2 teszt)

Az utóbbi évtizedben öt, gyermekkori rákra hajlamosító génnel kapcsolatban és a felnőttkori gyakori daganatok három csoportjában (örökletes emlő-petefészekrák, vastagbél-végbélrák és a melanóma esetében) vezették be a hajlamosító gének mutációjának klinikai azonosítását (Oláh 1999; 2003). A *BRCA*-teszt a genetikai állomány elemzését jelenti, és a daganatos betegség-hajlamért felelős örökölhető DNS-szekvenciaváltozások kimutatására irányul. A *BRCA*-teszt bevezetését óriási érdeklődés, de aggodalom is kísérte (negatív pszichikai hatástól, genetikai diszkriminációtól tartottak). Különösen a teszt kereskedelmi forgalmazása váltott ki világméretű tiltakozást. Még a Humán Genom Program vezetője, Francis Collins is megszólalt az ügyben, és 1996-ban a tekintélyes *New England Journal of Medicine* hasábjain úgy nyilatkozott, hogy „mivel a mutációt hordozók rákkockázata nem ítéhető meg pontosan, és a betegség megelőzésére rendelkezésre álló beavatkozások hatékonysága is bizonytalan, a teszt kizárólag kutatás részeként, genetikai tanácsadás keretében (az intézet etikai bizottságának engedélyével és a vizsgálni kívánt személy tájékozott beleegyezésével) végezhető.” Visz-szatekintve, szerencsére

sok félelem alaptalannak bizonyult. Ennek ellenére nem hagyhatók figyelmen kívül a kétségtelenül meglévő pszichikai és társadalmi hatások. A teszt alkalmazásának szakmai feltételeit is még nagymértékben javítani kell. A genetikai diszkriminációt törvények, moratóriumok tiltják (a magyar genetikai törvény az országgyűlési tárgyalásra vár). A megelőző sebészeti beavatkozásokról igazolódott, hogy jelentősen csökkentik a daganatos megbetegedések kockázatát (Rebbeck et al., 2004). Észak-Amerikában a *BRCA* gének valamelyik káros mutációját hordozó nők 60%-a élt a petefészek megelőző műtéti eltávolítása lehetőségével az utóbbi évtizedben, 25 %-uk kérte az emlők megelőző műtéti eltávolítását, és csupán 12 % választotta a gyógyszeres (tamoxifen) megelőzést. Európában a szoros megfigyelést részesítik előnyben, és még a petefészek műtéti eltávolítását (a kívánt gyermekszám elérése után). A rákgenetikai tesztek Észak-Amerika, Európa, Ausztrália országaiban és Izraelben terjedtek el (a zsidó származásúak 2 %-a hordozza valamelyik *BRCA*-mutációt). Ázsia, Dél-Amerika és Afrika országaiban egyelőre kevés mutációelemzést végeztek. *Magyarországon* (multidiszciplináris együttműködésben és genetikai tanácsadás keretében) az *Országos Onkológiai Intézet* Molekuláris Genetikai Osztálya biztosítja a beutalt személyek molekuláris rákgenetikai szűrővizsgálatát. Előzetes vizsgálataink szerint Magyarországon kétszázötven nő közül egy öröklött káros mutációt tartalmazó *BRCA1* vagy *BRCA2* gént. Így valószínűsíthetően 13 ezer középkorú (15-59 éves) nő hordozhat *BRCA*-mutációt. Közülük eddig néhány száz esetében mutattunk ki öröklött *BRCA*-mutációt.

A *BRCA1* és *BRCA2* gének klinikai jelentőségének ismeretében különösen fontos a mutációhordozók azonosítása, különösen akkor, ha a családban már fordult elő fiatalon jelentkező daganatos betegség. Jelenleg

számos laboratóriumi eljárás ismeretes a génhiba kimutatására, ezeket rendszerint a perifériás vér leukocitáiból végzik. Hogy mikor melyik módszert használjuk, azt több körülmény, szakmai megfontolás befolyásolja. A BRCA1, BRCA2 és több más gén mutációinak meghatározására munkacsoportunk által rutinszerűen alkalmazott módszereket, azok előnyeit és hátrányait az 1. táblázat szemlélteti. A teljes génszekvenencia-vizsgálat különösen fontos olyan nagy gének esetén, mint például a BRCA1 vagy BRCA2, amelyeknél a mutáció a gén bármely pontján bekövetkezhet. Amennyiben a beteg bármely vérrokonánál már kimutattak génhibát, a teljes génszekvenencia-vizsgálat nem szükséges. Ehelyett mutációspecifikus vizsgálatot végzünk, melynek során csak azt a rövid génszakaszt vizsgáljuk, amelyen a keresett génhiba található. Hazánkban a BRCA1 gén 5382insC, 300T>G, 185delAG, valamint a BRCA2 gén 9326insA és 6174delT mutációinak együttes gyakorisága megha-

ladja az összes BRCA-mutáció előfordulási gyakoriságának 72 %-át, ezért az említett öt mutációra specifikus vizsgálatot célszerű először elvégezni. Negatív eredmény esetén folytatni kell mindkét óriás gén teljes, „betűnkénti olvasását”, ami rendszerint több hétig-hónapig tartó elfoglaltságot ad a molekuláris genetikusnak.

A *rákhajlam klinikai genetikai vizsgálata* többlépcsős folyamat, mely a családi és a kórelőzményen alapuló gondos betegkiválasztással kezdődik. A jelöltek a vizsgálat megkezdése előtt *felvilágosítást és tanácsadást* igényelnek annak érdekében, hogy döntésüket kellő információk birtokában hozhassák meg. A vizsgálat eredménye akár pozitív, akár negatív, akár nem informatív (besorolatlan variánst azonosítottak), a genetikai vizsgálatot követő gondozást mindig az adott egyénre kell tervezni. Pozitív eredmény esetén a gondozás lehetőségei magukba foglalják a rendszeres és gondos szűrővizsgálatokat, a gyógyszeres megelőzést

Módszer	Előny	Hátrány
PTT (Protein trunkációs teszt)	Olcsó, gyors; genomi deléciók kimutatására is alkalmas.	Rövid géntermékek esetén a mutációk nem vehetők észre. Nem mutat ki misszenz mutációkat. Kis exonok vizsgálatához RNS kell.
SSCP (<i>Single-strand</i> konformációs analízis) HDA (Heteroduplex analízis)	Egyszerű, bevált módszerek.	Kevésbé érzékeny, munkás, nem mutatja ki az exon-deléciókat (mutációk 5-10 %-a).
DHPLC (Denaturáló high-performance folyadékromatográfia)	Szinte valamennyi exonon belüli és exon-intron határon levő mutációt kimutat, gyors.	Drága készüléket igényel. Nem mutatja ki az exon-deléciókat.
Közvetlen DNS-szekvenálás	A legtöbb, exonon belüli és exon-intron határon lévő mutációt kimutatja.	Az exon-deléciókat elvétheti, hacsak SNP (egyedi nukleotid polimorfizmus) elemzést nem végzünk.
MLDPA (Multiplex, ligáció-dependens próba amplifikálás)	Minden exon-deléciót kimutat.	Az exonon belüli mutációkat nem érzékeli.

1. táblázat • A BRCA1 és BRCA2 gének kimutatására használt módszerek

- Emlőrák 35 éves korban vagy korábban
- Két vagy több elsőfokú rokon emlőrákkal (átlagéletkor < 50 év) vagy petefészekrákkal (bármely életkorban)
- Három vagy több közeli rokon emlő- és/vagy petefészekrákja két generációban (legalább egy daganat 50 év alatt)
- Férfi emlőrák (bármely életkorban)
- A családban kimutatott BRCA-mutáció

A fiatalkori megbetegedés, petefészekrák vagy férfi emlőrák jelenléte, illetve kettős primer daganat vagy kétérdali daganat egy személyben növelik a BRCA-mutáció jelenlétének valószínűségét.

2. táblázat • Az emlőrákhajlam laboratóriumi vizsgálatának indikációi (DNS teszt a BRCA1 és BRCA2 gének öröklött mutációinak kimutatására)

és a profilaktikus műtéti beavatkozásokat. A genetikailag fogékony nőknél az emlő rendszeres szűrővizsgálata elégséges lehet az emlőrák kockázatának csökkentésére, a kívánt gyermekszám elérése után viszont a petefészkek eltávolítása javasolt a petefészekrák megelőzése és az emlőrákkockázat csökkentése céljából.

A BRCA-vizsgálatok talán legfontosabb mozzanata *a vizsgálandó személyek kiválasztása*. Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 1996-os ajánlása szerint genetikai vizsgálat csak „rákos betegségek családi halmozódása és a családban igen fiatal korban jelentkező daganatos betegség” esetén indokolt. Eszerint a vizsgálatnak klinikai szempontból csak akkor van jelentősége, ha a mutáció hordozásának valószínűsége legalább 10%. Például azok a nők, akik ötven éves koruk előtt emlőrákban megbetegednek, 25% eséllyel hordozzák a BRCA1 vagy BRCA2 gén mutációinak valamelyikét, amennyiben bármely (első-, másod- vagy harmadfokú) vérrokonuknál szintén előfordult ötvenéves kor alatt jelentkező emlőrák. Még nagyobb, 35% a génhiba lehetősége azoknál az ötven év alatti emlőrákos betegeknél, akiknek valamely vérrokona, bármely életkorban, petefészekrákban szenvedett. Megerősített megfigyelés, hogy *a fiatal életkorban jelentkező emlőrákos betegségek száma, az emlő- és petefészekrák együttes gyakorisága, valamint akár*

egyetlen férfi emlőrákos vérrokon családtag tűnik a genetikai hajlam szempontjából a legmeghatározóbbnak. Az ilyen családokban az orvos genetikai vizsgálatot javasolhat. A BRCA-vizsgálatra történő beutalás feltételeit a *2. táblázat* foglalja össze. A molekuláris rákgenetikai szűrővizsgálatot javallatait és korlátait, valamint a hazai tapasztalatokat magyar nyelvű tanulmány tartalmazza (Oláh, 2003). Ha az örökletes rák kockázata az adott esetben kérdéses, célszerű kikémi egy genetikus tanácsát, aki részletes családfavizsgálathoz szükséges megfelelő gyakorlattal és idővel rendelkezik. A családi körelemény gondos felvételét követően a tanácsot adó szakember meg tudja különböztetni a magas és alacsony kockázatú családokat. Megfelelő gyakorlattal rendelkezik a magas kockázattól megrettent vagy a kockázatukhoz mérten túlzott aggodalmat mutató betegek tanácsokkal való ellátásában is.

A jövő kutatásai

Az emlőrák genetikájával és epidemiológiájával (elterjedésével) kapcsolatos nemzetközi kutatási együttműködések 1990-ben történt megalapítása óta (az EU támogatását élvező) Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) koordinálja. A konzorcium (1993 óta a szerző munkacsoportja is tagja) a BRCA1 és a BRCA2 gének felfedezése után sem oszlott fel; számos nemzetközi kutatást segített

a betegség-kockázat, a BRCA-mutációval kapcsolatos klinikai, patológiai jellemzők azonosításában, új „emlőrák-gének” megismerésében. Az EU 6. Keretprogram 1. prioritása a *LIFE SCIENCES, GENOMICS AND BIOTECHNOLOGY FOR HEALTH* kitüntetéssel támogatja a *Familiáris daganatok észlelése, megelőzése és kezelése* tárgyú, több szakma együttműködésében végzett kutatásokat, amelyek az ismert hajlamosító gének további jellemzésére és újak felfedezésére, molekuláris „ujjlenyomatuk” elkészítésére irányulnak (emlő-, prosztatata-, petefészek-, vastagbél- és bőrrák esetekben). Különösen nagy hangsúlyt fektetnek olyan új megközelítések kidolgozására, amelyek a *genomikai*

kutatások eredményeit hasznosítják a betegség korai észlelése, diagnózisa érdekében, és segítik a kockázatbecslést (családonként két vagy több daganat kialakulására).

Az elkövetkező évek során újabb információk várhatók arról, hogy milyen következményekkel járnak az ivarsejtek BRCA1 és BRCA2 génjeinek hibái. A genetikai fogékonyság vizsgálatával foglalkozó orvosoknak folyamatosan követniük kell a kutatómunka eredményeit, hogy az optimális ellátást biztosítani tudják betegek számára.

Kulcsszavak: *BRCA1, BRCA2, genetikai fogékonyság rákra, női és férfi emlőrák, petefészekrák, rákgenetika*

IRODALOM

- Antoniu, Antonis et al. (Incl. Oláh, E.) (2003). Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated With BRCA1 Or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *The American Journal of Human Genetics*. **72**, 1117–1130.
- Csóky Béla – Udvarhelyi N. – Sulyok Z. – Besznák I. – Ramus, S. – Ponder, B. – Oláh E. (1999a). High Frequency of Germline BRCA2 Mutations Among Hungarian Male Breast Cancer Patients Without Family History. *Cancer Research*. **59**, 995–998.
- Csóky Béla – Tihomirova, L. – Stengrevics, A. – Sinicka, O. – Oláh E. (1999b). Strong Founder Effects in BRCA1 Mutation Carrier Breast Cancer Patients from Latvia. *Human Mutation*. **14**, 92.
- Narod, Steven A. – Foulkes, William D. (2004). BRCA1 and BRCA2: 1994 and Beyond. *Nature Reviews Cancer*. **4**, 665–676.
- Oláh Edit (1999). Örökletes daganatos megbetegedések (Örökölt rákhajlam és rákszindrómák). *Orvosi Hetilap*. **140**, 451–466.
- Oláh Edit (2003). Molekuláris genetikai szűrővizsgálatok javallatai és korlátai az onkológiában. *Focus Medicinæ*. **5**, 33–40.
- Oláh Edit (2005): Molekuláris onkológia a rákgenomika első évtizedében. *Magyar Tudomány – Orvosi genomikai különszám* (közlés alatt).
- Orbán Tamás István – Oláh Edit (2001). Purifying Selection on Silent Sites – A Constraint from Splicing Regulation? *Trends in Genetics*. **17**, 252–253.
- Orbán Tamás István – Oláh Edit (2003). Emerging Roles of BRCA1 Alternative Splicing. *Journal of Clinical Pathology – Molecular Pathology – Review*. **56**, 191–197.
- Papp János – Raicevic, L. – Milasin, J. – Dimitrijevic, B. – Radulovic, S. – Oláh E. (1999). Germline Mutation Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genes in Yugoslav Breast/Ovarian Cancer Families. *Oncology Reports*. **6**, 1435–1438.
- Ramus, Susan J. – Jirái-Köte Zs. – Friedman, L. S. – Van Der Looij, M. – Gayther, S. A. – Csóky B. – Ponder, B. A. J. – Oláh E. (1997). Analysis of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Hungarian Families with Breast Or Breast-Ovarian Cancer. *The American Journal of Human Genetics*. **60**, 1242–1246.
- Ramus, Susan J. – Friedman, L. S. – Gayther, S. A. – Ponder, B. A. J. – Bobrow, L. G. – Van Der Looij, M. – Papp J. – Oláh E. (1997). A Breast/Ovarian Cancer Patient with Germline Mutations in Both BRCA1 and BRCA2. *Nature Genetics*. **15**, 14–15.
- Rebbeck, Timothy R. et al. (2004). Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. **22**, 1055–1062.
- Van Der Looij, Marco – Szabó Cs. I. – Besznák I. – Liszka G. – Csóky B. – Pulay T. – Tóth J. – Devilee, P. – King, M-C. – Oláh E. (2000a). Prevalence of Founder BRCA1 and BRCA2 Mutations among Breast and Ovarian Cancer Patients in Hungary. *International Journal of Cancer*. **86**, 737–740.
- Van Der Looij, Marco – Wysocka, B. – Brozek, I. – Jassem, J. – Limon, J. – Oláh E. (2000b). Founder BRCA1 Mutations and Two Novel Germline BRCA2 Mutations in Breast and/or Ovarian Cancer Families from North-Eastern Poland. *Human Mutation*. **15**, 480–481.
- Venkitaraman, Ashok R. (2002). Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. **108**, 171–182.

Tanulmány

TELLER EDE A HALÁL ÁRNYÉKÁBAN

Hargittai Magdolna

az MTA levelező tagja, kutatóprofesszor
MTA–ELTE Szerkezeti Kémiai Tanszéki Kutatócsoport
hargitta@chem.elte.hu

Hargittai István

az MTA rendes tagja, egyetemi tanár
Budapesti Műszaki Egyetem Általános és Analitikai Kémia Tanszék
és MTA–ELTE Szerkezeti Kémiai Tanszéki Kutatócsoport
hargittai.istvan@tki.aak.bme.hu

Nukleáris korunk hajnalának tragikus eseménye volt az 1945 augusztusában Japán felett felrobbantott két atombomba. Hatvan évvel később ezzel a cikkel emlékezzünk az akkori és azután következő történésekre.

Teller Ede emlékirat-kötete 2002-ben jelent meg, és könyvsiker lett. Recenzensei elismerték információgazdagságát és olvashatóságát, még ha nézeteiktől függően bírálták is. Volt, aki (jobbról) azt vetette szemére, hogy túlságosan elnézően kezelte politikai ellenfeleit, míg mások (balról) arra hívták fel a figyelmet, hogy Teller nézeteinek igazolására meghamisította a történelmet. Az igazsághoz az is hozzátartozik, hogy különösen a könyv második felét jórészt szerzőtársa, Judith Shoolery írta, amikor Teller már nehezen tudott az érdemi munkával foglalkozni. Az eredeti angol emlékirat nyelvezete nem tartalmazza a jellegzetes „telleri” fordulatokat. Ennek az oka az, hogy a kéziratot egy különlegesen „lelkiismeretes” és ráadásul brit anyanyelvű kiadói szerkesztő alaposan „kijavította.” Nem arról volt szó, hogy

Teller angolságában lettek volna nyelvtani hibák, az ilyenek eltávolításáról a szerzőtárs (aki hosszú évekig dolgozott szerkesztőként Teller mellett) már eleve gondoskodott. (Sajnálatos, hogy a magyar változat a társszerző nevét elhagyta.) A kiadói szerkesztő a stílushoz nyúlt hozzá, s Teller már nem érzett elég erőt ahhoz, hogy ezellen tiltakozzék. Az emlékiratok 94 éves korában jelentek meg, szinte már az utolsó utáni pillanatban, és panorámikus képet nyújtanak írójuk életéről és kora eseményeiről. A szerző (és a társszerző) helyenként hihetetlen aprólékossággal számol be a történésekről. A könyvön egyáltalán nem érződik, hogy bármiféle határidő (közelgő halál) siettetné az elbeszélést.

Jellegében nagyon különbözik az emlékiratoktól Tellernek az az írása, amelyet 1979. szeptember 20-án, egy szívinfarktus után diktált le annak tudatában, hogy bármelyik pillanatban meghalhat. Teller ekkor 71 éves volt, és a későbbiekben szeretett tréfálkozni azon, hogy 1979-ben ő volt a Three Mile Island-i atomerőműben történt baleset egyetlen áldozata – ugyanis az infarktuszát

az atomerőmű-balesetet követő felfokozott izgalmi állapotának tulajdonította. Ezután még 24 évet élt, de ezt akkor nem tudhatta. Ezért akarta legfontosabb mondanivalóját rögzíteni és ez egy beszélgetés formájában történt meg, közte és Jay Keyworth között.¹

A beszélgetést Keyworth titkárja közvetlenül a beszélgetés után írógéppel leírta, majd az anyagot elzárták. Nyolc évig, egészen 1987-ig senki sem férhetett hozzá, amikor is Teller Ede kérésére elküldték neki a gépelt szöveg másolatát. A szöveget nem írták újra, benne vannak Keyworth kézzel írt javításai azokon a helyeken, ahol a gépiró nem értette vagy félreértette a szöveget. Teller Ede letétbe helyezett nyilatkozatának másolatát Richard Garwintól kaptuk meg 2005-ben. Richard L. Garwin (sz. 1928) az amerikai háború utáni nukleáris fegyverprogram kiemelkedő alakja, a hidrogénbomba megépítésének gyakorlati megvalósítója, jelentős kísérleti fizikus, aki hosszú időn keresztül az IBM főmunkatársa volt, és aki sokáig töltött be különböző elnöki tudományos tanácsadói tisztségeket is.

Tellemek a halál ányékában tett hűszordalas nyilatkozata mindössze két kérdéssel foglalkozik. Az egyik a Los Alamos-i atombomba-laboratóriumban kifejlesztett úgynevezett berobbantásos technika kialakításának a története; ezzel az első négy és fél oldalon foglalkozik. A másik téma a hidrogénbomba története. Ez utóbbi nem érheti váratlanul az olvasót attól az embertől, akit az amerikai hidrogénbomba atyjaként emlegetnek. A berobbantásos technika kiválasztása viszont ebben a kritikus pillanatban első látásra meglepőnek tűnik. Az írást olvasva azonban megérthetjük, miért tulajdonított ennek olyan nagy jelentőséget Teller. Ő gondolt ugyanis először arra, hogy a berobbantás óriási ereje a hasadóanyag összenyomódását okozhatja, és ennek fontos következménye, s így nagy jelentősége volt.

¹ George A. (Jay) Keyworth 1981 és 1986 között (Teller javaslatára) Reagan elnök tudományos tanácsadója volt.

Az alábbiakban összefoglaljuk Teller nyilatkozatát mindkét kérdésben. Csak lazán követjük Teller leírását, kiemelve bizonyos vonatkozásokat, esetenként magyarázattal is ellátva. Felvetődhet a kérdés, hogy mi újat tehet hozzá Teller Ede 1979-es nyilatkozata mindahhoz, amit az atombomba és a hidrogénbomba történetéről már megírtak. A kérdés jogos. Mégis, még ha nem is várhatunk történeti újdonságot, az írás érdekes abból a szempontból, hogy a nukleáris fegyverek egyik kidolgozója mit tartott legfontosabbnak életének ebben a kritikus pillanatában, amely akár az utolsó is lehetett volna. Az is érdekes, hogy Teller hogyan látta az általa leírt eseményeket – vagy legalábbis hogyan akarta őket láttatni az utókorral.

Hogy merült fel a berobbantásos módszer?

Az atombomba alapja kissé leegyszerűsítve az, hogy az urán-235 vagy a plutónium-239 atomok neutronok hatására hasadnak, és ez a folyamat újabb neutronokat termel, aminek következtében a neutronok száma megnő, és ez az úgynevezett kritikus tömegnél nagyobb tömegben láncreakcióhoz és robbanáshoz vezet. Sokat foglalkoztak azzal a kérdéssel, hogy az atombombában hogyan történjen a kritikusnál nagyobb tömeg létrehozása, hiszen nyilvánvaló, hogy ez csak közvetlenül a robbanás előtti pillanatban történhet, különben a bomba magától felrobbanna. Egyik megoldás az, hogy a kritikus tömegnél nagyobb tömeget kisebb tömegek egyesítésével hozzák létre, és ez az egyesítés például úgy történhet, hogy az egyik kisebb tömeget üreges alakúnak alakítják ki, és ebbe belelövik a másik kisebb tömeget. Ezzel a módszerrel működött a Hirosimára ledobott bomba, amely urán-235 izotópot használt. Az urán-235 izotóp dúsítása azonban nagyon nehéz volt, és nem lehetett számítani arra, hogy rövid időn belül nagyobb mennyiséget nyerhessenek belőle. Ezért foglalkoztak a szintén alkalmas plutóniummal is. Ám Emilio Segrè

kimutatta, hogy az előállított plutóniumban vannak olyan szennyezések (spontán hasadó plutónium-240 izotóp), amelyeket nem lehet eltávolítani, és ezek jelenléte problémát okozhat, mert önrobbanás következhet be, és ezért plutóniumot nem lehet használni a belövéses módszerrel. Ez a felismerés az egész atombombaprogramot veszélybe sodorta. Épp ezért intenzíven dolgoztak azon, hogy mielőbb más módszereket találjanak.

A lehetséges megoldások között már a Los Alamos-i munkák első heteiben Seth Neddermeyer fizikus felvetette a berobbantásos módszert. Ennek az a lényege, hogy egy gömbhéjként kialakított hasadó tömeget gömbszimmetrikusan körbevesznek egy ugyancsak héjszerűen kialakított kémiai robbanóanyaggal, és a külső héjat úgy robbantják fel, hogy a robbanás a belül elhelyezett hasadóanyag irányában történjen. A robbanás következtében a belső gömbhéj szétesik, és a hasadóanyag közepén gyűlik össze, ezáltal létrejön a kritikus tömeg, és a bomba felrobban. Teller joggal tartotta ennek a módszernek a felismerését a bombakészítés fontos momentumának, hiszen ez a megoldás lehetővé tette, hogy plutóniumot használjanak az atombomba hasadóanyagaként. Végül is ezt a megoldást alkalmazták a Nagaszakira ledobott plutóniumbombában. A módszernek még egy fontos előnye volt, amire Teller szerint Neddermeyer valószínűleg eredetileg nem is gondolt. A berobbantással a hatalmas nyomás következtében a hasadóanyag összenyomódik, sűrűsége megnő, ezért a szükséges kritikus méret lecsökken, és így a bombához kevesebb hasadóanyag kell. Az első atombombák létrehozását éppen a rendelkezésre álló hasadóanyag kis mennyisége korlátozta, ezért a sűrűség növelésével elérhető tömegcsökkentésnek óriási jelentősége volt.

Teller részletesen elmondja, hogyan jött rá arra, hogy a hasadóanyag összenyomódik. Egy alkalommal Neumann János egy más

témában tartott előadást Los Alamosban, majd az előadás után Tellerékhez mentek, és ott a beszélgetés közben felmerült a berobbantásos megoldás. Neumann azonnal számolni kezdett – ekkor még a hasadóanyag esetleges sűrűségváltozása nem merült fel –, tehát a számításokat az anyag összenyomhatatlanságának feltételezésével végezte. Sok kiindulási adat hiányzott még, de a gömbhéjak sugarát figyelembe véve kiszámította az anyagtranszportot, a sebességet, amellyel a neutronok haladnának, a várható gyorsulást és a szükséges és előálló nyomásokat. Neumann különösen nagy mester volt az ilyen számítások kialakításában és elvégzésében. A számított nyomások hatalmasak voltak, és ekkor Tellemek hirtelen eszébe jutott valami. Korábban végzett geofizikai tanulmányokat, és ezért emlékezett arra, hogy a Föld belsejében olyan óriási a nyomás, hogy az az ott levő vasat 20-30 százalékkal összenyomja. A szilárd anyagokat, sőt még a folyadékokat is összenyomhatatlannak szokás tekinteni, de ez különlegesen nagy nyomások esetében már nem érvényes. Ekkor jött rá Teller arra, hogy az atombombában is várható az anyag összenyomódása, és ez nagyban megnövelte a berobbantásos módszer jelentőségét, mert nemcsak a véletlen önrobbanás veszélyét lehetett vele kiküszöbölni és a kritikus tömeget elérni, hanem komoly anyagtakarékossági előnyöket is jelentett. A hasadóanyag összenyomódásának figyelembe vétele a számításban még Neumann számára is túl nagy feladatot jelentett, és ezért azt javasolta, hogy a parciális differenciálegyenletek megoldásához számítógépet vegyenek igénybe.²

Teller a továbbiakban ismertet néhány, a fentiekkel kapcsolatos részletproblémát, mivel Keyworth közbevetett egy kérdést. Külön kiemelte a gömbhéj instabilitásának

² Ebben a részben Tellemek van egy freudi elszólása, amit maga is észrevett, és saját maga nevezte azt freudi elszólásnak. Nevezetesen arról van szó, hogy a számítógépes alkalmazással kapcsolatban Los Alamos helyett

kérdését, amit különösen nehéz volt kezelni az előzetes számításokban és meggondolásokban. Ezzel a problémával fogadta Teller az idővel Los Alamosba érkező Enrico Fermi is. Érdekes módon, a héj instabilitásának kérdése – elméleti vonatkozásban – végig megoldatlan maradt. De Teller szerint már maga az a tény, hogy felismerték ezt a problémát, előnyt jelentett, mert amiről tudunk, attól kevésbé féltünk.

A hidrogénbomba kifejlesztése

A Teller-nyilatkozat második, hosszabb része a hidrogénbomba kifejlesztési elveinek a történetével foglalkozik. Teller hangsúlyozza, hogy csak azokról a vonatkozásokról beszél, amelyekben részt vett, de egyben azt is hozzáteszi, hogy az amerikai hidrogénbomba kialakítás legtöbb eseményének résztvevője volt. A gondolat eredetileg Fermitől származott 1941 őszén, egy, Tellelrel folytatott beszélgetésben a Columbia Egyetemen, New Yorkban, még mielőtt a Manhattan Terv beindult volna. Ferminek jutott eszébe, hogy a nukleáris robbantással olyan körülmények állhatnak elő, amelyek imitálják a Nap energiatermelését. A különbség a mesterséges megvalósítás javára az lehet, hogy míg a Napban első lépésben hidrogénmagok, vagyis protonok egyesülnek heliummaggá, Fermi már a kezdetben azt javasolta, hogy a létrehozandó fúziót deutériummal valósítsák meg, mivel így sokkal nagyobb hatásfokot érhetnek el. Teller ekkor még szkeptikus volt, és úgy tűnt, hogy Fermi is elfogadta okfejtését, amely szerint ez nem működhet. Teller azzal érvelt, hogy megfelelő hatáskezelésmetszet eléréséhez különlegesen magas hőmérsékletre lenne szükség, de ilyen magas hőmérsékleten gyakorlatilag az egész energia sugárzasként eltávozna – így a fúzió

Livemore-t mondott, ami akkor még nem is létezett, csak később lett – nem kis mértékben Teller elszánt küzdelemének eredményeként – az Egyesült Államok második fegyverkutató laboratóriuma.

nem jöhetne létre. Teller azt is hozzáteszi, hogy természetesen ő egyensúlyi helyzetről beszélt, de erre akkor senki nem gondolt, beleértve saját magát.

A következő alkalom, amikor ez a téma újra felmerült, 1942 tavasza volt, akkor már a Chicagói Egyetemen az atombomba-projekt Metallurgiai Laboratóriumában Tellernek közös szobája volt Emil Konopinskivel és egyiküknek sem volt semmi dolga – azt tanácsolták nekik, hogy csináljanak bármit, amit ésszerűnek tartanak. Teller megjegyzi, hogy abban az időben még úgy gondolta, hogy ami ésszerű, az egyben élvezetes is, és úgy érezte, élvezet lenne leírni mások számára szolgáló tanulságul a Fermivel a fúziós lehetőségekről folytatott vitájának lényegét, és azt is, hogy az ötlet miért nem valósítható meg. Teller, hogy a gondolatait a tervezett leíráshoz összeszedje, először megpróbálta elmagyarázni a dolgot Konopinskinek. Ahogy beszélt, egyre kevésbé találta meggyőzőnek a saját érveit, és egyszerre csak rájött arra, hogy korábbi érvelésében feltételezte, hogy a rendszer egyensúlyban van, és ez sem neki, sem Ferminek nem tűnt fel. Magyarázat közben rájött, hogy az egyensúly a hidrogén esetében nagyon lassan állna be, annyira lassan, hogy ez megváltoztathatja a helyzetet, és valójában elképzelhető a magfúzió. Több napon át erről beszélgettek, és Teller egyre inkább arra a következtetésre jutott, hogy egy atomrobbanással sokk hullámot lehetne küldeni a cseppfolyós hidrogénbe vagy még inkább deutériumba, és ezzel előidézhetnék a magfúziót.

1942 késő tavaszán az atombomba-projekt elméleti csoportjának vezetését Gregory Breitől Robert Oppenheimer vette át, aki 1942 nyarán összehívta az érdekelt elméleti fizikusokat Berkeleybe, hogy megbeszéljék a teendőket. Többek között Hans Bethe, Robert Serber, Felix Bloch, John Van Vleck, Teller és Konopinski volt jelen. Bár a közvetlen feladat az atombomba elkészítése volt, idejük 90

százalékában a hidrogénbomba lehetséges elkészítésének részleteivel foglalkoztak. Teller és a röviden Kinskinnek nevezett Konopinski már korábban 20 kilovoltban határozta meg a hőmérsékletet, amelyen a fúziós energia-termelés felülmúlja a sugárzás alakjában bekövetkező energiavesztésüket. Azt is megállapították, hogy ezt a hőmérsékletet atomrobbantással nem tudnák elérni. A Berkeley-i megbeszélések fő kérdése az lett, hogyan lehetne a szükséges hőmérsékletet biztosítani. A feladat nem volt triviális, bár nem tűnt megvalósíthatatlannak sem.

A megbeszélésekben mindenki tevőlegesen részt vett, Oppenheimert is beleértve. Mindent figyelembe vettek, ami csak felmerülhetett, a hővezetést, a magas hőmérsékletet, a cseppfolyós hidrogén sűrűségét, a hővezetés mágneses térrel való csökkentésének a lehetőségét, és vizsgálataik minden irányban elkalandoztak. Kinski javaslatára azt is meggondolták, hogy a D-D reakciónál a D-T reakció alkalmasabb lehet (D – deutérium, T – trícium, a hidrogén nehéz és még nehezebb izotópja). Foglalkoztak azzal is, hogy meghatározzák a deutériumionok és az elektronok közötti hőmérsékletkülönbséget, amit Konopinski direkt módszerrel, Teller pedig közelítő módszerrel vezetett el.³ Teller szerint ezeknek a problémáknak a felmerülése Oppenheimer számára érvként szolgált a Los Alamos-i laboratórium létrehozására. Chicagóban ugyanakkor az volt a vélemény, hogy a Metallurgiai Laboratóriumban már minden fontosabb problémát megoldottak. Ezt a véleményt képviselte Wigner Jenő is, aki szerint a hasadóanyag előállításával már nem maradt további fontos feladat az atombomba létrehozásához.

Tellernek más volt a véleménye. Szerinte szükség volt bizonyos fokú képzelőerőre ahhoz, hogy belássák, az atombomba készítésének problémaköre nem csak a hasadó-

³Teller megjegyezte, hogy a munka ezen vonatkozásainak titkosságát már feloldották.

anyag előállítását foglalta magába. Teller csatlakozott a Los Alamos-i Laboratóriumhoz, ahová 1943. április elseje körül érkezett meg. Ott valóban az atombombára összpontosítottak, és a program tudományos vezetője, Oppenheimer visszafogta a hidrogénbombára vonatkozó erőfeszítéseket. Teljesen azonban nem állította le azokat, így Teller és két-három munkatársa idejének jelentős részében továbbra is a hidrogénbomba kérdéseivel foglalkozhatott. Teller folytatta az atombomba speciális kérdéseivel foglalkozó munkáját is, és ebbe olyanokat is bekapcsolt, akik nem voltak Los Alamosban. Ebben a munkában vett részt Maria Goeppert-Mayer (anélkül, hogy a munka titkos vonatkozásaiba beavatták volna).

A hidrogénbombában folyó visszafogott kutatásokban a következő esemény 1944 karácsonya idején történt. Teller meglátogatta Neumann Jánost, akinek annyira felkeltette az érdeklődését a hidrogénbomba kérdése, hogy számítógépre akarta vinni az egész problémát. Ehhez szüksége volt arra, hogy Teller lépésről lépésre mindent elmagyarázzon neki. Teller nekilátott, és a részletes magyarázat alatt megint arra a következtetésre jutott, hogy a sugárzás útján mégiscsak túl nagy lenne az energiavesztésük.

Időközben Oppenheimer úgy döntött, hogy Teller a legjobban távlati kérdések tisztázásában hasznosítható, és ide tartoztak a hidrogénbomba kérdései is. A hidrogénbombát egyébként „Szuper” néven emlegették, arra utalva, hogy az ereje jóval felülmúlhatja az atombombáét. Fermi közben szintén csatlakozott a Los Alamos-i Laboratóriumhoz, és az ő felügyelete alá tartoztak mindazok a munkák, amelyek nem az atombomba megvalósításával voltak közvetlenül kapcsolatban. Fermi érdeklődése széleskörű volt, és ugyanez jellemezte Niels Bohrt is, aki időnként szintén megjelent Los Alamosban.

Teller azzal a kérdéssel is foglalkozott, hogy vajon a nukleáris robbanás okozhat-e

világméretű katasztrófát. Munkatársaival megírt dolgozatában, amelyet azóta szintén feloldottak a titkosság alól, kimutatta, hogy ilyen katasztrófa nem következhet be. Még olyan valószínűtlennek tűnő kérdéssel is foglalkoztak, hogy az atomrobbanás nem okozhat-e világméretű katasztrófát abban az esetben, ha a fizika törvényei nem azok és olyanok, mint ahogy ismerjük őket, hanem mások. Ennek az abszurdnak tűnő kérdésnek a felvetése annyiban helyénvaló volt, hogy ha valahol, akkor épp Los Alamosban lehetett remény egy ilyen kérdés megválaszolására, hiszen olyan tudósok gyűltek ott és akkor össze, mint Fermi, Bethe, Oppenheimer és Bohr. Fermi magát a hidrogénbomba nem különösebben érdekelte, de ezek az ezoterikusnak tűnő kérdések annál inkább.

Amikor azután az Alamogordóban elvégzett első kísérleti atombombarobbanás sikeres volt, Oppenheimer megkezdte a laboratórium átszervezését, hogy átálljanak a hidrogénbomba kutatására. Teller örömmel látta, hogy Fermi és Bethe is csatlakozott ehhez a munkához. Annál inkább csaldott, amikor a japán kapituláció napján Oppenheimer azt közölte vele, hogy a Los Alamos-i Laboratóriumot fel kell oszlatni, és a munkát a hidrogénbombán abba kell hagyni. Teller annyi engedményt kapott Los Alamos új igazgatójától, Norris Bradburytól, hogy a hidrogénbombán végzett munkálatok összegzésére 1946 nyarára összehívtak egy konferenciát. Ezen az összejövetelen a számítógépes munkát is áttekintették. Ezek a vizsgálatok arra utaltak, hogy a hidrogénbomba elkészíthető.

Teller visszajárt Los Alamosba, továbbra is foglalkoztatta a hidrogénbomba kérdése, és másokkal is tárgyalt a lehetőségekről. Így például Robert Richtmyerrel együtt terveztek egy olyan bombaverziót, amelyben hasadó és fúziós nyersanyagok rétegei váltakoztak volna, és amelyet „ébresztőórának” ne-

veztek el. Teller ezt azért említi meg, hogy jelezze, már 1949 előtt is történtek bizonyos erőfeszítések a hidrogénbomba projektjének folytatására.

Az igazi változás a hidrogénbomba fejlesztésében 1949-ben következett be. Akkor történt ugyanis az első szovjet kísérleti atombombarobbanás. Ernest Lawrence (Nobel-díjas) és Luis Alvarez (későbbi Nobel-díjas) meglátogatta Tellert, és arra bíztatták, hogy folytassa a hidrogénbomba munkálatait. Ehhez kísérleti robbantásra lett volna szükség, így Teller és munkatársai ezt elő is készítették. Különösen a sugárzással történő energiaátvitelt, az ütések erejét és az anyag összenyomhatóságát akarták kísérletileg tanulmányozni. Teller segítői között volt John Wheeler, Conrad Longmire, Marshall Rosenbluth és mások. Azzal is tisztában voltak, hogy a trícium különösen alkalmas a fúzióra. Ebben az időben történt, hogy Stanislaw Ulam megkérdőjelezte az addigi számítási eredményeket, és kimutatta, hogy a Szuper nem lenne működképes. Néhány héttel később Neumann minden addiginál részletesebb számításai alátámasztották Ulam bírálátát. Ennek ellenére a kísérleti robbantás megvalósítása mellett döntöttek, de a munka jövője bizonytalan volt. A számítások folytatására is csak a kísérleti robbantás terveinek elkészülte után lehetett reményük az igazgató, Bradbury szerint.

Teller beszél mindazokról a nehézségekről, amelyeket Bradbury lanyha támogatása okozott. Mindez már azután történt, hogy Truman elnök 1950. január 31-én egyértelmű utasítást adott a hidrogénbomba kidolgozására, bár ezt Teller nem említi. Teller felháborítónak találta Bradbury hozzáállását, mivel leírása szerint 1951 januárjára már rájött, hogyan lehetne mégis megvalósítani a hidrogénbombát. Érdekességként fontos megemlíteni, hogy addigra mások már többször felvetették a folyékony deutérium összenyomásának szükségességét, de Teller

mindig azt válaszolta, hogy az összenyomás nem számítana semmit. Ebben a leírásban ezt Teller maga is elismeri, és elmondja, miért gondolta így: eddig mindig azt feltételezte, hogy két részecske ütközését kell csak figyelembe venni, és ezt nem befolyásolná drasztikusan az összenyomás. Idővel azonban rájött arra, hogy a fény fotonját is figyelembe kell venni, és így már három részecske (az elektron, a deutériummag és a foton) ütközéséről van szó, és ennek a reakciónak a sebességét az összenyomás már lényegesen megnövelheti. Miután erre rájött, nem volt számára kétséges, hogyan kell megvalósítani a Szupert; kell egy „elsődleges” rész (ez egy atombomba), egy „másodlagos” rész (ez a folyékony deutérium vagy deutérium-trícium keverék), és az energiaátadást sugárzással kell megoldani. Teller emlékezete szerint valamikor 1951 februárjában Ulam felkereste azzal, hogy van egy elképzelése arról, hogy lehet mégis megvalósítani a hidrogénbombát: a deutériumot össze kell nyomni. Ulam mechanikai összenyomást javasolt. Teller azt felelte, hogy neki még jobb ötlete van, sugárzással (az atombomba által kibocsátott röntgensugárzással) nyomják össze!

Itt meg kell jegyezni, hogy a legtöbb, a hidrogénbomba kialakításának a történetével foglalkozó írás szerint a kiutat Stanislaw Ulam mutatta meg az összenyomás javaslatával, és nem említik azt, hogy Teller maga is rájött volna az összenyomás fontosságára. Azt viszont mindenki elismeri, hogy valóban, Ulam javaslata után Teller rögtön javasolta a sugárzásos megoldást. Azt is mindenki elismeri, hogy ez az ötlet zseniális volt, és jobb, mint Ulam mechanikai megoldása. Az mindenképpen csodálható, hogy Teller valóban tudott alkotó módon gondolkodni még a legfeszültségtelegebb pillanatokban is.

Teller elmeséli, hogy azt javasolta Ulamnak, írják le mindezt egy dokumentumban, és azt mindketten írják alá – így is történt.

Azt is megemlíti, hogy röviddel ezután, 1951 áprilisában, még egy beszámoló készült, amelyet Teller és Frederick de Hoffmann készített, és ami még egy hasadóanyagból álló részt javasolt a hidrogénbombába. Ez egy a kritikus tömegnél kisebb tömegű urán-235 volt, amit a termonukleáris anyag közepébe helyeztek. Ennek az volt a célja, hogy amikor az elsődleges atombomba felrobban és összenyomja a folyékony deutériumot, ez is eléri a kritikus hőmérsékletet, felrobban, és belülről nyomva a deutériumot egyensúlyt érnek el, és ez elősegíti az összenyomott, hihetetlenül magas hőmérsékletű deutériumrétegben a trícium termelődését. Ezeknek a dolgozatoknak a titkosságát mind a mai napig nem oldották fel.

Teller nyilatkozatának ez a része keltheti az olvasóban azt a benyomást, hogy valóban Teller az Ulammal kialakult ellentéte miatt tartotta fontosnak, hogy lediktálja mondanóját. Ezen a ponton fel is veti a prioritás kérdését és azt, hogy ez mennyire ellentmondásossá vált az évek során. Teller szerint Ulam előzőleg mindent megtett, hogy a hidrogénbombára irányuló erőfeszítéseket lejárassa. Azzal kapcsolatban pedig, hogy a megoldást hozó eredeti leíráson kettőjük neve szerepel, azt mondja: „A szerzőség egy dolgon nem a prioritás kifejezése, hanem a felelősségvállalásé.” Teller keserű szavakkal emlékszik meg arról is, hogy eredeti javaslatai az Atomenergia Bizottság elnökénél süket fülekre találtak.

Ezután Teller arról beszél, hogy milyen nagy szerepet játszott Fermi fiatal tanítványa, Richard Garwin a hidrogénbomba gyakorlati terveinek elkészítésében és a bomba megvalósításában. Garwin először 1951 nyarán ment Los Alamosba, ahol Tellertől azt a feladatot kapta, hogy tervezze meg a hidrogénbomba robbanószerkezetét, de ne törődjön azzal, hogy egyből szállítható bombát alakítson ki. Teller először azt szerette volna bebizonyítani, hogy a bomba elké-

szítésére vonatkozó elképzelések valóban megvalósíthatóak. Amikor Garwin elkészült a tervekkel, azokat mindenki megpróbálta kritizálni, de végül Garwin tervei minden bírálóat kiálltak. A legtekintélyesebb fizikusok, mint például Hans Bethe sem találtak semmi kifogásolhatót bennük, bármennyire is igyekeztek feltárni a hiányosságait. Teller véleménye egyértelmű, Garwin terve volt a hidrogénbomba kiteljesedése.

Tellerben felvetődött a lítium-6 izotóp alkalmazásának a lehetősége is, lítium deuterid, ${}^6\text{LiD}$, formájában. Ennek a javaslatnak az az érdekessége, hogy azóta tudjuk, a szovjet hidrogénbomba kialakításában is szerepelt ez az anyag az egyik 2003-as fizikai Nobel-díjas, Vitalij Ginzburg javaslatára. Ginzburg egyébként hivatalosan nem vehetett részt a szovjet hidrogénbomba elkészítésében, és a titkos kutatóhelyre a lábát sem tehetette be 1950 körül, mert ebben az időben felesége állítólagos szovjetellenes tevékenység miatt száműzetésben volt. Az is érdekes, hogy Ginzburg Nobel-díjas munkáját (más témában) éppen 1950-ben publikálta egy szovjet folyóiratban. Az amerikai lítiumos munkában Teller John Wheeler részvételét emeli ki. Azt is hozzá kell tennünk, hogy később ez a lítium deuterid verzió lett az, amit alkalmaztak, mivel ez szilárd anyag, és könnyen tárolható, szemben a deutériummal, ami gáz, és a tárolása csak erősen összenyomva vagy különlegesen alacsony hőmérsékleten, folyékony állapotban volt megvalósítható. Ráadásul a lítium maga is részt tud venni a fúziós reakcióban.

Mindent összefoglalva, Teller kiemeli Konopinski, Henry Hurwitz, Frederick de Hoffman (a Salk Intézet későbbi igazgatója), Neumann János és Richard Garwin közreműködését. Ulam részvételéről csak annyit jegyez meg, hogy Ulam volt az, aki szerint a klasszikus Szuper nem működött volna. Azóta, teszi hozzá Teller, a magasabb szintű számítások kimutatták, hogy még a klasszikus

Szuper is működhetett volna, bár elismeri, hogy akkor ezt még nem lehetett volna kiszámítani. Szerinte a Livermore-i Laboratórium azóta készített is kisebb léptékű klasszikus hidrogénbombákat, de azt a nyilatkozat megtétele idején sem lehetett tudni, hogy a teljes megvalósítás lehetséges-e. Teller csak azt kívánta, hogy ha ez lehetséges, ne hogy a szovjeteknek sikerüljön először.

Összefoglalva, ez az 1979-es nyilatkozat két témát érint, Teller szerepét egyrészt az atombomba, másrészt pedig a hidrogénbomba kialakításával kapcsolatban. Érdekes, hogy mindkettőben kulcsszerepe van az anyag összenyomhatóságának óriási nyomás alatt. Megdöbbenő módon, míg éppen Teller volt az, aki rájött arra, hogy az atombombában ez bekövetkezik, és rájött arra a fontos következményre, hogy ezáltal kevesebb hasadóanyagra van szükség, addig a hidrogénbomba esetében sokáig nem fogadta el az összenyomás szerepét. Később aztán, amikor felismerte ezt, újabb ötletével, a sugárzásos összenyomás módszerének javaslatával döntően járult hozzá ahhoz, hogy az megvalósítható legyen.

Befejezéstül megjegyezzük: az atombombával ellentétben a hidrogénbomba nagyságának nincsenek elvi korlátai. Itt nincs kritikus tömeg, amelyet a robbantás előtt nem szabad túllépni. A felhalmozott nukleáris fegyverekkel egyébként a földi élet többszörösen megsemmisíthető lenne. Ugyanakkor az amerikai hidrogénbomba létrehozása sikeresen ellensúlyozta a szovjet hidrogénbombát. A két szuperhatalom hidrogénbombái, bármennyire is abszurdnak tűnik ez, a kölcsönös megsemmisítés fenyegetettségében évtizedekre biztosították a békét. Ma a világnak másféle veszélyekkel kell szembenéznie, és a nukleáris fegyverek megléte másfajta fenyegetettséget jelent.

Teller Ede nyilatkozata 1979-ben érzékelteti azt a felelősséget, amelyet Teller a Szabad Világ hatékony védelméért viselt, és

annak a tudományos és politikai tevékenységnek a súlyát, amit e védelem érdekében kifejtett. Ugyanakkor megmutatkozik ebben a nyilatkozatban az az emberi kicsinyesség is, amelytől még ez a mégoly nagy tudós sem tudta függetleníteni magát.

IRODALOM

Teller Ede emlékirata. (1979. szeptember 20.) Publikálatlan kézirat

Teller, Edward – Shoolery, Judith (2002): *Memoirs: A Twentieth-Century Journey in Science and Politics.* Perseus Publishing

Rhodes, Richard (1986): *The Making of the Atomic Bomb.* Simon & Schuster, New York

Rhodes, Richard (1995): *Dark Sun: The Making of the Hydrogen Bomb,* Simon & Schuster, New York

Megköszönjük Richard L. Garwinnak, hogy Teller Ede publikálatlan, 1979. szeptember 20-i emlékiratát rendelkezésünkre bocsátotta.

Kulcsszavak: *Atombomba, hidrogénbomba, berobbantásos technika, magfűzió*

Ulam, Stanislaw M. (1991): *Adventures of a Mathematician.* University of California Press, Berkeley

Hargittai István (előkészületben): *The Martians: Five Hungarian-American Scientist Friends Who Changed the Twentieth Century,* Oxford University Press és az ott közölt hivatkozások. A könyv magyar fordítása a Vince Kiadó, Budapest, gondozásában fog megjelenni.

A *Magyar Tudomány* júliusi számában megjelent, Fejes Tóth Lászlót ábrázoló fotót Hargittai István akadémikus készítette. A *Szerkesztőség* a szerző elnézését kéri, hogy a képet az ő előzetes engedélye nélkül jelentette meg.

ÁRTALOMCSÖKKENTŐ DROGPOLITIKA

Rácz József

az orvostudomány kandidátusa
MTA Pszichológiai Kutatóintézet
raczj@axelero.hu

Kialakulás és elvi alapvetések

Noha az ártalomcsökkentés mint drogpolitikai fogalom az 1980-as évek végén és a 90-es évek elején jelent meg (Newcombe, 1987; 1992), már a hippokratészi *primum non nocere* elv is tartalmazza. A drogpolitikához közelítve lényeges eleme, hogy a droghasználathoz kapcsolódó ártalmakat kívánja elsősorban csökkenteni, és nem magát a droghasználatot. Az „ártalom” jelentkezhet az egyén, a közösség és a társadalom szintjén, illetve egészségügyi, szociális és gazdasági ártalomként (Newcombe, 1992). Szokás még a kockázatsökkentésről és ártalom-minimalizálásról beszélni, elkülönítve ezeket a fogalmakat egymástól, azonban a nemzetközi szakirodalomban az *ártalomcsökkentés* (harm reduction) kifejezés terjedt el. David B. Abrams és David C. Lewis (1998) az ártalomcsökkenés megjelenését a *kulmi* értelemben vett paradigmaváltásnak tartja a betegségalapú és absztinenciaorientált modellekhez képest. Mint minden új irányzat, az ártalomcsökkentés is később megpróbálta előzményeit a korábbi időszakok praxisában megtalálni: így egészen az 1926-os *Rolleston Report*-ig sikerült visszanyúlni. Ekkor az ópiumfüggőség kezelésére – egyes, speciális esetekben – az ópiumot orvosi adását megengedhetőnek tartották. Az újabb korban Hollandia és Anglia (Merseyside régió) szolgálhat rá az ártalomcsökkentés úttörőjének címére. Az ártalomcsökkentés módszereinek igazi „áttörését” a HIV/AIDS járvány hozta

magával; a HIV/AIDS közegészségügyi veszélye mellett – némi túlzással – eltörpülni látszottak az illegitim droghasználat egyéb ártalmai. Az első, ártalomcsökkentéssel foglalkozó nemzetközi konferenciát 1990-ben tartották Liverpoolban (főként az előbb emlegetett merseyside-i tapasztalatok miatt), ennek a konferenciának az anyaga könyv alakban is megjelent, ami megalapozta az ártalomcsökkentés mint tudományos megközelítés önállóságát: ez *A hittől a tudományig* jellemző alcímű mű.¹ A könyv címe arra utal, hogy az ártalomcsökkentés képviselői sokáig a tudományon kívül szervezték mozgalmukat. Az ártalomcsökkentésnek azonban ez csak az egyik, „mozgalmi” ága volt (lásd Rácz, 2002). A másik az amerikai drog-diskurzusban gyökerezett; mégpedig abban, hogy a proibíció és a – kisebb-ségben levő, de olyan nevekkel fémjelzhető, mint a Nobel-díjas *Milton Friedman* – legalizációs nézetek képviselői eljutottak oda, hogy már tárgyalóasztalhoz sem ültek egymáshoz. Ebben a helyzetben az ártalomcsökkentés egy harmadik út lehetőségét kínálta, zárójelbe téve azt, ami a két tábort a leginkább megosztotta (kell-e tiltani a kábítószerek fogyasztását, van-e különbség a kábítószeremek nevezett – azaz az ENSZ kábítószerlistáján szereplő – anyagok között), és az elsősorban az injekciós kábítószer-használathoz

¹ Jellemző, hogy az 1993-as, eredeti kötetet a Whurr Kiadó 1999-ben újra megjelentette. Magyarországon először 1994-ben javasoltunk ártalomcsökkentő drogpolitikát: lásd Fridli et al., 1994)

fűződő ártalmak (abban az időben elsősorban a HIV/AIDS) csökkentését tűzte ki célul. Mi az ártalomcsökkentés lényege? A következőkben kétféle jellemzést mutatok be; az egyik egy nemzetközileg elismert elméleti szakember és kutató, a *University of Washington* munkatársa (Marlatt, 1998) nézetei, a másik egy droghasználókkal foglalkozó intézmény állásfoglalása:

1. Az ártalomcsökkentés a morális/büntetőjogi, illetve a betegségmodell *közegészségügyi alternatívája* a droghasználat és a drogaddikció tekintetében.

2. Az ártalomcsökkentés elismeri az absztinenciát mint végső célt a droghasználók kezelésében, de elfogadja azokat az *alternatívákat*, melyek a droghasználathoz kapcsolódó ártalmakat csökkentik.

LEGALIZÁLÁS

Droghasználó: aktív döntéshozó

Egyéni felelősség

A droghasználó emberi jogai

A droghasználó „mássága”

Kialakulás: társas-társadalmi folyamatok, identitáskeresés, öngyógyítás

Díler: a folyamat résztvevője

Legitim és illegitim szerek közötti határ problematizálása

Illegitim szerek között különbség (például kannabisz)

Együttélés a drogokkal (pszichoaktív szerekkel)

Legalizáció

Prevenció: Just Say Know! (ismeret)

Cél: biztonságosabb használat

PROHIBÍCIÓ

Passzív áldozat

A közösség védelme

A droghasználó beteg és/vagy bűnöző

Betegség, bűnözésmoделlek

Járványügyi megközelítés

Drog: mint fertőző ágens

Díler: megrontó; a drogpolitika célpontja

Nem problematikus a határmeghúzás

Nincs különbség (zéró tolerancia)

Drogmentes társadalom víziója

Prohibíció

Just Say No! (absztinencia)

Absztinencia, prevenció

ÁRTALOMCSÖKKENTÉS

Tiltás kérdésének zárójelbe helyezése

Cél: ártalomcsökkentés, biztonságosabb használat

Használók szerepe („sorstárs modellek”) a szakértők mellett

Vitatott módszerek:

Használó szobák (user room)

Tablettabevizsgálás

Szerhasználó szövetségek (users' union)

Heroin-, kokainfenntartás

Európai uniós modell?

1. táblázat • A „legalizáló”, a „prohibicionista” és az „ártalomcsökkentő” szemlélet leegyszerűsített összehasonlítása

3. Az ártalomcsökkentés „filozófiája” alulról fölfelé, a gyakorlati szakemberek felől indult el, és nem felülről, a politikacsinálók részéről, innen adódik a „felhasználóbarát” megközelítés, valamint az ún. *alacsony küszöbű*, könnyen elérhető programok iránti elkötelezettség.

4. Az *alacsony küszöbű szolgáltatások* preferálása a magas küszöbűek mellett. Az „alacsony küszöb” azt jelenti, hogy a jelentkező kliensekkel szemben nem támasztják az absztinenciavállalás követelményét, a szolgáltatás geográfiai elhelyezkedésében (közel a droghasználó populációkhoz), nyitva tartásában is könnyen hozzáférhető, nem igényel beutalást, ingyenes, és sokszor az anonimitás lehetőségét is biztosítja.

5. A „szenvedélyes” pragmatizmusra épül a moralizáló idealizmus helyett. Ez megmutatkozik a stigmatizációt kerülő fogalomhasználatban is, nem „drogfogyasztásról”, hanem „ártalmas droghasználatról” beszél, nem droghasználó betegekről vagy kliensekről, hanem a szolgáltatás „használoiról” (user, consumer) (Marlatt, 1998).

Ezekhez a megállapításokhoz hasonló a szakmai szervezet – a *Pszichoaktív Szerrel Való Visszaélés Kanadai Központja* (Canadian Centre on Substance Abuse – CCSA) által 1996-ban kiadott állásfoglalás:

1. *Pragmatizmus*: elismeri, hogy a tudatmódosító szerek használata az emberiség történetét végigkísérte, és a használatukkal járó ártalmak csökkentése járhatóbb út, mint a használatuk teljes megszüntetése (akárcsak az illegitim szereké).

2. *Humanisztikus értékek*: a droghasználó döntésének elfogadása, ami nem jelenti azt, hogy az illegitim droghasználatot támogatnánk. A droghasználót ugyanazok a jogok illetik meg (például az egészségügyi kezeléshez, szociális ellátásokhoz való jog), mint a nem használót.

3. *Középpontban az ártalom*: akár egészségügyi, szociális vagy gazdasági ártalomról

van szó, amely az egyén, a közösség és a társadalom szintjén jelentkezhethet, ennek csökkentése kell hogy a nagyobb prioritást kapja. Az ártalomcsökkentés nem mond le a droghasználó kezeléséről, és nem zárja le az absztinenciához vezető utat sem.

4. Figyelembe veszi a drogpolitikai intézkedések *költség-haszon elemzéseit*: a büntetés jóval drágább, mint az ártalomcsökkentés; az ún. alacsony küszöbű szolgáltatások sokkal kevesebb pénzből több droghasználóhoz jutnak el, mint a magas küszöbűek.

5. *A célok hierarchiája*: elsősorban a legártalmasabb droghasználati szokásokat veszi célba (például cél a steril tűhasználat), majd ha ezt elérte, akkor jön a következő, kevésbé ártalmas vagy veszélyes forma (például injekciós használat helyett nem injekciós, addiktívabb drog helyett kevésbé addiktív, illegitim helyett orvosilag ellenőrzött drog – például metadon – használata, és végül az absztinencia).

Ártalomcsökkentés a nemzetközi szinten

Az ártalomcsökkentés fogalma az elmúlt tíz évben a drogpolitika területén talán a legnagyobb karriert futotta be. A nemzetközi szervezetek szóhasználatából kitiltott szó mára bekerült oda – vagy legalábbis bekerültek nézetei és legfőbb módszerei, általában az „*injekciós droghasználók fertőző betegségeit megelőző módszerek*” címszó alatt. (lásd a WHO, az ENSZ² AIDS, illetve kábítószer-ellenes intézményei [UNAIDS, és korábban: UNDCP, jelenleg: UNODC] dokumentumait). A felsorolt szervezetek 2004-ben közös útmutatót jelentettek meg az injekciós droghasználók HIV/AIDS prevenciójával kapcsolatban, amely ártalomcsökkentő gyakorlati programokat mutat be (lásd: www.who.int/

² UNAIDS: az ENSZ AIDS-szel foglalkozó szervezete (Joint UN Programme on HIV/AIDS). Az ENSZ kábítószerkérdéssel foglalkozó szervezete: korábban UNDCP: UN International Drug Control Programme, ill. jelenleg UNODC: UN Office on Drugs and Crime.

hiv/pub/advocacy/en; továbbá: www.who.int/hiv/pub/advocacy/idupolicybriefs/en). Ezt annak ellenére teszik, hogy az amerikai kormány folyamatosan nyomást gyakorol ezekre a szervezetekre (mint a legnagyobb donorország), és megkérdőjelezi például a tűcsereprogramok hatékonyságát. A területen a legkonzervatívabbnak számító ENSZ (2000) egyik bizottsága is ajánlást fogadott el a témával kapcsolatban. A fogalom tartalma – például az injekcióhasználók célhierarchiája vagy a tűcsereprogramokkal kapcsolatos állásfoglalások – ugyancsak megjelent az amerikai kormányintézetek módszertani ajánlásai között (NIH – National Institute of Health, NIDA – National Institute on Drug Abuse, CDC – Center for Disease Control and Prevention) – míg az amerikai kormányzat legfeljebb csak „tűri” (de retorikájában inkább „tiltja”) az ártalomcsökkentő szemléletmódot.

Módszerek: bizonyítékokon alapuló ártalomcsökkentés

Az utóbbi években – az orvostudomány más területeihez hasonlóan – az ártalomcsökkentés vonatkozásában is megjelent a „*bizonyítékokon alapuló*” ártalomcsökkentési módszerek iránti igény. Egy ilyen összeállítás megalkotására vállalkozott *munkatársaival együtt Neil Hunt* (2003). E dokumentumból idézek néhány összegző vizsgálatot, egyben bemutatva az ártalomcsökkentés módszereit is. Meg kell jegyezni: az ártalomcsökkentéssel kapcsolatos fenntartások (pl. a tűcsereprogramok hatására nő az injekcióhasználók száma) nem nyertek megerősítést.

Tűcsereprogramok: steril tűt adnak használt injekciós tűért cserébe; a szolgáltatást más injekciós szereléssel és információs anyaggal, sokszor személyes tanácsadással is összekötik. Fő célja a vérel terjedő vírusfertőzések csökkentése (elsősorban a hepatitisz különféle formái, HIV, tbc). Az 1970-es évek óta működnek (Magyarországon 1994

óta, a *Pszichiátriai Szakmai Kollégium* szakmai protokolljával). Eredményességét ma már nem vitatják. *David R. Gibson, Neil M. Flynn és Daniel Perales* (2001) tanulmányukban negyvenkét vizsgálatot összegeznek, ebből huszonnyolc pozitív eredményeket adott (új fertőzések számának csökkenése), tizennégy kevert (pozitív és negatív), illetve negatív (nem hatott) eredményeket hozott. A tűcsereprogramokkal kapcsolatos ellenvéleményeket – nő a droghasználat, nő az injekciós droghasználat, csökken a terápiát vállalók száma – már a *National Institute of Health* (NIH) 1997-es összefoglaló tanulmánya is cáfolta. A NIH összefoglalása azért is érdekes, mert az ártalomcsökkentést mereven elutasító amerikai kormány egyik intézményéről van szó! Ma úgy látjuk, hogy a módszer eredményes a HIV-fertőzés visszaszorításában, de kevésbé a hepatitisz C fertőzésnél. Vitatott, hogy lehet-e, szabad-e tűcsereprogramokat börtönben működtetni.

Közösség alapú megkereső programok: olyan helyszíneken (bárok, parti helyszínek, utcák) és közösségekben keresik meg az elsősorban „problémás” droghasználókat, ahol azok élnek, sokszor hajdani vagy jelenlegi droghasználó (vagy más, érintett, például prostituált, meleg személy) alkalmazásával. Ekkor lehetőség van a személyes segítő kapcsolat kialakítására, tűcserére, kezelő intézménybe utalásra. Elsősorban a költségmegtakarítást emelik ki ezekkel a programokkal kapcsolatban: egy új-zélandi becslés szerint minden egyes új-zélandi dollár 20 dollárnyi megtakarítást hoz a megelőzőt, egyébként kezelésre szoruló betegségekkel kapcsolatban (The Centre for Harm Reduction, 2002).

Metadonfenntartó kezelés: a 70-es évek elejétől terjedt el az USA-ban (amikor az ártalomcsökkentés fogalma még nem is létezett!), az 1990-es évektől mindegyik európai uniós országban létezik ilyen kezelés

(Magyarországon lényegében 2002 óta van erre a gyakorlatban is lehetőség). A metadon ópiát-agonista szer, amely azonban nem okoz eufóriát, így használója képessé válik arra, hogy „mindennapi” életét élhesse. A módszer haszna, hogy csökken az injekcióhasználat (és a vele járó fertőző betegség transzmisszió), csökken az illegitim szerhasználat, és emiatt a drogbeszerzésére irányuló bűnözés, illetve a „feketepiacca” való kapcsolat; valamint a fenntartó kezeléssel kialakuló segítő kapcsolat alapja lehet egy későbbi, akár absztinenciára orientált kezelésnek is. Bizonyítékokon alapuló eredményessége a *Cochrane-követelményeknek* is eleget tesz (Mattick et al., 2003). A *Pszichiátriai Szakmai Kollégium* megalkotta a kezelés szakmai protokollját Magyarországon is. *Michael Gossop és munkatársai* (2001) angliai vizsgálatai szerint egy font kiadás a programra három font megtakarítást jelent a bűnözéssel és a bűnüldözéssel kapcsolatos költségekben. Vannak országok, ahol a metadon helyett egy másik, parciális agonista szer (buprenorfin) adnak. Javasolják a börtönökben történő alkalmazást is. Vitatott kérdés a *heroinfenntartó kezelés* (ezzel kapcsolatos tapasztalatok Svájcban: Uchtenhagen et al., 1999; és Hollandiában: van den Brink et al., 2002). Utóbbi mellett szóló érv az, hogy néhány súlyos heroinfüggő még a fenntartó metadonkezelésből is „kiesik”, illetve jelentős mértékben használ heroinot a kezelés mellett. Számukra mintegy „utolsó lehetőség” az orvosilag ellenőrzött formában történő heroinfenntartó kezelés, melynek a retenció rátája jó, és csökkenti az illegitim szerhasználatot, valamint a kriminalitást. A WHO nemzetközi szakértői munkacsoportja (ami nem egyezik meg a WHO hivatalos állásfoglalásával!) ezt a kezelési formát elfogadhatónak ítélte (Ali et al., 1999).

A kriminalizáció csökkentése: akár a büntetési tételek csökkentésével, akár bizonyos magatartásformák és drogok (például fogyasztás, saját használatra történő tartás,

illetve a kannabiszfélék) *de facto* dekriminálizálása, vagy pedig a büntetés felváltása terápiával („elterelés”) csökkenti a kriminalizációból fakadó ártalmakat. A kérdés elsősorban politikai, nem pedig szakmai.

Információ, edukáció és kommunikáció: a cél ebben az esetben a biztonságosabb droghasználat – hasonlóan a biztonságosabb szexhez – azoknál a csoportoknál, melyek drogot használnak, és ezen a közeljövőben nem is tudnak vagy nem is akarnak változtatni. A módszerben egyes országokban kiemelt szerepet szánunk a *droghasználók szövetségeinek* (users’ union), amelyeket több EU-országban kormányzati pénzből, illetve az EU-n belül közösségi alapokból is támogatnak. Egyes szövetségek (például a holland LSD nevű szervezet) már nem is ártalomcsökkentésről, hanem a „használatához való jogról” beszél. Fontos látnunk, hogy ezekkel a törekvésekkel egyik EU-tagország sem ért egyet – még ha adott esetben támogat is ilyen szervezeteket.

Használószobák (lásd még injekciós vagy belővő szobák): egészségügyi felügyelet mellett történik a droghasználók által magukkal hozott drogok használata. A *Drogok és Drogaddikció Európai Monitorozási Központja* (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA) összefoglalója szerint – bár több EU-országban vitatják vagy egyenesen tiltják ilyenek létesítését, így Magyarországon is –, tehát a működő szolgáltatások pozitív eredménnyel szolgálnak: az „utcai” (nem biztonságos) és a nem steril tűvel történő injekcióhasználat csökkenése, segítő kapcsolat kialakulása a leginkább peremre szorult droghasználókkal (Hedrich, 2004). A használószobák környezetében nem nő a droghasználat, s a közrend elleni vétségek száma csökken.

Tablettasztesztelés: elsősorban ecstasy tabletták bevizsgálására használt módszer. Ma az „ecstasy tableta” közel sem a „hagyományos”

³ MDMA: metilén-dioxi-metamfetamin

MDMA³ hatóanyag-tartalmú tablettákat jelöli, hanem minden olyan „tablettaszert” anyagot, amit ecstasyként árulnak. Ezek különféle pszichoaktív vegyületeket, valamint más, mérgező anyagokat tartalmazhatnak. A bevizsgálás során tájékoztatják a fogyasztót a tablettá összetételéről, felhívják figyelmét a veszélyforrásokra. A koncerteken, partihelyszíneken végzett tesztelést – az alkalmazott módszerek megbízhatatlansága miatt – általában elvetik, és inkább a laboratóriumokban végzett vizsgálatot javasolják azok a szakértők, akik országokban ez a módszer működik. Ilyenkor a drogambulanciákon lehet a bevizsgálandó anyagot anonim módon leadni (EMCDDA, 2001). Alkalmazását vita kíséri, egyes EU-országokban jogi okok miatt nem is fordul elő, Magyarországon sem. Túl sok adat nem áll rendelkezésre a módszer hatékonyságát illetően.

Az Európai Unió és Magyarország gyakorlata

Az Európai Unió intézményei az ártalomcsökkentés elismerésében úttörő szerepet vállaltak: az Európai Unió 2000-2004 közötti drogstratégiája és akciótérve egyértelműen megfogalmazott ártalomcsökkentő célokat. Sokan éppen itt mutatnak rá az európai (azaz európai uniós) és az amerikai drogpolitika egyre kifejezettebbé váló *divergenciájára*. Míg az Egyesült Államokban folytatódik a „háború a drogok ellen”, addig Európában (pontosabban az Európai Unió tagországai többségében) egyre inkább teret nyernek az ártalomcsökkentő intézkedések, ideértve a kábítószer-használat dekriminalizálását vagy *de facto* legalizálását is. Itt ismét fontos megjegyeznünk, hogy az ártalomcsökkentő drogpolitika híveinek jelentős része utóbbi kérdéseket (a fogyasztás büntetlensége, dekriminalizálása, a használat vagy az előállítás, a terjesztés engedélyezése, legalizálása) nem tekinti az ártalomcsökkentés részének, azokat politikai és nem szakmai kérdésnek tünteti

fel – így a válasz keresését is a politikára hagyja, mentesítve a szakmát a nagy vitákat kiváltó állásfoglalásoktól. Ezért van az, hogy a nemzetközi szervezetek nem szívesen használják a kifejezést (nehogy a drogliberalizáció gyanújába keveredjenek), hanem a korábban emlegetett módon körülírják a fogalmat.

Magyarországon az Országgyűlés által 2000-ben elfogadott *Nemzeti stratégia a kábítószer-probléma visszaszorítására* című határozat tartalmaz ártalomcsökkentő elemeket; az összes „klasszikus” ártalomcsökkentő módszert felsorolja (tűcsere, metadonfenntartó kezelés, megkereső programok, felvilágosítás); kiemelve a droghasználó egészségügyi kezeléshez való alapjogát (ami akkor is érvényes, ha droghasználatát nem képes abbahagyni). Az ártalomcsökkentő módszereket még ma is vita kíséri Magyarországon, noha már a nagyobb vidéki városokban is működnek tűcsereközpontok, és kb. háromszáz kliens vesz részt metadonfenntartó kezelésben (a magyar helyzetről Nyizsnyánszki Anna Eszter [2003] jelentetett meg összefoglalót, valamint a *Gyermek-, Ifjúsági és Sportminisztérium* éves jelentései 2000 óta tartalmaznak a témával foglalkozó fejezeteket).

Ártalomcsökkentés általában

Ma már szó esik *ártalomcsökkentő alkohol-politikáról* (az absztinenciacélú politika helyett például a moderált ivást megcélzó programokról), *nikotinkezelésről* (áttérés a dohányzásról a nikotin más úton történő szervezetbe bevitelére, illetve helyettesítésére), általában a *kockázatos viselkedések ártalomcsökkentő megközelítésű jelfogásáról*: például nagy kockázatú szexuális magatartásokat vagy ilyen magatartást folytató populációkat célzó stratégiák kialakításáról (Marlatt, 1998). Sőt, általánosságban is beszélnek *ártalomcsökkentő pszichoterápiákról* (Tatarsky, 2002); abból a kiindulásból, hogy az *implicit* feltételezett teljes gyógyítás, illetve meg-

gyógyulás az esetek jelentős részében nem valósulhat meg. A legtöbb, amit megtehetünk, hogy az ártalmakat olyan mértékben csökkentjük, hogy az az egyén és a közösség számára még elfogadható legyen, illetve növeljük a programok hozzáférhetőségét (csökkentjük a „küszöböt”), akár azon az áron

is, hogy a programok „maximalista” (teljes gyógyulás) kívánalmait feladjuk.

Kulcsszavak: *ártalomcsökkentés, drogpolitika, társadalompolitika, alkoholpolitika, bizonyítékokon alapuló orvoslás, metadonfenntartó kezelés, tűcsereprogramok, EU*

IRODALOM

- Ali, Robert – Auriacombe, M. – Casas, M. – Cottler, L. – Farrell, M. – Kleiber, D. – Kreuzer, A. – Ogbome, A. – Rehm, J. – Ward, P. (1999): *Report of the External Panel on the Evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts*. World Health Organisation, Geneva
- Abrams, David B. – Lewis, David C. (1998): Foreword. In: Marlatt, G. Alan (ed.): *Harm Reduction. Pragmatic Strategies for Managing High-Risk Behaviors*. The Guilford Press, New York, ix–xiii.
- CCSA (1996) *Harm Reduction: Concepts and Practice: A Policy Discussion Paper, Canadian Centre on Substance Abuse (CCSA) National Working Group on Policy*. <http://www.ccsa.ca/pdf/ccsa-006491-1996.pdf>
- EMCDDA (2001): *On-site Pill-testing Interventions in the European Union*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon
- ENSZ (2000): *Preventing the Transmission of HIV Among Drug Abusers*. A Position Paper of the United Nations System. Annex to the Report of 8th Session of ACC Subcommittee on Drug Control.
- Fridli Judit – Pelle A. – Rác J. (1994): *Drug Policy Before and After the Regime Change. A Study of Criminal Proceedings in Budapest Between 1990 and 1992 in Cases of Drug Abuse and Inducement of Pathological Addiction*. Working Paper No. 4. Central European University, Budapest
- Gibson, David R. – Flynn, N. M. – Perales, D. (2001): Effectiveness of Syringe Exchange Programs in Reducing HIV Risk Behavior and HIV Seroconversion among Injecting Drug Users. *AIDS*. 15, 11, 1329–1341
- Gossop, Michael – Marsden, J. – Stewart, D. (2001): *NTORS After Five Years (The National Treatment Outcome Research Study), Changes in Substance Use, Health and Criminal Behaviour during the Five Years After Intake*. National Addiction Centre, London
- Hedrich, Dagmar (2004): *European Report on Drug Consumption Rooms*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisboa
- Hunt, Neil – Ashton, M. – Lenton, S. – Mitcheson, L. – Nelles, B. – Stimson, G. (2003): *Forward Thinking on Drugs. A Review of the Evidence-Base for Harm Reduction Approaches to Drug Use*. <http://www.forward-thinking-on-drugs.org/review2-print.html>
- Marlatt, G. Alan (ed.) (1998): *Harm Reduction. Pragmatic Strategies for Managing High-Risk Behaviors*. The Guilford Press, New York
- Mattick, Richard P. – Breen, C. – Kimber, J. – Davoli, M. (2003): *Methadone Maintenance Therapy Versus No Opioid Replacement Therapy For Opioid Dependence* (Cochrane Review): In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software.
- Nemzeti stratégia a kábítószer-probléma visszaszorítására. A kormány kábítószer-ellenes stratégiájának koncepcionális alapjai (2000): Ifjúsági és Sportminisztérium
- Newcombe, Russell (1987): High Time for Harm Reduction. *Druglink*. 2, 1, 10–11.
- Newcombe, Russell (1992): The Reduction of Drug Related Harm: A Conceptual Framework for Theory, Practice and Research. In: O'Hare et al. (eds.): *The Reduction of Drug Related Harm*. London Routledge
- Nyírsznyi Anna Eszter (szerk.) (2003): *Ártalomcsökkentés Magyarországon*. Társaság a Szabadságjogokért, Budapest
- Rác József (szerk.) (2002): *Drog és társadalom. Az addikció mintázatai*. Új Mandátum, Budapest, 325.
- Tatarsky, Andrew (ed.) (2002): *Harm Reduction Psychotherapy. A New Treatment for Drug and Alcohol Problems*. Jason Aronson Inc., Norvale, New Jersey
- The Centre for Harm Reduction (2002): *New Zealand Needle and Syringe Exchange Programme Review Final Report*. Wellington: Campbell Aitken.
- Uchtenhagen, Ambros – Dobler-Mikola, A. – Steffen, T. – Gutzwiller, F. – Blattler, R. – Pfeifer, S. (1999): *Prescription of Narcotics for Heroin Addicts: Main Results of Swiss National Cohort Study, Vol 1: Medical Prescription of Narcotics*. Karger, Basel
- UNAIDS (2004): *Report on the Global AIDS Epidemic, 2004. Executive Summary*. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)
- van den Brink, Wim – Vincent, M. – Hendriks, V. M. – Blanken, P. – Huijsman, I. A. – van Ree, J. N. (2002): *Medical Co-Prescription Of Heroin Two Randomized Controlled Trials*. Central Committee On The Treatment Of Heroin Addicts, Utrecht

LEHETSÉGES-E TUDOMÁNYOSAN MEGALAPOZOTT TÁRSADALMI ELŐREJELZÉST KÉSZÍTENI?*

Kristóf Tamás

PhD-hallgató, Budapesti Corvinus Egyetem Jövőkutatás Tanszék
kristoftamas@freemail.hu

Bevezetés

A tanulmány a jövőkutatás aktuális tudományelméleti problémáinak, valamint egyes metodológiai kérdésköreinek vizsgálatán keresztül igyekszik választ találni arra a kérdésre, hogy lehetséges-e, és ha igen, akkor miként lehet tudományos alapon előrejelzést készíteni a társadalomtudományokban. Az előrejelzések klasszikus felfogásától kezdve a korszerű megközelítésekig kritikai elemző jelleggel ismerteti a jövő megismerésének és előrelátásának különböző tudomány-filozófiai kérdésköreit. A metodológiai részben felhívja a figyelmet a tudományos predikciók lehetetlenségére, és bemutatja a módszereket, amelyekkel a bizonytalanság, az instabilitás és a nagyszámú változások kihívásaira reagálva a jövőkutatás képes betölteni eredeti funkcióját, vagyis a jövőről szolgáltatott információkkal segíteni a jelenbeli döntések meghozatalát. A tanulmány az elméletek összemérhetetlenségének (inkommenzurabilitásának) elfogadásával és egy sajátos metodológiai szintézissel talál választ arra a kérdésre, hogy miként lehetséges előrejelzés a társadalomtudományok területén.

* A tanulmány a Magyar Tudományos Akadémia és a Budapesti Corvinus Egyetem keretein belül működő MTA–BCE Komplex Jövőkutatás Kutatócsoport (kutatócsoport-vezető: Nováky Erzsébet, DSc) kutatási programja részeként készült.

Az előrejelezhetőség problémája hosszú ideje szolgál tudományos viták alapjául. Az 1950-es évek végéig a predikciókészítés képessége alapján ítélték meg a tudományelméleteket. Széles körben mégis csak az 1970-es évekre kerekedett felül az elméletek heurisztikai ereje a predikciókészítés képességén. A 90-es évekre a determinisztikus felfogást felváltotta az instabilitás és a bizonytalanság újfajta kezelésmódja, aminek hatására predikciók helyett a minőségileg eltérő jövőalternatívák felépítése, az evolúciós önszerveződés és a kaotikus viselkedés tanulmányozása került a vizsgálatok középpontjába.

Az előrejelzések klasszikus értelmezésének korlátai

A tudományelméleteket eredetileg előrejelzési céllal fogalmazták meg. *A klasszikus tudomány szerint a determinizmus és a szigorú ok-okozati összefüggések a valóság létezési módjai.* A mozgás révén létrejövő újabb és újabb állapotok a kezdeti feltételek és a determinizmus révén egyrészt megismerhetők, másrészt előreláthatók. A megismerés és a predikció korlátai csak szubjektívek, vagyis ismereteinktől és megismerő képességüinktől függenek. Ezt a felfogást tesztítette meg a statikus dinamika, amelyre a reverzibilitás, az egyensúly felé tartó mozgásirány, a stabilitás és az egyensúlyi trajektóriák feltárása a jellemző (Hideg, 1998).

A pozitívista tudományfilozófia tanításai szerint az elméletek végső célja a tudományos predikciók készítése (Friedman, 1982), azonban már a popperi kritika elveti, hogy az elméletek előrejelzésekre szolgáló gépezetek lennének (Popper, 1957). A falszifikációs elmélet rávilágít arra, hogy az elméleteknek korántsem az előrejelzés a fő funkciójuk, hanem a magyarázat. Az előrejelzések pedig – elméleti szempontból – nem valamilyen gyakorlati-technológiai célt szolgálnak, hanem az elméletek ellenőrzését.

A hazai származású Imre Lakatos (1970) a tudományt különböző kutatási programokként fogta fel, amelyekben érvényesek a heurisztikai szabályok. A negatív heurisztikai megközelítések azt jelzik, melyik utakon nem érdemes haladni, míg a pozitív heurisztikai megközelítések a követendő utakról adnak felvilágosítást. Az elméletek heurisztikai ereje attól függ, hogy mennyire állítanak elő új tényeket. Korábban úgy gondolták: azonnal eldönthető, vajon egy új elmélet előre jelez-e új tényeket vagy sem, ám a tényszerű állítások újdonsága gyakran csak hosszú idő után derül ki. A gyakorlat bebizonyította, hogy az előrejelzéseknek újdonság értékű és megerősítő tartalommal egyaránt rendelkezniük kell, és akkor hatékony egy előrejelzési információ, ha hozzávetőlegesen fele-fele arányban tartalmaz ismeretmegerősítést és újdonságot (Nováky, 1997).

A tudományos predikciók készítése nem egyenlő a jövőkutatással. A szaktudományi predikciók révén csupán egy-egy részterület jövője tárható fel. Ezek az ismeretek azonban nem rakhatók össze sem mechanikusan, sem egy adott szaktudomány szempontjai szerint olyan konzisztens egésszé, rendszeré, amely az aktuálisan felmerülő jövőproblémák lehetséges megoldását, jövőjét nyújtaná. A szaktudományok által készített predikciók ezenkívül következményjövők, amelyek önmagukban nem elégségesek a jövő lehetőségeinek feltárására.

A tudományos predikciók – szabatos megfogalmazásban – nagy megbízhatósággal, egy jövőváltozatban készülő előrejelzések, azaz megbízható állítások a dolgok állásáról. A pozitívista társadalomtudomány irányzatának jelentős képviselői, a historicisták, alapvető célja volt a történelmi predikció. Úgy vélték, hogy e cél elérhető, ha feltárják azokat a „ritmusokat”, „mintázatokat”, „törvényeket” vagy „trendeket”, amelyek a történelmi evolúció mélyében rejlenek. A történelmi predikció értelmében vett társadalmi előrejelzés lehetetlenségére Karl Popper (i. m.) a historicizmus falszifikációjával mutatott rá. Belátta, hogy *az indukció módszere és a fizikai mozgástörvények keresése nem járható út a társadalomtudományokban.* A társadalomban és a gazdaságban a trendek vagy tendenciák léte ugyan aligha vitatható, de ezek a trendek nem hasonlítanak Newton tehetetlenségi törvényéhez. *Trendek tehát léteznek, de azok nem törvények.* A trend létezését állító kijelentés egzisztenciális, és nem egyetemes jellegű. Az egyetemes törvény pedig nem állít létezését, éppen ellenkezőleg: bizonyos dolgoknak a lehetetlenségét állítja. Törvényekre építhetünk tudományos predikciókat, de pusztán trendek létezésére már nem. Bármely hossz-szű idő óta létező trend ugyanis rövid időn belül megváltozhat.

A jövő bizonytalansága és az előrejelezhetetlenség problémája

Az eddigiek alapján megállapíthatjuk, hogy a jövőt sohasem ismerhetjük pontosan és teljesen, mivel azt számos komplex és egymással többé-kevésbé kölcsönhatásban álló erő formálja. Meglepetések keletkezhetnek, mert olyan esemény vagy fejlődési irány alakulhat ki, amilyenre nem számítottunk, illetve nem következik be olyan esemény vagy fejlődés, mint amilyenre számítottunk. A mechanikus determináció alkalmazását ezért mindenképpen el kell kerülni.

A történelem minden korszakában megfigyelhető volt a jövő egyéni megálmodására való törekvés.¹ Tőlük jószerivel csupán a bevált előrejelzések maradtak fenn. A nyilvánvalóan domináns szerepet betöltő, be nem vált jóslatokat – akárcsak ma – igyekeztek eltitkolni. A jövő előrejelzése egyénileg csupán korlátozottan lehetséges. Több sikerrel járhatunk, ha az előrejelzés-készítésbe bevonjuk a szakértőket, és mindazokat, akiknek a jövője az előrejelzés tárgyát képezi.

A jövőt senki sem képes pontosan megjósolni. Időről időre az előrejelzések hamisan bizonyulnak, és nem várt dolgok következnek be. Sajnos az előrejelzések éppen akkor hibásak, amikor a legjobban kellene, hogy jók legyenek: a nagyobb változások, eltolódások, fordulópontok előrejelzésekor. Az utóbbi évek tapasztalatai alapján a hasonló korábbi problémák megoldása nem az, hogy ugyanazzal a logikával készítünk még jobb, még kifinomultabb, még matematizáltabb előrejelzéseket, hanem hogy *elfogadjuk a bizonytalanság meglétét, és megpróbáljuk megérteni, valamint kezelni azt.*

A jövőkutatásban a bizonytalanság ontológiai és gnoszeológiai értelmezésben egyaránt megjelenik (Nováky, 1997). Az ontológiai (lételméleti) bizonytalanság azt fejezi ki, hogy van-e és mekkora az esélye valamely folyamat, illetve jelenség létezésének, elhalásának vagy létrejöttének. Ekkor a hangsúly az előrejelzés tárgyával összefüggő bizonytalanságon van. A gnoszeológiai (ismeretelméleti) bizonytalanság az ismeretekkel összefüggő kijelentésekre utal, azaz valamely előrejelzési tárgyra vonatkozó tudás, ismeret bizonytalanságát (határozatlanságát) fejezi ki. Korunkban az ismeretelméleti bizonytalanság nagyon kevésbé mérsékelhető, hiszen a nagyon sokféleképpen alakuló

jövőváltozatok megismerésében erős a bizonytalanság.

Instabil helyzetben a múlt, a jelen és a jövő kapcsolata nem olyan egyértelmű, mint amilyen az a stabil időszakban volt. Az egyértelmű, jól kezelhető, egymásra építhető múlt-jelen-jövő kapcsolatot – amit az okság és a determinizmus jellemzett – *felváltja a természeti és társadalmi rendszerek nem-lineáris, körkörösen okozati, dinamikus és holisztikus jellegéből következő többértelműség* (Nováky, 2001). Ezért a jövő nagyon sokféleképpen alakulhat: várható a már megélt többé-kevésbé változatlan múlt-jelen továbbélése, de új események, folyamatok, kapcsolatok és állapotok létrejöttével is számolnunk kell. Megnövekszik tehát a jelenből kibontható jövő sokszínűsége. A társadalom egyre több tagja, csoportja kíván részt venni a jövő alakításában. Az egyének, bár érthetően segítséget várnak a kedvező jövő felismeréséhez és megvalósításához a tudománytól és a hatalomtól, maguk is részesei akarnak lenni annak, hogy miként változzon a társadalom és a gazdaság. *Megnőtt tehát a jövő építésének, formálásának ún. participatív jellege* (Nováky, 2004). A foresight megközelítések ezért egyre jelentősebb szerepet nyernek a jövőkutatásban.

A foresight gyökerei a klasszikus sci-fi irodalomig nyúlnak vissza. A rendszerszemlélet a társadalomtudományok területén a második világháború után kezdett elterjedni a jövőképalkotás és a stratégiaalkotás térnyerésével. A foresight technikák nagymértékben hozzájárultak a minőségileg eltérő jövőalternatívák kimunkálásához, valamint a klasszikus determinisztikus, ok-okozati felfogások mindenhatóságába vetett hit mérsékléséhez. A foresight megközelítések széles körben az 1990-es évektől váltak különösen népszerűvé és elfogadottá.

A jövőkutatás aktuális problémája, hogy a bizonytalanság és az instabilitás körülményei között lehetséges-e, és ha igen, akkor miként

¹ Az adott kor sajátosságaitól függően sámánoknak, prófétáknak, jósoknak, látókoknak vagy asztrológusoknak nevezték a magukat különleges képességűnek tartó személyeket.

lehet előre jelezni. A kialakult jövőkutatósi módszertan erre nem ad meggyőző választ. A jövőkutatásnak tudomány mivoltából adódóan erre a kérdésre azt kellene válaszolnia, hogy ilyen körülmények között nem lehet előre jelezni, csak esetleg megsejteni a változásokat. Ekkor a jövőkutatásnak le kellene mondania tudomány mivoltáról. Ha viszont az előrejelezhetőséget ilyen körülmények között is lehetségesnek ítéli, akkor le kell mondania a legvalószínűbb jövő feltárásáról, és az előrejelezhetőségnek egy gyengébb, de megvalósítható felfogását kell kidolgoznia, ami a lehetséges jövők széles tartományának feltárása lehet (Hideg, 2001).

Ha a jövőkutatás nem a várható, a legvalószínűbb jövő, hanem a lehetséges jövők feltárására helyezi a hangsúlyt, akkor miként kerülheti el azt a csapdát, hogy végül mindenféle jövő lehetségesnek tartson, és ezáltal általánosan elfogadottá tegye az előrejelzések ellenőrizhetetlenségének elvét? Ha ugyanis mindenféle jövő lehetséges, akkor nincs is szükség előrejelzésre, főként nem tudományos alapú előrejelzésre, csak ötletekre és azok megvalósítására. A valóság azonban továbbra sem vált tetszőlegesen alakíthatóvá, jóllehet érezhetően megerősödött és differenciálódott a jövőformáló erő, és ezért kiszélesedett a jövő lehetőségtartománya. Ebből adódóan a megoldást valójában a lehetséges jövők tartományának előrejelezhetősége és előrejelzése irányában célszerű keresni.

A tudományos predikciók teljesítik a pozitívista tudomány által támasztott követelményeket, még ha azok nem is bizonyulnak megbízhatóknak. A korszerű *forecast* és *foresight* megközelítések azonban a klaszszikus tudományfelfogás szerint kétségkívül több tudományos kritériumnak nem felelnek meg. A korszerű megközelítések tudományos mivoltát éppen ezért célszerű a tudományelmélet legkorszerűbb irányzatai által kijelölt közegben megítélni. A tudományokban jelenleg is zajló paradigmaváltás lehet-

séges irányainak ismeretében azonban kijelenthetjük, hogy *a forecast és a foresight megközelítések éppúgy tudományosak, mint a predikciók készítése.*

Paradigmaváltás a jövőkutatásban

A tudományban megfigyelhető korszakváltás a jövőkutatásra is jelentős hatást gyakorolt. *A tudományos gondolkodás paradigmaváltásának lényege a tudományos gondolkodás átállása a valóság monolitikus megismeréséről a valóság sokoldalú és formájú kognitív interpretációjára* (Hideg, 2002). A folyamat a tudományok különböző, egymással versengő irányzatainak kialakulásában megy végbe, amelyet éles tudományfilozófiai viták is kísérek. A paradigmát abban az értelemezésben használjuk, ami szerint az olyan általánosan elismert tudományos eredmények összessége, amely egy bizonyos időszakban a tudományos kutatók egy közössége számára problémáik és problémamegoldásaik modelljeként szolgál (Kuhn, 1970). A jövőkutatás a tudományok kühni értelmezésében forradalmi tudománynak számít. *A jövőkutatás versengő irányzatai a paradigmaváltás szempontjából a káoszelmélet, az általános evolúciós elmélet és a posztmodern tudományelmélet köré szerveződnek* (Hideg, 1998).

Az utóbbi két évtized egyik jelentős tudományos eredménye a kaotikus viselkedés felfedezése az egyszerű, nemlineáris, determinisztikus rendszerekben (Nováky, 1998). A káoszelmélet a vizsgált rendszert önszerveződőnek tekinti, és a rendszerek időbeni állapotának és a közöttük lévő kapcsolatoknak a leírására törekszik. A kaotikus viselkedés tudományos jelentősége az, hogy megmutatta: pontos előrelátás (predikció) a determinisztikus rendszerekben is lehetetlen. Arra is rámutat, hogy a káosz kapcsolatban áll az irreverzibilitás kérdésével is, sőt, az irreverzibilitás a káosz következménye.

A jövőkutatás – a többi tudományterülethez hasonlóan – sokáig a rend és a rendezettség

vizsgálatára koncentrált, hiszen a jövőkutatók is úgy vélték, hogy a világot elsősorban ez jellemzi. A káoszt és az instabil állapotokat kivételnek (zajnak) tekintette, amelyre nem érvényesek a tudományos megállapítások. Úgy gondolták, hogy a kivételes állapotok rövid életűek, a rendszerek rövid időn belül úgyszólván egyensúlyi állapotba kerülnek, vizsgálatuk ezért elhanyagolható. Ezt a nézőpontot és modellalkotási filozófiát kérdőjelezi meg a káoszelmélet és annak szemléletmódja, megalapozva egy új jövőkutatói modellezési eljárást kidolgozását.

A fenti körülmények miatt a tudományos előrejelzésre talán még nagyobb az igény, mint korábban. A tudományos jövőkutatók azonban gyakran beleütköznek olyan problémákba, amelyek a tudományosság kritériumainak nem teljes körű kielégítésére utalnak, miközben az előrejelzések sokszor a gyakorlati igényeket sem elégítik ki. A jövőkutatók ezért új filozófiai és tudományelméleti kutatások felé fordultak, amelyek *alapján a jövőkutatók elméletének és metodológiájának központi problémájává vált az evolúció*, és benne az ember szerepe, valamint az, hogy az emberi előrelátás (foresight) milyen szerepet töltsön be a különféle folyamatok végbemenetelében és azok jövőjének alakításában (Hideg, 2001).

Az általános evolúciós elmélet megfogalmazza az időben irreverzibilis fejlődés általános értelmezését, amely a valós világ minden evolúciós mozgásának lényege. Az evolúciós mozgást – a fejlődést – izomorfiknak tekinti, vagyis olyan mozgástípusnak, amely a valós világban mindentűt és mindenkor azonos mintázatban, formában megy végbe. Ezenkívül *az általános evolúciós elmélet új tudományos világnézet és paradigma is* (Hideg, 1998).

A posztmodern eszmeáramlatok – noha éles tudományellenességet is megfogalmaznak – több olyan elemet is tartalmaznak, amelyek *segítik a tudományt mint élő valóságot megértését* és mint társadalmi tevé-

kenység művelését, szemléletmódjának és módszertanának továbbfejlődését. A posztmodern eszmeáramlatok közös vonása a humán racionalitások különféle formáinak felismerése és elismerése, valamint a tudomány kultúrán és társadalmon kívül-felül állásának megkérdőjelezése.

A posztmodern eszmeáramlatok alapján a tudomány a társadalomba, kultúrába beágyazottan működő, állandóan változó, fejlődő rendszer (Hideg, 2002). Ebben az élő tudományban szükségszerűek a versengő paradigmák, a vizsgálandó problémák körének változása, valamint azok eltérő megközelítési és vizsgálati módjai. Ebből következően túlzottan leegyszerűsített és a tudományos fundamentalizmusnak táptalajt adó az a felfogás, hogy csak egy tudományos igazság van, és csak a hamisság lehet többféle. A tudomány élő rendszerében többféle igazság is létezhet, amelyek különböző mértékben képesek a valóság leírására, bemutatására és értelmezésére. A különböző elméletek, ismeretrendszerek nemcsak falszifikálhatók, hanem összemérhetetlenek (inkommenszürábilisak) is, mert a valóság is rendkívül összetett és sokarcú. Éppen ezek a tulajdonságok teszik a tudományt társadalmilag hasznos és fejlődő rendszerrel. Az interdiszciplináris tudományok – köztük a jövőkutatók – különösen fogékonyak a posztmodern tanításokra.

A jövőkutatók aktuális metodológiai kérdései

A jövőkutatók interdiszciplináris tudományként többnyire komplex rendszerek előrejelzésével foglalkoznak. A lassan évszázados múltra visszatekintő prognosztikai technikákat nem számítva a jövőkutatók módszertanának kialakulása a napjainkban is tartó közgazdaságtani imperializmus korában ment végbe. A társadalomtudományokat „leigázó” folyamat térhódításával összhangban a jövőkutatókban is domináns szerepet

játszanak a gazdasági jellegű előrejelzések, mintegy elfogadva, hogy a közgazdaságtan a társadalomtudományok univerzális nyelvzetévé vált.

A gyakorlat azonban azt igazolta, hogy igazán komplex jelenségek vizsgálatára és előrejelzésére elégtelennek bizonyulnak a közgazdasági elméletek és modellek. Komplex jelenségek jövőjét érintő döntések meghozatalánál számos tényezőt kell mérlegelni, ezért a jövőbeni fejlődés megítélése is többféle összetevő jövőbeni alakulásának vizsgálatát igényli. E sokféleség megjelenik egyrészt abban, hogy események, folyamatok, állapotok és a közöttük lévő kölcsönhatások, másrészt műszaki, gazdasági, ökológiai, társadalmi, politikai és tudati tényezők is az elemzés és az előrejelzés tárgyává válnak (Gáspár – Nováky, 2002).

Az előrejelzések tárgyát jellemző sokszínűség az alkalmazott módszerek változatosságát implikálja. A komplex jövőkutatásban ezért a formalizált matematikai és a verbális megközelítéseket egymással összhangban használják. Több próbálkozás is született a metodológiai szintézisre, ám itt figyelembe kell venni, hogy a szintézis előrejelzésifeladatfüggő, ezért általános, minden körülmények között alkalmazható receptkönyv – más intellektuális tudományokhoz hasonlóan – a jövőkutatásban sem készíthető az előrejelzések kidolgozására vonatkozóan.

Formalizált matematikai alapú metodológiai megközelítés a jövőkutatásban

Hosszú éveken, évtizedeken át a jövőkutatásban domináns szerepet töltöttek be a matematikai-statisztikai előrejelzési módszerek, modellek. Ehhez Magyarországon az is hozzájárult, hogy az 1980-as évekig kizárólag a jövőkutatás prognosztikai irányvonalát ismerték el tudománynak, az intellektuális jövőképpalkotással, forgatókönyvírással és intuitív megítélésekkel foglalkozó futuro-

lógiát burzsoá kezdeményezésnek tartották. A matematikai modellezés túlsúlya éppen azokat a feltételezéseket, kvalitatív ismereteket és szakértői véleményeket szorította ki az előrejelzés-készítésből, amelyek elengedhetetlenek a minőségileg eltérő jövőalternatívák feltáráshoz. Más tudományterületekhez hasonlóan ezért a jövőkutatásban is a matematika eszköztárával történt a jelenségek és a problémák átalakítása számokká és különböző szimbólumokká.

A matematikai modellek azonban – bármennyire is korrektek a jelenségek leírásában – önmagukban nem képesek kifejezni a valóság sokoldalúságából fakadó bonyolultságot. A valóság különböző oldalainak megismerése és a megismerés teoretikus útjából fakadó bizonytalanság mérséklése ezért elképzelhetetlen a korszerű matematikai technikák mellett verbális-heurisztikus modellek nélkül. A matematikai egyenletek ugyanis a valós világ jelenségeinek csupán egy idealizált képét tükrözik vissza.

Az instabilitás metodológiai kihívásai

Az 1990-es évektől megváltoztak az előrejelzések kidolgozásának körülményei és feltételei (Nováky, 1998). A jövőkutatás új helyzet elé került: a társadalomban, a politikai és a gazdasági élet mind több területén, a szociális szférában és az ökológiában egyre kevésbé jellemző a korábbiakban oly széles körben érvényesült stabilitás. *Mind több területen érhető ugyanakkor tetten a változékonyság, az instabilitás és a nem-egyensúlyi helyzet.* Ez szükségszerűen összefüggésben van a társadalmi-gazdasági rendszer átmeneti jellegével és mind komplexebbé válásával, az instabil periódusok időtartamának meghosszabbodásával (legalábbis változékonyságával) és azzal, hogy mind gyakrabban következnek be nem várt változások.

Számos gyakorlati tapasztalat igazolta, hogy *a bizonytalanság egyik leghatékonyabb keze-*

lési módja a jövő „felépítése” és előre elpróbálása. Szakítva a jövő teljes egészében történő megismerhetőségének, mérhetőségének és előrejelezhetőségének illúziójával, a jövő felépítésére kidolgozott módszerek (amelyek legtipikusabb képviselője a scenárió módszer) a jövőt eltérő irányokba alakító befolyásoló tényezők és kulcs hajtóerők hatásbizonytalanság vizsgálatából adódó ún. scenáriólogikára építve készítenek alternatív forgatókönyveket (Kristóf, 2002).

Instabil viszonyok között a jövő rendkívül sokféleképpen alakulhat, és a minőségileg eltérő jövőváltozatok kialakulásának hiútelenn megdő az esélye (Nováky, 2001). Ez a sokszíniően alakuló jövőlehetőség nemcsak azt fejezi ki, hogy instabilitás esetén megnövekszik a jövő bizonytalansága, hanem azt is, hogy megnövekszik a lehetőség arra, hogy a múlttól lényegesen eltérő jövőket vázoljunk fel és valósítsunk meg.

Legfrissebb kutatásaink szerint instabil, nem-egyensúlyi rendszerek és folyamatok előrejelzésére a káoszelmélet, az evolúciós elmélet és a mesterséges intelligencia módszertani eszköztára alkalmazható eredményesen, kiegészítve a scenárióépítéssel és bizonyos participatív jövőkutatósi eljárásokkal.

Egy lehetséges metodológiai szintézis

Az utóbbi években számos próbálkozás született a kvalitatív és kvantitatív információk integrálására az előrejelzésekben. Mindkét megközelítés rendelkezik előnyökkel. A minőségi jellegű scenáriók/jövőalternatívák tartalmi gazdagságát nem korlátozzák a kvantitatív módszerek. Olyan összefüggéseket és tendenciákat képesek feltárni, amelyekhez nincs, vagy csupán kevés számszerű adat áll rendelkezésre; lehetővé teszik a fordulópontok és a szintáltörések feltárását; könnyebben kezelik a társadalmi és egyéni motivációkat, értékeket és magatartásokat; építenek az előrejelzésben részt vevők elképzeléseire. A

kvantitatív jellegű jövőváltozatokat – amennyiben megfelelően építik fel őket – pontosság, precizitás és konzisztencia jellemzi, ami a matematikai megalapozottságból adódik. A modellek feltételei explicitek, ezáltal nyitottak a kritikai vizsgálatokra. A következtetések visszavezethetők a feltételezésekre, és a feltételek változásaiból eredő hatásokra, amelyek rámutatnak a legfontosabb bizonytalanságokra. A növekvő komplexitások és az alkalmazott elemző/előrejelző eljárások között megfigyelhető rés mérséklése érdekében feltétlenül szükséges a kvantitatív, a kvalitatív elemzések, valamint maguknak az elemzőknek/előrejelzőknek integrálása az előrejelzés készítés folyamatának már a legelején.

A társadalmi-gazdasági problémák magas szintű komplexitása miatt a jövőben várhatóan egyre nagyobb súlyuk lesz a számítógépes szimulációknak a teorémákkal szemben. Ahhoz azonban, hogy a szimulációs módszerek magasszintű alkalmazása elterjedjen a társadalomtudományok területén, el kell fogadtatni, hogy az indukzív és a deduktív módszerekkel szemben a tudomány művelésének harmadik útja a *szimulációs kísérletezés* (Axelrod, 1997). Robert Axelrod a társadalomtudományokban alkalmazott szimulációs módszerek jelenét és jövőjét vizsgálta. Gondolatai közül hármat emelünk ki:

- A szimulációs modellek publikálása során nem elegendő az eredmények és a modell ismertetése. Az internet és CD-k segítségével lehetőséget kell biztosítani arra, hogy minden érdeklődő személyesen végrehajthassa a kísérleteket, jóllehet helykorlátok miatt nincs lehetőség a forráskód publikálására.
- Fontos, hogy az e területen tevékenykedő szakemberek a korábban publikált szimulációkat újrafuttassák. Erre azért van szükség, mert a numerikus módszerek sokszor nem bizonyító erejűek. Hogy a hibákat és az igazi kihívásokat megtalál-

juk, sokszor szükséges mások kutatásait a legelső lépéstől kezdve felépíteni.

- A szimulációs módszertan elfogadtatásához arra is szükség van, hogy az előzőek nyomán megalkadjon a társadalomtudósok olyan társasága, amely szimulációs módszerek segítségével végzi kutatásait.

A matematikai-statisztikai módszerek csupán kevéssé összetett, folytatódó jelenségek rövid távú előrejelzésére alkalmasak. Azt mondhatjuk: a predikciók, prognózisok és más hagyományos eljárásokkal készített előrejelzések a szintézis fő elemét képviselő scenáriók hajtóerőiként egyes trendjellegű tényezők részletesebb megértését szolgálják. Ezáltal értékes információkat biztosítanak a folytonos befolyásoló tényezőkről, valamint segítenek az alternatívák vizsgálatában.

Hipotetikusan állíthatjuk, hogy magas szintű komplexitások kezeléséhez elengedhetetlenül szükséges az emberi agy közreműködése. A jövőt alakító módszerek mellett ezért ígéretesnek tűnik az emberi agy analógiájára épülő neurális hálók alkalmazása különböző előrejelzési célokra. A neurális hálók a mesterséges intelligencia modellek és az evolúciós modellek családjába tartoznak. Nemlineáris és nem függvényyszerű összefüggések leképezésére, szimulációjára, mintafelismerésre és előrejelzésre egyaránt alkalmasak. Képesek a részben hibás, hiányos és pontatlan adatokat is feldolgozni, valamint lehetővé teszik a minőségi adatok bevonását a modellezésbe. A neurális hálók és a scenáriómódszer

együttesen megoldhatják a kvalitatív és kvantitatív információk integrálását az előrejelzésekben. Ezáltal azt mondhatjuk, hogy a foresight és a forecast megközelítések ötvözése jelentheti a választ a tanulmány címében feltett kérdésre.

A jövőkutatási elmélet és gyakorlat egyik központi kérdése: mennyire jó az előrejelzés abban az értelemben, hogy mennyire tükrözi már a jelenben a jövőbeni valóságot, és mennyire szolgálhat a jövőt nagymértékben meghatározható döntések, cselekvési programok alapjául. Ez vonatkozik a foresight típusú előrejelzésekre is. Egy előrejelzés akkor megbízható, ha olyan minőségű belső tartalommal rendelkezik, amely lehetővé teszi a döntések optimális megalapozását, s következtetéseiben, hatásaiban a mindenkori környezeti feltételrendszerben a legjobban szolgálja a fejlődést vagy hátrítja el a veszélyeket, s bekövetkezési valószínűsége nagy (Nováky, 1997).

Az előrejelzések megbízhatósága – noha önmagában nem fejezi ki azt, hogy az előrejelzések tudományosak is egyben – kétségkívül rávilágít az előrejelzések „jóságára”. Végző soron azt mondhatjuk, hogy akkor vannak jó előrejelzéseink, ha azok hozzájárulnak ahhoz, hogy minél több jövőbeni szempontot figyelembe vevő döntéseket tudunk hozni.

Kulcsszavak: *jövőkutatás, előrejelzés, előrejelezhetőség, predikció, tudományelmélet, metodológia*

IRODALOM

- Axelrod, Robert (1997): Advancing the Art of Simulation in the Social Sciences. In: Conte, Rosaria – Hegselmann, R. – Tema, P. (eds.): *Simulating Social Phenomena*. Berlin Springer, Berlin, 21–40.
- Friedman, Milton (1982): The Methodology of Positive Economics. In: Friedman, Milton (ed.): *Essays in Positive Economics*. The University of Chicago Press, Chicago, 3–43.
- Gáspár Tamás – Nováky Erzsébet (2002): Dilemmas

- for Renewal of Futures Methodology. *Futures*. **34**, 365–379.
- Hideg Éva (1998): Paradigmaváltás, hazai gazdasági előrejelzés. In: Bélyác Iván – Berend Iván (szerk.): *Az ezredforduló utáni magyar gazdaság*, II. kötet. Janus Pannonius Egyetemi Kiadó, Pécs, 263–291.
- Hideg Éva (2001): Általános evolúciós elmélet és evolúciós modellezés. In: Hideg Éva (szerk.): *Evolúciós modellek a jövőkutatásban*. AULA, Bp., 34–63.
- Hideg Éva (2002): Implications of two New Paradigms

- for Futures Studies. *Futures*. **34**, 283–294.
- Kristóf Tamás (2002): A szcenárió módszer a stratégiaalkotásban I. rész. *Vezetéstudomány*. **33**, 9, 17–27.
- Kuhn, Thomas (1970): *The Structure of Scientific Revolutions*. The University of Chicago Press, Chicago
- Lakatos, Imre (1970): Falsification and the Methodology of Scientific Research Programmes. In: Lakatos, Imre – Musgrave, Alan (eds.): *Criticism and the Growth of Knowledge*. Cambridge University Press, Cambridge, 91–196.
- Nováky Erzsébet (szerk.) (1997): *Jövőkutatás*. AULA, Budapest
- Nováky Erzsébet (1998): A káoszelmélet és a jövőkutatás változása. *Jövőelméletek 3*. BKÁE Jövőkutatási Kutatóközpont, Budapest
- Nováky Erzsébet (2001): A kutatás filozófiája és metodológiája. In: Nováky Erzsébet (szerk.): *Magyarország holnap után*. BKÁE Jövőkutatási Kutatóközpont, Budapest, 7–18.
- Nováky Erzsébet (2004): Participative Futures Studies. In: Nováky Erzsébet – Fridrik Sz. – Szél B. (eds): *Action for the Future, Papers of Budapest Futures Course 2003*. FSC BUESPA, Budapest, 64–75.
- Popper, Karl (1957): *The Poverty of Historicism*. Routledge and Kegan Paul, London



Tudós fórum

ÁLLÁSFOGLALÁS A GÉNMODOSÍTOTT, A HAGYOMÁNYOS ÉS A BIOTERMESZTETT NÖVÉNYEK ADOTT TÉRSÉGBEN EGYÜTT FO- LYTATOTT TERMESZTÉSÉNEK KÉRDÉSÉBEN

Az év elején dr. Németh Imre földművelésügyi és vidékfejlesztési miniszter azzal a kéréssel fordult az MTA elnökéhez, hogy az Akadémia hozzon tudományosan megalapozott állásfoglalást a génmódosított, a hagyományos, valamint a biotermékek adott térségben együtt történő termesztéséről. Az állásfoglalás kialakítására Elnök úr bizottságot hozott létre. Az *ad hoc* bizottság az alábbi álláspontot alakította ki.

*

A géntechnológiai úton előállított/nemesített növények (GM növények) egyre nagyobb területen kerülnek köztermesztésbe szerte a világon. Tavaly már több mint 81 millió hektáron termesztettek ilyen növényeket, nem említve a kísérleti parcellákon termesztetteket (www.isaaa.org). A GM növények 90 %-át négy növényfaj, a gyapot, a kukorica, a repce és szója adja.

A kereskedelmi célra történő termesztés elsősorban az észak-amerikai kontinensre, valamint néhány nagy, gyorsan fejlődő országra koncentrálódik. Ezek az országok Kína, India, Brazília, Argentína és a Dél-afrikai Köztársaság. A GM növények kereskedelmi célú termesztése néhány európai országban is megindult immáron, így az EU-tagországok

közül Spanyolországot említhetjük, ahol a kukorica vetésterületének mintegy 12 %-án termesztettek BT-toxingént hordozó, rovarellenálló hibrideket. Hatéves kísérleti adatok alapján megállapítható volt, hogy a GM és a nem GM kukorica keveredése csupán 0,9 %-os volt akkor, ha a kétféle növényt közvetlenül egymás mellett termesztették. Ezt a keveredési szintet a GM kukoricatáblától 12,6 méterre levő, nem-GM növényekben tapasztalták; nagyobb távolságban már egyáltalán nem jelentkezett a GM növényekről átszállt pollenből származó keveredés. Franciaországban és Spanyolországban végzett kísérletek alapján húsz méter izolációs távolság is elegendő a GM és a nem-GM állományok között. Ez még akkor is igaz volt, ha az uralkodó szél a GM-állomány felől fúj. Ki kell emelnünk azt is, hogy a kereskedelmi célú termesztésbe kerülő GM növények szigorú élelmiszer- és környezetbiztonsági ellenőrzésen mennek, mentek át. Ezt nemzeti és nemzetközi szabályozók egyaránt előírják.

A GM növények biztonságos termesztésekor szem előtt kell tartani az adott növény szaporodásbiológiai jellemzőit. Ha ügyelünk erre, akkor a GM növények más technológiákkal (biotermesztés, hagyományos nö-

vénytermesztés) is harmóniába hozhatók. Ismeretes, hogy a növények különböző módon termékenyülnek meg: egyesek a szél útján porozódnak be, mások rovarok, esetleg egyéb élőlények segítségével termékenyülnek meg, ismét mások öntermékenyülők (autogámia). A megtermékenyülés módját egyéb tényezők is befolyásolják, a növény egyedi morfológiai vagy élettani tulajdonságaitól függően. Példaként említjük a szóját, mely önbeporzódó, s maga a beporzás is egy zárt burokbán történik, tehát a pollen-„elsodródás” veszélye ilyenkor tényleg elhanyagolható. E sajátosság miatt a szójavetőmag termesztéséhez nem is írnak elő izolációs távolságot. Fontos azt is tudni, hogy az egyes növények hímivarsejtje, a pollen, milyen életképességű, illetve milyen egyéb tulajdonságai vannak. E tényezők ugyanis erősen befolyásolják az egyes gének átvitelének esélyeit. A burgonyapollen például nehéz, tehát a virágból nem kerül messze, mert a súlya lehúzza. Vannak könnyebben szálló pollenek, melyek nagy távolságot tehetnek meg a szél segítségével; ilyenek például a pázsitfűfélék pollenjei. (Traynor, 2002, 1–142.) Nagy különbségek lehetnek továbbá az egyes növényfajok pollenjeinek életképessége tekintetében is: a különösen érzékeny pollenek csupán néhány percig maradnak életképesek, az ellenállóban azonban napokon át életben maradnak. A vetőmagtermesztés szigorú szabályai mindezt régóta figyelembe veszik, mert csak ily módon lehet fajtaazonos vetőmagot előállítani. Minden egyes növényfaj esetében tehát megállapítják az izolációs távolságot. A kukorica nagymennyiségű pollent termel, és az néhány tíz méterre terjedhet. (Hibridkukorica előállításakor – ha nem hímsteril vonallal dolgoznak – általában a porzó szülői vonalat tartalmazó sor után négy termővirágzatú sort ültetnek, illetve ilyen elrendezésben végzik a címerezést.) A kukoricapollen 0,3 m/sec sebességgel mozog a talaj felé, így a virágpór-

tömeg mintegy 50 %-a a forrástól számított 3,77 méter távolságon belül földet ér. Ebből adódik, hogy a keresztbeporzás esélye 12–15 méter távolságban már 1 % alá csökken. Pollencsapdákkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a pollenforrástól 60 méterre felállított csapda a megtemelt virágpormindössze 1 %-át fogta be. A genetikai izolációs távolság a hibrid vetőmag előállítására az Egyesült Államokban 660 láb, mintegy 220 méter, ami jól mutatja, hogy a tiszta hibrid vetőmag előállításánál az izolációs távolság több mint háromszorosa az említett mérési adatnak. Az EU-szabvány szerint ez a kukorica estében az F1 előállításnál 200 méter, míg alapanyagelőállításnál 400 méter, melynek betartatása követendő. A kukoricapollen általában 10-30 percig marad életképes természetes viszonyok között. (Frankel, 1977, 1–281.)

A GM növények szaporodási tulajdonságaikban nem különböznek az eredeti szülői vonaltól, ezért ahhoz, hogy az „idegen” gén elsodródását és a más termesztéstechnológiával termesztett növényekkel való keveredést megakadályozhassuk, a vetőmag-előállításnál alkalmazott izolációs távolságokat javasolt betartani. Így tartható lenne az EU országokban szigorú szabályként meghatározott 0,9 % keveredési arány. A GM és nem GM növények együttes termesztésénél, ahogy a GM-szervezetek jogi szabályozásában is megfogalmazódott, minden egyes eseményt, növény-gén kapcsolatot egyedileg kell elbírálni, ugyanúgy, mint a vetőmag-előállítási technológiák esetében láttuk. Amennyiben az előírt genetikai védőszávot betartjuk, akkor az EU rendeleteinek értelmében biztosítani tudjuk a keveredésmentességet, és nem kell az igen költséges nyomon követési eljárásokat rendszeresen elvégezni.

Tudomásunk szerint mindeztől eddig egyetlen olyan GM növényt se állítottak elő, illetve nem hoztak forgalomba, amelyeknek megváltoztatták volna a szaporodásbiológiai tulajdonságait. Az is közismert, hogy a GM-

szervezetek életképessége (*fitness*) elmarad a vad típusú szervezetekétől.

Tudomásunk van arról, hogy intenzív fejlesztő munka folyik annak érdekében, hogy molekuláris biológiai módszerek segítségével az idegen gén sodoródását, illegális megnyilvánulását genetikai úton lehessen korlátozni. E technika, amelyet a „genetikai használat korlátozásának technológiája” (Genetic Use Restriction Technologies – GURTs) néven ismernek, még csak kísérleti stádiumban van. E technológia sikeres kidolgozása, alkalmazása, valamint elfogadása teljes mértékben képes lesz a génel sodródást megakadályozni. Ez a módszer annak is elejét veszi majd, hogy idegen gének kerüljenek át GM növényekből a természetes flórában jelen lévő vad fajokba.

Összegezve: megállapíthatjuk, hogy a precíziós növénynemesítéssel előállított, és napjainkban termesztésbe került, vagy a közeljövőben termesztésre kerülő növények szaporodásbiológiai tulajdonságaikban nem különböznek az eredeti nem GM szülői vonalaktól. Így a kétféle növény együttes termesztésekor a hagyományos vetőmag-elő-

állítás során alkalmazott genetikai védősávokat célszerű követni annak érdekében, hogy megakadályozzuk a GM és nem GM növények keveredését.

Nem tudományos, hanem gazdasági kérdés azonban az, hogy a koegzisztencia megvalósítása érdekében meg kell határozni a GM-jelleg kvalitatív és/vagy kvantitatív monitorozásának eljárását és a költségviselés alapelveit. Az innovációs láncban az analízis költségei azt terheljék, aki a GM-jellegből adódó előnyöket élvezzi, és azt mindenképpen meg kell akadályozni, hogy a nagyobb költségek miatt elveszítsük a magyar növénytermesztés nemzetközi versenyképességét.

2005. március 10.

A Bizottság nevében

Balázs Ervin

az MTA rendes tagja, a bizottság elnöke

A Bizottság tagjai: *Bedő Zoltán*, az MTA levelező tagja; *Dudits Dénes*, az MTA rendes tagja; *Fésti László*, az MTA doktora; *Nagy János*, az MTA doktora; *Salgó András*, az MTA doktora; *Schmidt János*, az MTA levelező tagja

IRODALOM

Traynor, Patricia L. – Frederick, R. J. – Koch, M. (2002): *Biosafety and Risk Assessment in Agricultural Biotechnology*. MSU, East Lansing, USA, 1–142.

Frankel, R. – Galun, E. – Galun, E. (1977): *Pollination Mechanisms, Reproduction and Plant Breeding. Theoretical and Applied Genetics 2*. Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1–281.

A jövő tudósai

BEVEZETŐ

Tisztelt Olvasó!

A kutatók utánpótlásával – fiatal tudósokkal foglalkozó melléklet tizenkettedik számában *Godó Ferenc* a Korányi Frigyes Szakkollégiumról, *Drescher Attila* a Márton Áron Szakkollégiumról, *Vandlik Ariadné Abigél* pedig a Szent Ignác Szakkollégiumról számol be.

Kérjük, ha a tehetséggondozással, a kutatói utánpótlással vagy az ifjú kutatókkal kapcsolatos témában bármilyen közérdeklődésre számot tartó mondanója lenne, keresse meg a melléklet szerkesztőjét, Csemely Pétert a csemely@puskin.sote.hu e-mail címen.

Csemely Péter
az MTA doktora

(Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani Intézet)
csemely@puskin.sote.hu

GONDOLATOK A KORÁNYI FRIGYES SZAKKOLLÉGIUMRÓL

Érdekes dolog beszélgetni régi szakkollégistákkal. Ahogy a „lényeg” szóba kerül, nagyobb levegőt vesznek a mondat elején. Tudod, akkor azért más volt... Ma már történelem, hogy a szakkollégiumok mint a szabadság kis szigetei, egy rövid pillanatra szerepet kaptak a hazai rendszerváltás előkészítésében. A szabadság, ami mindig is igen lényeges volt számukra, természetesen relatív volt, de volt – kiterjedt a szakmai témák és előadók, oktatók kiválasztására, a belső működés mechanizmusaira és légkörére, s a külső kapcsolatok egy jelentős részére is. Messze vezetne annak részletes taglalása, miért is juttatta ez a relatív szabadság a szakkollégiumokat jelentős szerephez. Az bizonyos, hogy fontos volt a példa, ami követésre sarkallt, s ami egyidejűleg barométerszerűen jelezte, hogy „meddig lehet elmenni”. Ezt próbálgatni az idő tájt komoly civil kurázsit igényelt. Fontos volt a közeg, amely fórumot jelentett máshol el nem mondható gondola-

toknak, és fontos volt az is, hogy a „hatalom” tartott az egyetemistáktól, így túlreagálta és növelte akcióik jelentőségét. Talán a legfontosabb mégis az volt, hogy a szakkollégisták képesek voltak megalkotni magukban a megteremteni kívánt jövő képét.

Gondolkodtunk, vitatkoztunk, pedig az akkoriban „nem volt szokás”. Mindenkinek ez volt az élete. Unikumnak lenni jó dolog. A tét feldobja az embert. Ha a környezet szinte minden eleme egy buta, alamuzsi logika alapján épül fel, ha nulláról kell végiggondolni mindent, az pallérozza az elmét. Szakkollégistának lenni kellemes és jó dolog volt. A „sajátjai” között meghúzódó szakkollégista kibújhatott odújából találkozni a majdnem sajátjai közé, de tudtuk: odún kívüli élet nyilvánvalóan nincs. Odúközi azonban van.

Vannak közös történeteink. Anekdoták, amik nemzedékről nemzedékre szállnak. Ha nem lettünk volna éppen ott, amikor megestek, még el is hinnénk. De így is örömmel hallgatjuk, sőt továbbadjuk őket, mert tudjuk, hogy annak idején mi is így, ezért, ettől lettünk szakkollégisták. Ezek a mítoszok formázták meg azt a képlekeny masszát, amit

a szakkollégium a fejünkben jelentett: e sztorik főszereplői lettek a viszonyítási pontként működő hőseink, ezekből tanultuk meg, hogy miként gondolkodik, cselekszik egy szakkollégista, mik a témái, milyen az időbeosztása, hová jár egyetem után és helyett, milyen szavakat használ és miket nem. És persze arra vágytunk, hogy mi is bevonuljunk a legendák világába, így maradjunk a narratív közösségi identitás részei.

Értékelni a jelen nagy összefüggéseit és ezekből felvázolni a kikerülhetetlen vagy szükséges jövőt, olyan volt egy szakkollégistának, mint tigrisnek a vadászat. A bőre kifényesedik, a szeme csillog, mozgása felgyorsul és határozottabb lesz. A szakkollégium társalgóinál és szobáinál izgalmasabb hely nem kellett a légvárépítéshez. Értelmiség, demokrácia, hatékonyság, rászorultak, percepciók, narratívák... Kilépett az ember ott-honról, és belépett a Szakkollégiumba, értik mit mond, figyelnek is rá, hiszen logikája, példái nem koptak a napi alkalmazástól: kölcsönös elégedettséggel tombolhatott az intellektuális exhibicionizmus.

A kívülállók gyakran nem értették, hogy a szakkollégisták vitái, veszekedései, csatái miért olyan vehemensek. És ha ilyenek, miért mennek bele újra és újra? Mert tétjük volt. Mert túlléptek a szokvány-hőbörgős köldöknézéseken, mert minden vita mögött ott tomyosult az ország, a társadalom, az egészségügy és végül a világ minden problémájának súlya, és ott húzódott a megoldásokban való részvétel evidenciája. Nagy szavak, tartalommal. A viták nem a szakkollégisták problémáiból indultak, és nem arról szóltak. Lehetőséget és felelősséget kaptunk, hogy megtanuljunk gondolkodni, és ha kell, dönteni a rajtunk túlmutató kérdésekben is. Megtanultuk, hogy a dolgok akkor is tétre mennek, ha nem saját pénzünkkel és nem egyedül szállunk be a lutriba.

Összefoglalva, a szakkollégiumnak minden más általam ismert közösségnél/

intézménynél nagyobb esélye volt arra, hogy ezeket a feladatokat, kihívásokat az ideálshoz mind közelebbi hatékonysággal megvalósítsa, s ezzel önmagában is társadalmi jelentőségű tettet hajtson végre. A szakkollégiumban az egyetemen meg nem valósítható nevelési/önnevelési folyamat ment végbe: a szakkollégium olyan közéleti kísérleti tereppé vált, ahol az egyes emberek kipróbálhatták s megtalálhatták magukat, felmérhették képességeiket és lehetőségeiket, tisztázhatták értékeiket, körülhatárolhatták vállalni kívánt társadalmi szerepüket.

A VII. kerület Hársfa utca 59/b szám alatt található egy igen gazdag múlttal rendelkező épület. 1924-től egyházi kezelésben álló kollégium volt, majd a háború után a „fényes szelek” nemzedéke tanulhatott e falak között. Számos híres politikust, tudóst és kiváló művészt adott a ház (régi nevén Diákok Háza) az országnak. 1985-ben, pontosan húsz évvel ezelőtt hallgatói kezdeményezésre a Semmelweis Orvostudományi Egyetem itt hozta létre a magyar egészségügyi felsőoktatás első szakkollégiumát.

Húsz év kemény munkájával olyan álmot valósítottunk meg, amelyre kevesen voltak képesek. Olyan szakkollégiumot hoztunk létre, mely biztosította, hogy az ott lakó hallgatók szakmailag jól képzett, társadalmi kérdésekben stabil kiindulópontokkal, tudatos értékválasztással rendelkező, a demokratikus játékszabályokban jártos értelmiségivé válhassanak tanulmányaik végzetével. Ezzel a szakkollégium önmagában véve is társadalmi méretű tettet hajtott végre. A szakkollégium olyan embereket bocsát útra, akik meghatározói a jelen és a jövő egészségügyének, szakmai és tudományos életének.

Szakmai munkánk a tanítani – együtt tanulni alapelvre épül. Ennek bázisát a szakmai kurzusrendszer képezi, és ez egyben szakmai munkánk egyik legfontosabb fokmérője. A kurzusok célja speciális tehetséggondozó

oktatási formák meghonosítása, mely a szakkollégisták szakmai képzését korunk elvárásainak megfelelően széles alapokon kívánja biztosítani. A kurzusok megszervezése során törekszünk arra, hogy a szakkollégisták több lehetőség közül választhassák ki azokat az előadásokat, amelyek a felkészültségüknek és érdeklődésüknek leginkább megfelelnek. A kurzusok szemeszterenként 8-10 héten át heti gyakorisággal egy-másfél órás időtartamban zajlanak, és minden szakkollégista kötelessége egy kurzus abszolválása a szemeszter során, hiszen ez szakmai habilitációjának egyik feltétele.

A kurzusok meghirdetése a szemeszterindító közgyűlésen történik, ahol a szakkollégisták szavazhatnak a kurzusokról, és jelentkezhetnek a kurzusokra. A kurzusok során az előadók tematikát adnak, és amennyiben indokolt, kurzusfűzetet vagy jegyzetet készítenek. Az előadásokról maximum egy alkalommal lehet hiányozni. Ha valaki méltányolható indokkal marad távol több előadástól, annak a Szakmai Bizottság pótlást írhat elő. Ha azt nem teljesíti, úgy a szemesztere nem habilitálható, azaz a következő szemeszterre nem lehet tagja a Szakkollégiumnak. A kurzusok végén minden esetben írásban vagy szóban beszámolót kell tartani, azaz számot kell adni az előadásokon elhangzottokról. A kurzus vezetőitől függően, a kurzust gyakran egy szakmai verseny, teszt zárja, melynek helyezettjei jelképes jutalomban részesülnek, ugyanakkor értékelhető pontot szereznek a féléves habilitációs eljárásra.

Immár húsz esztendeje minden évben megrendezzük a Szakkollégium Szakmai Táborát. A Szakmai Táborok alapvető célja a szakkollégisták szakmai ismeretanyagának bővítése, vitakészségének fejlesztése, valamint az, hogy a szakkollégisták az őszi szemeszterre meghirdetett szakmai kurzusok addigi előadásairól összefoglaló ismeretanyagot szerezzenek, szintetizálják

tudásukat, valamint szakmai tanulmányi versenyek formájában számot adjanak az eddig elsajátított szakmai ismeretekről. Ugyanakkor a szakmai programok kiemelkedő lehetőséget nyújtanak az orvosi tevékenységhez elengedhetetlen helyzetmegoldó képesség gyakorlásához, fejlesztéséhez. Ezen túlmenően lehetőség nyílik olyan előadások megtartására is, melyek szakmai súlyuknál fogva kiemelkedő jelentőséggel bírnak, ugyanakkor egy egész kurzust építeni rájuk nem indokolt. Ugyancsak kiemelkedő eseménye az őszi táboroknak a szakmai tanulmányi verseny, amelynek a feladatsorát végzős hallgatók úgy állítják össze, hogy annak megoldása valóban csak széles alapokon nyugvó szakmai ismeretek birtokában lehetséges. Természetesen az értékelésnél, illetve a feladatsorok összeállításánál figyelembe kell venni, hogy a szakmai táborokban és szakmai versenyeken a hat évfolyamot képviselő, általános orvostudományi karra járó hallgatók mellett fogorvos- és gyógyszerészhallgatók is szép számmal jelen vannak. A hely kiválasztásában szerepet játszik az a hagyomány is, hogy a mindenkori szakmai tábor főszervezője szűkebb szülőföldjére invitálja a szakkollégistákat, ezt választja a tábor színhelyéül, és ebből adódóan a szakmai programok mellett törekszik ezt a vidéket és annak környezetét, elsősorban egészségügyi vonatkozásaiban, de demográfiai, szociológiai, kulturális szempontból is megismertetni a szakkollégistákkal.

Szakmai tevékenységünk kiemelkedő rendezvénye az idén 10. jubileumát ünneplő Korányi Frigyes Tudományos Fórum. A Fórum alapvető célja, hogy előadói lehetőséget teremtsen nemcsak a tudományos diákköri tevékenységet folytató hallgatóknak, hanem a fiatal pályakezdő orvosoknak, doktori képzésben részt vevő hallgatóknak, és teret adjon a társegyletek és az orvostudomány határterületeit más felsőoktatási intézményekben kutató hallgatóinak tudásuk bemutatására

és összevetésére, megmérettetésére, egyben biztosítva a tudományos kapcsolatteremtés lehetőségeit is. Ma, az Európai Unióhoz történő csatlakozás után, az orvostanhallgatók és fiatal orvosok fokozott kihívások előtt állnak, kiélezett versenyhelyzetben kell hogy bizonyítsanak és megállják a helyüket. A Tudományos Fórum létjogosultságát és sikerességét bizonyítja, hogy az elmúlt tíz évben több mint nyolcszáz előadással vettek részt tudományos diákköri tevékenységet folytató hallgatók, doktoranduszok és posztgraduális képzésben részt vevők a négy hazai orvosegyetem, valamint a határon túli, magyar nyelven képzést adó orvosegyetemek képviselőiben. A fórum szervezői minden évben a szakkollégium azon hallgatói voltak, akik még tudományos munkát nem végeznek, vagy kutatási eredményeik még nem elégségesek ahhoz, hogy a fórumon előadásként bemutatásra kerüljenek. Ugyanakkor a szervezési munkának is komoly szerepe és jelentősége van a szakkollégium megfogalmazott céljai között, hiszen azok a hallgatók, akik végig vezetik és szervezik a fórumot, igen komoly szervezési gyakorlatra tesznek szert, melyet a későbbiekben munkájuk során nagy haszonnal kamatoztathatnak. A fórum az elmúlt években elérte célját. A hely és a hely szerepe arra ösztönöz bennünket, hogy tudásunkat, eredményeinket megosszuk egymással, tanuljunk egymástól. Nem versenyezni gyűlünk össze, hanem ismerkedni. Megismerni egymás munkáját, közösen örülni a sikermek, és közösen feledni a kudarcot, új szakmai és baráti kapcsolatokat kötni. Erre ma az egészségügyi felsőoktatásban ez az egyetlen „fórum”.

A kollégiumi közösség, az írott és íratlan „kollégiumi törvények”, az együttélés normáinak betartása komoly nevelő hatással van a hallgatókra. Az önkormányzati felépítés, a demokratikus „játékszabályok” gyakorlása, a vezetés, a konfrontáció, a siker és a kudarc mind-mind hozzájárulnak az értelmiségi szerepkör gyakorlásához, elsajátításához. Ma az

egyetemen zajló ifjúsági (kulturális és sport) programok jelentős része a szakkollégiumban kerül lebonyolításra, vagy a szakkollégisták szervezésében és támogatásával zajlik. A szakkollégiumnak az értelmiségképzésében játszott szerepét és súlyát azok tudják igazán érzékelni, akik végigkövetik a 18 évesen a kollégiumba beköltöző hallgatók gondolkodásának, értékrendjének alakulását, fejlődését, és látják a végigjárt utat és azt az „eredményt”, amelyben a szakkollégiumban eltöltött évek köszönnek vissza.

Ehhez a jövőhöz kell nekünk a tapasztalatunkat, ha szükség van rá, a munkánkat adnunk azért, hogy miután felcsillantottuk a lehetőségét annak, hogy a XX. század végén, XXI. század elején a Semmelweis Egyetemen van lehetőség kulturált, elfogadható színvonalú, de mindenképpen a fejlődést magában hordozó szakkollégiumi élet megszervezésére, van lehetőség arra is, hogy egy új típusú kollégiumi szemléletet, „mozgalmat” honosítsunk meg. Fel kell vállalnunk és meg kell teremtenünk az értelmiségi szerepkörrel való felkészülés alapjait, biztosítanunk kell azt a hátteret, mely elősegíti, hogy az egyetemről – és így a szakkollégiumból – szakmailag jól képzett, sokoldalúan művelt, a társadalom, az egészségügy problémáit helyesen látó, tenni akaró, de tetteiért felelősséget is vállaló orvos, gyógyszerész kerüljön ki. Ez a nemes feladat vár a szakkollégiumban mindazokra, akik felelősséget éreznek e társadalomért és annak egészségéért.

Örülök annak, hogy azon kiváltságosak közé tartozhatok, akinek megadatott annak a lehetősége, hogy bábáskodjon a szakkollégium születésénél, végigkövesse a Korányi Frigyes Szakkollégium eddigi életének alakulását, botladozásait, sikereit, kudarcait, és ott legyen a felnőtté válását ünneplő 20. születésnapjára ünnepségen.

Godó Ferenc

igazgató, Korányi Frigyes Szakkollégium
godo@kkt.sote.hu

HATÁRON TÚLI ÉRTÉKEINK HATÁ-
 RON INNEN –
 A MÁRTON ÁRON SZAKKOLLÉGI-
 UMRÓL

Aforisztikus fogalmazással: a huszadik század végére esett rendszerváltozás teremtette meg az alapjait a huszonegyedik században virágzásnak indult határon túli magyar egyetemi és főiskolai tanulmányok anyaországi megalapozásának és igen sokszor helyettesítésének. A határok megnyílása kínálta a politikai feltételeket a Magyarországon tanulni és felkészülni akarók számára. Elég, ha az akkori Nemzetközi Előkészítő Intézet (a mai Balassi Bálint Intézet) szerepére utalok, amelyben az ún. nulladik évfolyamok elkezdheték a felzárkózást a magyarországi egyetemi követelményekhez. „Kisipari” körülmények között létrejött egy kollégium is, amikor pedig megalakult a Márton Áron Szakkollégium (népszerű nevén a MÁSZ) s pár évvel később vidéki hálózata (Szeged, majd Pécs és Debrecen színhelyekkel), kialakult az a lánc is, melynek egyes láncszemei immár az aktuális régióhoz legközelebb eső intézményként kínálhattak komplex ellátást és sokirányú gondozást a legtehetségesebb vagy legszerencsésebb határon túli magyar hallgatók számára.

*A kezdetek: munkásszállótól
 a laktanyáig s a hálózattig*

Az induláskor MÁK-nak rövidített Márton Áron Kollégium 1991-ben, egy ma is működő óbudaai munkásszálló akkori épületrészében alakult meg: a III. kerületi Kunigunda útja 35. alatti mai MÁSZ központi épülettömbje és a „donor” munkásszálló jelenleg is tőszomszédok. Majd azt követően sikerült megszerezni a szomszédos egykori sovjet laktanya egyik szárnyát, s az egymáshoz is ellentmondó források szerint 1995-ben vagy 1999-ben, a hivatalos iratok szerint 1997

márciusában jött létre az a szakkollégium, melynek Alapító Okiratát 2000 végén és 2005 elején is módosította a hivatalban lévő miniszter, s amelyre építve az intézmény hivatalosan besoroltatott a szakkollégiumok rendszerébe. Ebben az akkori ambiciózus vezetők is szerepet játszottak, főként a hálózattá váló kiépítés révén. 2001 őszén–késő őszén mindenestre négy „mártonos” intézményben indult meg az éves képzés és kollégiumi évad.

Néhány trend és tendencia

A hivatalosan 1179 férőhelyes budapesti szakkollégium lakóinak túlnyomó többsége ma is határon túli, bár már nem az ösztöndíjazott hallgatók teszik ki a létszám zömét, hiszen a MÁSZ költségterítéses hallgatói jogviszonnyal rendelkezőket is befogad, s három épületéből az egyik felső emeleti szintjét – gazdálkodási és szakásjogi megfontolásokból – ma is egy budapesti főiskola bérlő. A két félév során – különösen a tavaszi szemeszter hangsúlyával – mintegy 200-250 részképzős hallgatót is befogad az intézmény. A szakkollégium – vidéki tagkollégiumaival együtt – összesen kb. 1500 határon túli magyar hallgató ellátására képes. Mára a fentebb jelzett összetételi trenden túl egyéb tendenciák is kialakultak, például a legnagyobb számú, bár a képviselt régiók belső arányait tekintve kisebb volumenű kitevő erdélyi és felvidéki diákok száma folyamatosan csökken. A felvidékiek esetében már az európai uniós tagság is közrejátszik ebben. Ezzel s a szülőföldi szociális helyzettel arányosan a vajdasági és a kárpátaljai származásúak száma nő. Csökken az ösztöndíjasok részaránya a költségterítéses hallgatókéhoz képest. Ugyanígy a teljes alapképzéses (diplomaszerzésig tartó) magyarországi tanulmányhossz is változik a részképzős tanulmányok keretszámához mérten és utóbbiak javára, bár még nem meghatározó módon.

*A Márton Áron Szakkollégium
jogállása, feladatai*

A MÁSZ teljes jogkörrel rendelkező, önállóan gazdálkodó költségvetési szerv, fenntartója, költségvetésének biztosítója a magyar Oktatási Minisztérium. Az elmúlt évek, másfél évtized során párszor ugyan felmerült a szakkollégium integrációjának, beolvasztásának kísérlete más intézménybe, ám éppen saját jogállása, profilja és eredményes működése okán vetette el legutóbb is a döntéshozó a lehetséges következményeket tekintve lefokozó és a nemzeti támogatáspolitikában betöltött szerepet negligáló ötletet. Szakkollégiumunk ma a hazai felsőoktatási intézményekben tanuló, határon túli magyar anyanyelvű hallgatók kollégiumi elhelyezését és szakkollégiumi képzését biztosítja a Magyarországon folyó alapképzés, továbbképzés, részképzés és doktori képzés időtartamára – ösztöndíjszerződés keretei között. Emellett a hallgatók szakmai szempontból *eredményes* magyarországi tartózkodása és *hazatérésük* érdekében további szolgáltatásokat nyújt, többek között rendszeres tanulmányi támogatás, illetve magyarországi ösztöndíj, szülőföldi és hazatérési ösztöndíj formájában, de az önköltséges hallgatók számára is nyújthat és nyújt elhelyezést és képzést, ösztöndíj hiányában pedig – pályáztatás alapján – tanulmányi célú támogatást (TÁMASZ). Az itt tartózkodással és tanulmányokkal kapcsolatban idegenrendészeti és általános tájékoztató, ügyfélszolgálati, szervezési-üzemeltetési, nyilvántartási-igazolási feladatokat teljesít, ezekkel összefüggő kutatásokat folytat és elemzéseket végez, valamint a határon túli magyar hallgatók egészségbiztosítási járulékaival kapcsolatos adminisztrációs-üzemeltetési és megfizetési tevékenységet is elvégzi. *Mindezeket túl közoktatással, szakképzéssel* összefüggő pályázatküiroi, pályáztatási és bonyolítói feladatokat is ellát, elvégezve az ezzel kapcsolatos tájékoztatást, ügyvitelt,

nyilvántartást és igazolási feladatokat is. E komplex szerep hol előnyt, hol – gyakorta – hátrányt jelent számunkra, hiszen a MÁSZ egyrészt „a magyarországi felsőoktatási intézményrendszerbe illeszkedő intézmény”, tehát egyedi a maga nemében, ám nálunk is csökkenő munkatársi létszám mellett. Különleges státusa ugyanakkor *ki is zárja* – ez idő tájt – olyan *pályázati lehetőségekből*, melyek a *par excellence* felsőoktatási intézmények számára elérhetőek, miközben maga időnként finanszírozási és fejlesztési problémákkal kényszerül szembenézni, különös tekintettel a *Kárpát-medencei hallgatói központ* státust megcélzó ambícióira, de pillanatnyilag ezzel még aránytalan informatikai és bázisfinanszírozási helyzetére.

Szakkollégiumi oktatás és vizsgák

A szakkollégium-lét ebben az intézményben, melynek Budapesten nincsen egyetemi háttérintézménye, plusz kötelelességekkel is jár, mert az egyetemi tanulmányok mellett különböző kurzusokat is el kell végeznünk az itt lakó hallgatóknak. Miután a határon túli ösztöndíjtanácsok javaslatai alapján valamely magyarországi intézménybe felvételt nyert hallgató be is költözik a szakkollégiumba, s aláírja a vele kötött – korábban háromoldalu (OM, MÁSZ, hallgató), ma csak kétoldalu (MÁSZ, hallgató) ösztöndíjszerződést, az 1–4. szakkollégiumi félév elvégzése kötelező az ösztöndíjasok számára a legutolsó szabályozás szerint, s ezen időszakban meghatározott tantárgyakat kell felvenniük. Ezeknek a tárgyaknak (például Magyarország vagy az EU története) az oktatására egyetemi szintű oktatókat biztosítanak, ami számos praktikus előnnyel jár (kurzus- és kreditbeszámítások, „papucsos” órák). Az alapvetően történelmi és kisebbségtudományi tárgyak a szélesebb alapozást és a sokszor szükséges felzárkóztatást is szolgálják – érthetően. A szakkollégium önálló szabályzattal és tanrenddel rendelkezik, és egyes esetekben hallgatói

körökben népszerű ismereteket is befogad. Vidéken zömmel a helyi egyetemi karokkal, a fővárosban harminc–negyven felsőfokú intézménnyel is kapcsolatban áll a „TO”-feladatokat is ellátó Központi Szolgáltató Iroda, amely nagyságrend különösen az ösztöndíj alapjául szolgáló tanulmányi átlagok „megszerzése” szempontjából jelent körülményes munkát és kihívást.

Intézményi demokrácia és diákélet – szép élet?

A Márton Áron Szakkollégiumban *Szenátus* valamint *Kollégiumi Hallgatói Önkormányzat* is működik, a hazai felsőoktatás demokratikus elveinek megfelelően. Irányadónak mindkét esetben az intézményi SZMSZ-eket, illetve a felsőoktatási intézményekben megszokott, működő formák gyakorlatát tekintjük. Leginkább a hallgatók érdeke, hogy az értelmiségképző szakkollégiumok hagyományait folytatva, az egyetemes és a nemzeti kultúra anyaországi és szülőföldi elemeinek és értékeinek közvetítésével a MÁSZ oktatási-képzési tevékenysége keretében felkészüljenek a szülőföldre, a *sok szempontból eltérő* régiókba történő *visszatérésre*, az ottani értelmiségi létre – avagy annak fejlesztésére! E küldetésből vagy küldetésstudatból – ne tagadjuk – sok adóssága van még a MÁSZ-ban egykor tanult vagy tanuló határon túli ifjúságnak, ami magyarázható a visszafogadó közeg helyenkénti alkalmatlanságával, de egy felbukkanó konformista felfogással is.

A tanulás, szemináriumokra és vizsgákra készülés és második otthon biztosítása mellett a szakkollégium számtalan alkalmat kínál lakói számára *kulturális és sportolási* lehetőségek, kézműves foglalkozások, szak- és érdeklődési körök, keleti sportok űzésének biztosításával, de a teljes kínálat része például a sakk vagy az úszás is. Van teaház és színházi előadás-kínálat (látogatás is!), az ünnepekről való méltó megemlékezés, folyamatos vetélkedők és kiállítások (idegen és önálló hallga-

tói anyagokból), környezetvédelmi program, saját jól felszerelt könyvtár és keresztény klub színezik még a kínálatot, de szépségszalón és testedző terem is működik, széles a tárház. . . Volt s lesz évfordulós műveltségi verseny, szavaló és Kárpát-medence léptékű versíró pályázat is, nagy sikerrel. Tavaszi napok és Márton-nap, Garabonciás bál és golya-tábor, irodalmi műsorok és komoly- meg könnyűzenei estek egyaránt szerepelnek a folyamatos programokban, miként tartalmas gyalogos vagy buszos kirándulások is (ne feledjük: nem mindenki azonos Kárpát-medencei régióból érkezik, emellett Magyarország régióit is érdemes megismerniük), s mindez a vidéki: debreceni, pécsi, szegedi szakkollégiumban is. Értékes tevékenységet végez a már külföldön is bemutatkozott MÁSZ-színpad, s hetedik évfolyamában jár a szakkollégium diáklapja, a *Garabonciás*.

Tudománnyal a tudományért – és kiadványozás

Diákjaink részt vehetnek és részt vesznek a másutt már említett tudományos műhelymunkában is, ami nemcsak „edzésnek” kiváló lehetőség, de a potenciális kutatók számát is gyarapítja. A tehetséggondozás e tekintetben nem üres szólam a MÁSZ-ban, hiszen az alkalmi konferenciák, kutatások és kiadványok létrehozását komoly társműhelyek is segítik, a határon túli tevékenységet célzó közalapítványoktól a valódi kutatóműhelyekig, külön is kiemelve az MTA Etnikai-nemzeti Kisebbségkutató Intézetét. Nem szerénytelenség tehát a büszke szó, amikor a szakkollégium által koordinált nagy kutatások és zárókötetek sorából akár a *Határon túli magyar oktatási és nevelési intézmények adattárát* (Budapest, MÁSZ, 2004), a közismerten csak „kataszterként” emlegetett adatbázist hozzuk példának, Ausztriától Ukrajnáig ívelő adatokkal, vagy korábról a *Helyünk a Kárpát-medencében* című tanulmánykötetet (MÁSZ, 2002) a Márton Áron

Elit Szakkollégium hallgatóinak munkáiból, a 2003-as évből datált *A magyar nyelvű oktatási intézmények munkaerő-piaci kihívásai a Kárpát-medencében* című konferencia kiadványt (MÁSZ–MTA–TLA), vagy szintén e koordinált nagy ívű kutatásokból a *Kisebbségi lét és érvényesülés* felcímű kötetet (Kisebbségkutatás Könyvek, Lucidus Kiadó, 2003). Ám ugyanekkora öröm volt kézbe venni a budapesti szakkollégiumban lakó Iancu Laura egyik munkáját, a *Johófiú Jankó – Magyarfalusi csángó népmesék és más beszédek* című, MTA- és NKÖM-támogatással készült, 2002 őszéről datált gyűjtését is.

Mindehhez hozzátehetjük a hagyományos MÁSZ *Nyári Egyetemek* sorát, utóbb már szoros együttműködésben például az ELTE Jogi Karának hasonló rendezvényével. Említhetjük a Márton Áron Szakkollégium ez évi, jubileumi – névadója, az 1980-ban elhunyt püspök halálának 25. évfordulója tiszteletére célul meghatározott – rendezvényeit is. Ezekből e helyen csak párat ragadunk ki: a tudományos ihletésűeket, így a *Hazatérés* című újabb alapkutatást, amelynek indító műhelye és alaptanulmánya már realizálódott, vagy a tehetséggondozás jegyében tervezett őszi tudományos felolvasóülést egykori és mai doktoranduszaink munkáiból és a sikeres TDK-dolgozatokból. De emléteni lehet a pályázatírás igényes és aktuális, továbbképzési célú feldolgozását a Kárpát-medence potenciális pályázó intézményei, szervezetei számára, együttműködésben az Agora-irodahálózattal – mindezt a kiadványok bővítésének szándékával is. Ezek elemeként egy MÁK-MÁSZ intézménytörténeti összefoglalót (melynek jelen írás is része lehet majd), a *Hazatérés* tanulmánykötetét, a Nyári Egyetem és a hallgatói konferencia közös kiadványát említjük e helyütt.

Irodák, egységek

Szervezeti egységeink közül a működtetést biztosító hagyományos irodák mellett emel-

jük ki a már említett, kisebbségtudomány központú gyűjtőkörrel rendelkező MÁSZ-könyvtárat, a már említett kutatási projektekben oroszánrészt vállaló Kutatás és Karrier Irodá/ka/t és a szakkollégium szervezeti rendjébe illesztett, de feladatköre miatt alapvetően OM-irányítású HTOF-irodát (Határon Túli Oktatás Fejlesztésért Programiroda), melynek többek között a határon túl létrehozott magyar felsőoktatás kiépítésében, segítésében és kontrolljában, illetve az oktatók képzésében van és volt nagy szerepe.

Kapcsolatok, jövőkép

A szakkollégium mindeme tevékenységi köre, kínálata és szervezeti jellegzetessége mellett és ezekre építve *eleven kapcsolatot* tart fenn hazai és határon túli ifjúsági szervezetekkel és tudományos műhelyekkel is, azon helyzeti előnyből és adottságból kiindulva, hogy első kézből szerezhet információkat a tagkollégiumaiban lakó aktuális populáció törekvéseiről, attitűdjeiről és elvárásairól, úgy is, mint a határon túli régiók magyar értelmiségi utánpótlásának várható alakulásáról. Ez felelősség és feladat is, ezért nem könnyű nemzetpolitikai, irányítási és hallgatói igényeknek, elvárásoknak egyszerre megfelelni. A MÁSZ munkatársai legjobb tudásuk szerint és feladataik ismeretében végzik érzékeny napi kérdéseket is érintő munkájukat, melyet csak megkönnyíthetne egy nemzeti konszenzusra épülő aktív és hosszú távú támogatáspolitikára. A MÁSZ nem konkurense a szülőföldi magyar intézményeknek, ellenkezőleg: hivatása szerint segíti és koordinálja a hiányzó képzések, szakok magyarországi elérhetését és sikeres abszolválását. A szülőföldre való visszatérést a maga eszközeivel szorgalmazza, ám a visszafogadó közeg hajlandóságának alakításába és a hallgatók személyes szférájába nem avatkozhatik.

Drescher J. Attila

főigazgató, Márton Áron Szakkollégium
drescher@mad.hu

A SZENT IGNÁC SZAKKOLLÉGIUM- RÓL

A rendszerváltozás folyamata és az akkori Magyarország gazdasági és társadalmi fejlődésére való törekvés arra készítette a dr. Forrai Tibor által vezetett Szent Márton Alapítványt, hogy a jezsuita hagyományokhoz híven aktívan és valláserkölcsi alapon fogjon hozzá a jövő nemzedékének felelősségtudatos neveléséhez. Az akkor már évek óta a Krisztus Király-kápolnában és a kápolna pincéjében működő, önszerveződő és egyre növekvő egyetemista közösségnek új, a céljainak jobban megfelelő székhelyre volt szüksége. Ennek és a többnyire kétkezi átalakítás gyors lefolyásának köszönhetően 1991 tavaszán új nap virradt a XIX. kerületi munkásörklaktanya homlokzatára: Andrásfalvy Bertalan kultusz-miniszter megnyitotta, Seregély István egri ések pedig megáldotta új lakóhelyüket, a kápolnát pedig Marosi Izidor váci püspök szentelte fel.

A Szent Ignác Kollégium célja a keresztény fiatalság szellemi bázisának erősítése volt. Elődjének az 1950-ig működő Szent Imre Kollégiumot tekintette, amelynek bevallott célja volt a katolikus értelmiségi elit képzése. A SZIK a mai napig olyan elkötelezett értelmiségi réteg nevelésére törekszik, amely szakmailag és erkölcsileg is kiemelkedően helyt tud állni a hazai közéletben.

A kollégium ötvenfős, és egyedi abban a tekintetben, hogy tagjai a főváros legkülönbözőbb felsőoktatási intézményeiből kerülnek ki, megvalósítva ezáltal a különböző tudományok közötti ismeretátadást és átjárhatóságot. „Külsős” tagságot kaphatnak a felvételi rendszernek megfelelő, fővárosi lakhely-lyel rendelkező hallgatók is, akiknek ugyanolyan jogaik és kötelezettségeik vannak, mint a „belsősöknek”.

Áldásos jellemzője a SZIK-nek, hogy falai között minden tudományág képviselői jelen vannak: jogászok, közgazdászok, mémökök,

biológusok, de sok a bölcész-, teológus- illetve orvostanhallgató is; jöhetnek állami vagy egyházi egyetemekről, főiskolákról. Gyakran előfordul, hogy valaki két, merészebb esetekben három szakot is végez. A jelentkezők felsőoktatási intézményét illetően semmilyen megkötés nincs.

Közösségünk összetétele minden évben háromfordulós felvételi rendszer során alakul ki. Az első forduló írásbeli, ahol a jelentkezőknek több társadalmi, közéleti, vallási és komplex kérdésben kell kifejténiük a véleményüket. Másodszor Közösségi Nyílt Napon méretetnek meg a tagságért folyamodók, ahol kommunikációra, a közösségben való konstruktív megnyilvánulásra irányuló feladatok és játékok során az aktuális kollégistáknak is alkalmuk nyílik megismerésükre. Harmadjára szóban kell bizonyítaniuk egyrészt a diákság Felvételi Bizottsága, másrészt a kollégium vezetősége előtt. A Szent Ignác Szakkollégium nagy hangsúlyt fektet tagjainak széleskörű tájékozottságára, önálló véleményalkotási képességére, vitakészségére, valamint közösségben aktív életvitelére, ezért már a felvételi során mint a legfőbb szempontokat veszik ezeket alapul.

Kurzusrendszerünk is az interdiszciplinaritás jegyében alakult ki. A kollégium alapcéljaként megfogalmazott keresztény értelmiségi nevelés négy félév alapképzéssel indul, amely teológiai, vallásetikai és a közéletben való részvételhez elengedhetetlen retorikai és esszéírás kurzusokból áll. Emellett és ezek elvégzése után változatos lehetőségek nyílnak a kollégisták számára az intézményben végzett tanulmányok folytatására, kinek-kinek a saját tudományos szakosodása és érdeklődése szerint. A vallási (iszlám, buddhista, stb.), néprajzi (vallásnéprajz stb.), szépirodalmi (Márai, Pilinszky stb.), társadalmi és jogi (alkotmányjog, európai tanulmányok, a romák jogi helyzete stb.), mentálhigiénés (pszichopatológia, önismert), környezet- és természetvédelmi (fenn-

tartható fejlődés, ökológiai lábnyom) témájú kurzusok mellett önszerveződő csoportos kutatómunkának és együttgondolkodásnak is marad hely a kollégium falain belül. Ilyen például a Morus Tamás önképző kör a jogászok vezetésével, és a következő félévben elinduló Esterházy-kurzus, valamint a környezetvédelmi csoportmunka is. Azoknak pedig, akik egész félévüket saját kutatási témájuknak kívánják szentelni, lehetőségük van tutorális képzésre.

Kurzusrendszerünk célja, hogy a félévek egymásra épülő tematikájával a hallgató speciális képesítést is kaphasson saját tudományágának kiteljesítésére, illetve egy olyan területen, amelyet szakmájához párosítani szeretne. A kollégium elvárásaihoz tartozik a folyamatos nyelvtanulás, amit anyagilag támogat is. Ehhez házon belül is biztosítunk nyelvtanfolyamot, ahol saját kollégistáink adhatják tovább megszerzett nyelvismeretüket. Jelenleg a legnépszerűbb a spanyol kurzus, de korábban hasonlóképp zajlott a német és a francia nyelv tanulása is az intézmény keretein belül.

Az idegen nyelv megtanulásához és a világban való tájékozottsághoz az intézményhez szorosan kapcsolódó Faludi Ferenc Akadémia is hozzásegít különböző külföldi ösztöndíj-lehetőségek biztosításával, és a kollégisták közül ugyancsak nagy számban nyernek támogatást a Magyar Ösztöndíj-bizottságtól, ki-ki a maga egyetemétől és különböző külföldi egyetemektől, amelyek kritériumai feltételézik a magas szakmai szinten elért eredményeket. Tagjaink a legváltozatosabb helyeket látogatták meg egy-egy év vagy félév idejére: Németország, Olaszország, Belgium, Franciaország, Nagy-Britannia és az USA már-már hagyományosan tekinthetők ösztöndíjasaink körében, de eljutottunk már Spanyolországba, Argentínába, Peruba, Szíriába, Jemenbe és Kuvaitba is. Egy-egy ilyen külföldi út a legtöbb esetben a kollégiumban megrendezett teaházzal

végződik, ahol hazautazónk megosztja tapasztalatait, élményeit a közösséggel, és ahol különböző szakmai irányultságunkból merített kérdéseinkre válaszolva több oldalról is bemutathatja az adott ország gazdasági, társadalmi, szociális, néprajzi stb. helyzetét.

Fontosnak tartjuk, hogy az egyes kollégista diákok szakmai hozzáértésükből a kollégium számára is hagyjanak hátra valamit, ezért bevezettük a negyedik tagsági évben esedékes kollégiumi dolgozat kötelezettségét. Ennek a saját tudományos területtel és a kollégiumi tanulmányokkal kapcsolatos témát kell feldolgoznia. Hagyományosan saját publikálási lehetőséget kínál a legkomolyabb szakmai munkát végző diájkaink tudományos kutatási eredményeit közreadó tanulmánykötet, a *Studia Ignatiana*.

Az egyetemeken való átlag feletti teljesítesen és a nyelvtanuláson túl a „szentignácósok” a lehető legtöbb alkalmat ragadják meg, hogy különböző szakmai fórumokon megjelenjenek munkájukkal. Rendszeresen szerepelnek és érnek el helyezéseket TDK-n és OTDK-n, kutatási témájukban több helyen tartanak előadásokat, publikálják tudományos dolgozataikat.

A közéleti szerepvállalás és a nyílt, értelmiségi dialógus nemcsak szavakban, de tettekben is megnyilvánult a kollégium alapítása óta. A Szent Ignác Szakkollégium diákjai minden esztendőben egy adott téma köré szervezik tudományos szimpóziumukat, amely rendszerint komoly érdeklődést és tudományos sikert hoz. Minden egyes ilyen típusú rendezvénybe rengeteg energiát fektetünk, melyben megnyilvánul a kollégisták elszántsága és szakmai elkötelezettsége. Talán éppen ezekben a rendezvényekben mutatkozik meg legerősebben szakkollégiumunk igazi, az alapító atyák által is kinyilvánított célja: a társadalomért, a hazáért felelős, a nemzet felemelkedéséért tenni akaró keresztény értelmiség odaadó munkássága. Minden évben más tudományos csoport

szervezi meg a konferenciát. Első szimpoziu- munk a kultúra értékjelleget erősítéséről szolt (Művelt Magyarország – Múlt vagy jövő? 1997), de fogadtunk már vendégeket a médiáról, a retorikáról, a demokráciáról, az információs társadalomról, jogi témában és a Közel-Keletről szolt konferenciáinkon is. Rendezvényeinken a szakma jeles képviselőit, elismert tudósait és közéleti személyiségeket, illetve érdeklődő idelátogatók százait látjuk vendégül. Többek között előadónk volt (a teljesség igénye nélkül): Erdő Péter, Glatz Ferenc, Jankovics Marcell, Magyar Bálint, Maróth Miklós, Orbán Viktor, Pléh Csaba, Pokorni Zoltán, Prokopp Róbert, Rostoványi Zsolt, Schöpflin György, Szentiványi István, Zlinszky János.

Év közben heti rendszerességgel szervezünk „teaházakat”, azaz olyan kollégiumi esteket, amelyek keretében egy-egy neves előadó tarthat tájékoztatót saját területéről, vagy aktuális közéleti eseményekről beszélgethetünk, illetve egy-egy kollégista mutathatja be saját tapasztalatait, érdeklődési körét. Sokszor egy ilyen teaházi est *ad hoc* módon konferencianagyságúra nőheti ki magát, mint például történt az a tiszai ciánszennyezés kapcsán vagy a palesztin nagykövet látogatásakor.

A SZIK a szakkollégiumi mozgalomban aktívan és alkotó módon vesz részt. Ezt jelzi, hogy a kollégium falai között fogadták el a *Szakkollégiumi Chartát*.

A kollégisták szakmai tevékenységét jól jellemzik a 2003-as év eredményei: az ötvenfős kollégiumból négyen szereztek OTDK-helyezést vagy különdíjat, hatan publikáltak különböző elismert kiadványokban, négyen tartottak tudományos konferencián előadást és tizenketten nyertek el külföldi ösztöndíjat vagy tanulmányutat. Végzetteink közül sokan vállalnak újabb, posztgraduális tanulmányokat és jelentkeznek doktori iskolákba – ehhez megfelelő környezetet biztosít a Renaissance Tanulmányi Ház, ahová hasonlóan színvo-

nalas feltételek teljesítése útján kerülhet be a jelentkező.

A Szent Ignác Szakkollégium egyedülálló kezdeményezésének köszönhetően saját utánpótlásáról is gondoskodik: a 2001/2002-es tanévben felmerült az ötlet, hogy középiskolai diákok megszólításával elindítsuk junior programunkat, amely félévente három képzés jellegű hétvégén keresztül készíti fel a végzős középiskolásokat az egyetemi és a szakkollégiumi felvételire. A hétvégék témája hasonló a kollégium célkitűzéseibe: a junioroknak a középiskolai anyagon túlmutató, szélesebb tájékozottságot biztosít emellett, hogy nagyobb betekintést nyerhetnek az egyetemista/főiskolás élet jellemzőibe. A hétvégék képzési részét saját, szakmájukban továbbra is elismert, volt kollégistáink végzik. Az általuk oktatott tárgyak: retorika-esszéírás, politikai filozófiák, diplomáciatörténet, kommunikáció.

A kollégium sokrétű tudományos elhivatottságának megfelelően az intézmény alapított egy saját könyvtárat, amely igen ritka és értékes kötetekkel is büszkélkedhet. Munkánk eredményességéhez a két gépterem, és a szobákba is telepíthető számítógépek nagy száma is hozzájárul, valamint a Párbeszéd termében kiépített multimédiás rendszer, amely a szimpóziumokat is szolgálja.

Kollégiumunk azonban a tanulmányi rendszeren kívül még két pillérre áll: nagy szerepet kap nálunk az önkormányzatiság, és a lelki, spirituális élet is. Mi elsősorban mégis egy közösség vagyunk. Arra figyelünk, hogy az önkormányzatiság és az önszerveződés jegyében a munka is egyenlően oszoljon meg a kollégisták között. Saját rendszerezésünk van az év közben várható feladatokról, amely vállalások formájában működik. A diákélet elengedhetetlen része a közös táborozás, kirándulás, a filmklub, a buli és a sport, amelyek úgyszintén minden lehetséges formájukban helyt kapnak az intézmény keretein belül. Lelki életünket

a rendszeres miséken, esti imaórákon és a lelkigyakorlatok idején teljesíthetjük ki, és gazdagító élmény a határon túli gyermekek táboroztatása is a „Gyökerek” tábor keretein belül, valamint egy dévai árva gyermek neveléséhez való hozzájárulásunk is.

Mindezeket figyelembe véve – bár a Szent Ignác Szakkollégium létezése óta állandó változásban van – észrevehető, hogy az alapító atyák szándékát követve tartja színvonalát az intézmény, és a keresztény értel-

miség jegyében az újabb generációk kreatív gondolkodással felelnek meg a cselekvő jezsuita elveknek. A Szent Ignác Szakkollégium számunkra áldásos sziget, ahol minden megtalálható: barátok, tudomány, kreativitás; kápolna és otthon.

Vandlik Ariadné Abigél

BGF-KKFK és az Université Catholique de l'Ouest
végzett hallgatója, a Corvinus Egyetem hallgatója, Szent
Ignác Szakkollégium
vandlik.ariadne@szentignac.hu



Kitekintés

UNIVERZUM-SZIMULÁCIÓ

A *Virgo* nevet viselő nemzetközi asztrofizikus csoport a Világegyetem történetének azt a szakaszát modellezte, amelyben a galaxisok és a kvazárok kialakultak. Az 1994-ben szuperszámítógépes kozmológiai szimulációkra létrehozott *Virgo* konzorciumban brit, német, kanadai, japán és amerikai (USA) kutatók dolgoznak, elsősorban brit és német kutatóintézetek szuperszámítógépein. *Millennium Szimulációnak* keresztelt legújabb modelljükben a Világegyetemet egy kétmilliárd fényév oldalélű kockával helyettesítették, s több mint tízmilliárd részecskét, anyagdarabot helyeztek el ebben a térfogatban. Ekkora részecskeszámmal még sohasem végeztek számításokat. Az égboltot feltérképező mérések szerint a kiválasztott térfogatban a valóságban kb. húszmillió galaxis található, a galaxisok közepében szupernehéz fekete lyukak ülnek.

A modell a kozmológia legfrissebb eredményeire épült. Az egyre gyorsuló tágulást előidéző sötét energia arányát 70 %-nak vették, kb. 25 % az egyelőre ismeretlen sötét anyag, főként hidrogén és hélium. Korábban még nem végeztek a sötét energia létezését figyelembe vevő modellszámításokat.

A *Millennium Szimuláció* az Ősrobbanás után négyszázezer évvel fennállt állapotokból indul ki. Az anyag és sugárzások akkor még csaknem egyenletesen oszlottak el, csak kis eltérések, finom fodrozódások jelentkeztek. A modellszámítások szerint a korai kor emléke nemcsak a mikrohullámú sugárzásban őrződött meg, hanem a galaxisok mai eloszlásában is kimutatható.

Az új számításokkal sikerült a fekete lyukak kialakulását nyomon követni. Az égboltot feltérképező *Sloan Digital Sky Survey* program adatbázisában szereplő legfiatalabb kvazár az Ősrobbanás után mindössze 850 millió évvel formálódott ki, fényessége a Napénak tízbilliószorosa. A belsejében lévő fekete lyuk tömegét egymilliárd naptömegnyire teszik. Sok szakember vélte úgy, hogy a galaxisok fokozatos kialakulásával párhuzamosan, ugyanazon mechanizmussal nem jöhettek létre ilyen szupernehéz fekete lyukak. A *Millennium* modellszámításokban viszont mindkét formáció kialakult. A fekete lyukakat tartalmazó galaxisok a számításokban akkor jelennek meg, amikor az Univerzum még mindössze néhány százmillió éves.

A földi és műholdas megfigyelések jövőtárból egyre több, pontosabb és részletesebb információval rendelkezünk a Világegyetem szerkezetéről. Az új elméleti modell minden korábbinál részletesebb képet ad a Világegyetem szerkezetéről, ezért jól össze lehet vetni a megfigyelések eredményeivel.

Gnedin, Nickolay Y.: Digitizing the Universe. *Nature*. 2 June 2005, **435**, 572–573.

Springer, Volker et al.: Simulations of the Formation, Evolution and Clustering of Galaxies and Quasars. *Nature*. **435**, 2 June 2005, 629–636.

J. L.

MEGKEZDŐDÖTT A TITÁN FELDERÍTÉSE

Sorra jelennek meg a Cassini–Huygens-űrmisszió mérési eredményeit feldolgozó tudományos közlemények. (Lásd legutóbb: *A Cassini a Szaturnusznál*. Kitekintés 2005/6)

A *Science* hasábjain hét közleményben írták le, hogy mit derítettek ki eddig a Cassini-űrszonda műszerei a Titánról, a Szaturnusz legnagyobb holdjáról. A Huygens-szonda leereszkedett a Titán felszínére január 14-én, de a közlemények még nem erről, hanem a Titán első két megközelítéséről szólnak. (A Cassini a következő négy évben még 42-szer közelíti meg a Titánt, és közelről veszi szemügyre az Enceladus, Phoebe, Hyperion, Dione, Rea és Iapetus holdakat.) A friss mérési adatokat a Voyager-1 és 2 1980-81-ben rögzített adataival vetették egybe.

A Titán a Naprendszerben egyedülálló tulajdonsággal bír. Sűrű nitrogénatmoszférája van, a légkör olyan hideg, hogy a metán cseppfolyós, metánesők esnek. A légköri kémiai folyamatokban szénhidrogénvegyületek, nitrilmolekulák keletkeznek. A légnyomás a felszínen a földi tizenötszöröse, a felszínhez közel a hőmérséklet 100 kelvin. Korábban feltételezték, hogy a Titánt globális szénhidrogénóceán boríthatja, ez nem igazolódott be. Az első megközelítésnél a Cassini radarja a felszín 1 %-át térképezte fel, ez a rész bonyult, kráterekben szegény tartománynak bizonyult. A légkör fő összetevője a nitrogén, továbbá néhány százaléknyi metán és nyomokban szénhidrogének és nitrilek. Ilyen lehetett az atmoszféra a Föld korai korszakában, mielőtt a mikrobák oxigént juttattak volna a légkörbe. A Szaturnusz gyorsan forgó magnetoszférájából nagyenergiájú részecskék jutnak a Titán légkörébe, és energiát szolgáltatnak az ottani kémiai folyamatokhoz. A nyomokban előforduló különböző szénhidrogének és nitrilek mennyiségét a Voyager-adatokkal összevetve évszakai változásokra figyeltek fel a vegyületek mennyiségében. Az atmoszféra dinamikája és a légköri kémiai változások következtében fellépő évszakai változásokhoz hasonló változások lépnek fel a Földön az Antarktisz feletti ózonlyukban. Jobban megérthetővé válik majd ez a mechanizmus,

ha a Földön kívül még egy helyen nyomon követhetjük a változásokat. A Titán légkörének alapos felderítése alapján választani lehet majd a bolygó kialakulására ma létező eltérő modellek között, ehhez az argonizotópok arányát kell pontosan kimérni. A nitrogénizotóp aránya arról ad felvilágosítást, milyen ütemben veszít a hold a légköréből. A Szaturnusz holdjairól, gyűrűiről, a bolygó plazmakörnyezetéről gyűlő adatok segítenek majd annak a modellezésében, hogyan születnek bolygórendszerek fiatal csillagok körül.

A *Nature*-ben a Titán felszínének 150 × 150 kilométeres részletét elemezték egy látható és infravörös hullámhosszon dolgozó térképező spektrométer adatai alapján. A felbontás pár kilométeres részletek megkülönböztetését tette lehetővé. A felszínen valószínűleg nincs vízjég. Néhány száz méteres dombokat figyeltek meg, a lejtők dőlésszöge kb. 10 fok. Találtak egy 30 kilométer átmérőjű fényes, kör alakú tartományt, ezt egy jégvulkán kupolájának gondolják. A jégvulkán nem vízjeget, hanem valószínűleg nitrogénjeget hozott a felszínre. Újabb, jobb felbontású felvételekre lesz szükség, csak akkor lehet kizámi egy becsapódási kráter lehetőségét.

Mahafy, Paul R.: Intensive Titan Exploration Begins. *Science*. 13 May 2005, **308**, 969–970. és a közlemények a 970–995. oldalakon, Prockter, Louise: Shades of Titan. *Nature*. 9 June 2005. **435**, 749–750.

J. L.

SZÍNES MÉTERRÚD MOLEKULÁKHOZ

A biológiai molekulák nanométer méretekben zajló mozgásának nyomon követésére különböző fluoresszcens festékekkel jelölik meg a molekulákat, a megvilágítás után kilépett fluoresszcens fény színe attól függ, milyen távol vannak egymástól a festékjelölések (FRET

technika). A módszer hátránya, hogy csak 10 nanométernél közelebb levő festékmolekulák esetén működik, és a megvilágítás után egy perccel már megszűnik a fluoreszcens fény. A Kaliforniai Egyetem (Berkeley) munkatársainak új eljárása mindkét problémára megoldást kínál. A mérhető távolság 70 nanométernél több, és nincs időbeli korlát a változások nyomán követésében. 40 nanométernél nagyobb aranyrészecskéket használnak hossz méréshez. Az egymáshoz közeli nanorészecskék hatással vannak egymás elektronjainak mozgására. Az elektronállapotok megváltozása (plazmon rezonancia) miatt megváltozik a nanorészecskékről szórt fény hullámhossza. A kísérletben az egymástól viszonylag távol levő arany nanoszemcsék legerősebben zöld fényt sugároztak, 540 nanométernél körüli hullámhosszal. Az egymáshoz közelebb vitt aranysemcsék fénye a vörös felé tolódott el, a hullámhosszváltozás mintegy 20 nanométernél volt. A zöldből vörösbe tartó szín folyamatosan változott a távolság változtatására, tehát működik a színes molekuláris méterrúd. A módszerrel ezután DNS szálak összekapcsolódását és szétválását követték nyomon. Ki tudták mutatni, hogy a két DNS szál összekapcsolódásakor a szálak merevebbé váltak: a szórt fény hullámhossza néhány nanométernél a spektrum kék vége felé tolódott el, vagyis a jelző arany nanorészecskék 2 nanométernél eltávolodtak egymástól.

Service, Robert F.: Color-Changing Nanoparticles Offer a Golden Ruler for Molecules. *Science*. 20 May 2005. **308**, 1039.

J. L.

ÚJ FEJLEMÉNYEK KORÁBBI HÍREKRŐL

Megegyezés született az ITER nemzetközi termonukleáris reaktor felépítéséről; a helyszín Cadarache, Franciaország (legutóbb: *Az ITER és a világpolitika, Kitekintés*. 2004/11). Az épít-

tés idejét tíz évre, költségét 4,6 milliárd euróra tervezik, az építés ötvenezer embernek ad munkát. A költségek 40 %-át az EU, 10 %-át Franciaország állja, a többit az USA, Oroszország, Japán, Kína és Dél-Korea. Az ITER üzemeltetését 20 évre tervezik.

Valószínűleg még sincs öt kvarkot tartalmazó, pentakvark részecske. (Legutóbb: *Pentakvark, magyar részvétellel, Kitekintés*. 2004/3) 2003 végére több mint tíz kísérleti csoport számolt be pentakvark észleléséről. A későbbi, más módszerrel és jobb statisztikával végzett mérések negatív eredményt hoztak. Egy nagyobb kísérleti adathalmaz feldolgozásának eredménye az év végére várható. (Close, Frank: Vanishing Pentaquarks. *Nature*. 19 May 2005. **435**, 287.)

J. L.

MADÁRINFLUENZA A VADMADARAKBAN

Északkelet-Kínában vadmadarak ezrei fertőzöttek meg olyan madárinfluenza-vírussal, amely genetikailag közeli rokona a Távol-Keleten hónapok óta pusztító H5N1 törzsenek. A kínai kutatók, Guan Yi vezetésével megkongatták a vészharangot: a vadludak, sirályok akár 1000-1500 kilométert is megtehetnek naponta, elhurcolva a kórokozót a világ olyan területeire is (Ausztrália, Európa), amelyek egyelőre mentesek a madárinfluenzától. Ez jelentősen növeli annak esélyét, hogy kialakuljon egy vírusváltozat, amely emberről emberre is terjed. Ekkor a spanyolnáthához hasonló világjárvány alakulhat ki, s emberek százazreinek halálát okozhatja, hisz hónapok telhetnek el, míg megszületik az új vírusváltozat elleni hatékony vakcina.

Eddig Vietnamban, Thaiföldön és Kambodzsában összesen 154 ember fertőződött meg madárinfluenza-vírussal, és 54-en haltak bele a betegségbe. E fertőzések mindegyike házityúkoktól, háziludaktól származik, ezért

a hírek, amelyek szerint a H5N1 egyik változata már a vadludak között is terjed, erősítik a feltételezést, hogy a madárinfluenza globális fenyegetést jelenthet. A kutatók szerint a vadludak fertőzöttségének terjedése miatt már a Délkelet-Ázsián kívül élő famereknek is jobban kell figyelniük a betegség jeleire. A madárinfluenzát szinte lehetetlen megfékezni, ha egyszer fölüti a fejét egy farm baromfiállományában – figyelmeztetnek.

Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Migratory Birds. *Science*, 8 July 2005. 309. 5732. Published Online 6 July 2005. 10.1126/science.1115273

G.J.

A HEROIN ALZHEIMER-KÓRT OKOZHAT?

Korai Alzheimer-kórra emlékeztető elváltozásokat találtak herointúladagolásban elhunyt fiatalok agyában brit kutatók. A mintákat olyanok agyi metszeteivel hasonlították össze, akik váratlanul haltak meg, és biztosan nem voltak drogfogyasztók. Megállapították, hogy a drogosok egyes, tanulásával, memóriával, érzelmi élettal kapcsolatos agyterületein megkezdődött az agy pusztulása annak ellenére, hogy átlagos életkoruk nem érte el a 40 évet. A kutatást vezető Jeanne E. Bell szerint az elváltozások nem olyan súlyosak, hogy memória- vagy gondolkodási nehézségeket okozhattak, de felvetik a lehetőséget, hogy a heroin gyorsítja az agy öregedését. Ezt nemcsak az észlelt anatómiai eltérések támasztják alá, hanem biokémiai vizsgálatok is. A heroinisták agyában ugyanis jelentősen emelkedett mennyiségben fordult elő két olyan fehérje, amely hozzájárul az Alzheimer-kórra jellemző lerakódások, plakkok kialakulásához. Természetesen ezen vizsgálatok alapján nem lehet megállapítani, hogy a heroin hosszú távon valóban szellemi és érzelmi leépülést, demenciát okoz-e, illetve

hogy a drogfogyasztás abbahagyása után visszafordulnak-e a pusztulások folyamatok.

MedlinePlus. 24 June 2005.

Neuropathology and Applied Neurobiology Online. 21 June 2005.

G.J.

MÉG AZ EGYPETÉJŰ IKREK SEM EGYFORMÁK

Spanyol kutatók egypetéjű ikrek genetikai sajátságain keresztül vizsgálták, hogy a környezet hogyan befolyásolja az örökítőanyag működését. Az egypetéjű ikrek jó alanyok erre, hiszen genetikailag majdnem teljesen megegyeznek, mégis számos öröklődő sajátságban – például bizonyos betegségre való fogékonyság – eltérhetnek egymástól.

Mario F. Fraga, a Spanyol Nemzeti Rákintézet munkatársaival 160 egypetéjű ikerpár génjeinek aktivitását vizsgálta, az ikrek kora 3 és 74 év közé esett. Megállapították, hogy minél idősebb az ikerpár, génjeik működésének mintázata annál inkább eltér egymástól. Az eltérés mértékét növeli az is, hogy mennyi időt töltöttek távol egymástól, és milyen egészségügyi problémáik voltak. A vizsgálat bizonyítja, hogy a környezet és az életmód (táplálkozás, dohányzás, rendszeres testmozgás vagy mozgásszegény életmód) befolyásolják azokat a biokémiai mechanizmusokat, ún. epigenetikai tényezőket, amelyek szerepet játszanak abban, hogy egy bizonyos gén működik-e vagy sem. Az egypetéjű ikrek azért nem egyformák, mert az epigenetikus tényezők megváltoztatják génjeik működési mintázatát.

Identical Twins Exhibit Differences in Gene Expression. *Scientific American.com* 05 July 2005. <http://www.sciam.com/article.cfm?articleID=0001616A-93A1-12C5-93A183414B7F0000&sc=I100322>

G.J.

Jéki László – Gimes Júlia

Könyvszemle

Körner Zsuzsa: A teleszerű lakásépítés története Magyarországon 1850-1945

Urbanisztikai füzetek 3, TERC, Budapest 2004

Az értelmező szótár szerint a telep „kisebb (különálló) ideiglenes, illetve sajátos célú vagy helyzetű település”, amit ha a lakás funkcióval kapcsolunk össze, többnyire valami szegényes dolog jut az eszünkbe: munkástelep, szükségtelep, cigánytelep. Nem véletlen, hogy az 1945 előtti legismertebb magyarországi telepről, az eredetileg munkástelepeknek épült és sokáig úgy is számon tartott kispesti beépítésről szóló könyv 1994-ben már *Kertvárosunk, a Wekerle* címmel jelent meg.¹ Munkástelepen nem szeretnénk lakni, kertvárosban annál inkább. A munkástelep és a kertváros szavak kettőse jól kifejezi a teleszerű építéshez kapcsolódó negatív és pozitív tartalmakat. A teleszerű építés magában hordja a központi akarat jelenlétét, a telepítés mesterséges voltát a hagyományosan létrejött városrészek spontaneitásával szemben, s a tudatos társadalmi szegregációt, azzal, hogy adott csoport lakóhelyétül szolgál. Másrészt épp az egyidejűség és a tervezettség az, ami lehetőséget ad a kísérletezésre, egy új településforma megvalósítására, a kertváros esetében például a városi és a vidéki életmód előnyeinek egyesítésére. A teleszerű lakásépítést elsősorban a politika és a gazdaság határozza meg, ugyanakkor egy kor társadalomképének a lenyomata is, amely legtöbb esetben

a jelen viszonyait mutatja, néha mégis az elképzelt jövőnek teremt keretet. A munkástelep a szükségmegoldást idézi, a kertváros az ideális környezetet.

Körner Zsuzsa könyvében a teleszerűség kategóriáját három kritérium teljesülésével határozza meg: az egyidejűség, a célzott népességi csoport és az egységesség elve. Az elvek sorrendje egyúttal azok fontosságát és a vizsgálat körébe bevont épületegyüttesek válogatási szempontjait is meghatározza: a szerző minden olyan építési akcióra kitér, ahol akár egy háztömbnyi területen egyszerre, egy koncepció szerint épültek lakóépületek. A tágra szabott keretekbe aztán számos, sokszor nagyon különböző telep is belefér. A minták az államilag finanszírozott, mezőgazdaságra épülő telepes falvaktól a nagycsaládosok részére szervezett városrészi ONCSA-telepekig, a szoba-konyhas bányászalakásoktól az Óbudai Gázgyár tisztviselőtelepig terjednek, de említésre kerül a magánereős bérházépítés néhány nagyobb területet érintő budapesti példája is. A gazdag háttéranyagra és elmélyült saját kutatói munkára épülő könyv a téma teljes áttekintését nyújtja, ha nem is vállalkozik minden egyes akció részletes elemzésére.

A könyv a teleszerű lakásépítés történetének nemzetközi áttekintésével indul, mintegy előzményét, majd párhuzamát adva a hazai példáknak. Ezt követi a teleszerű építés általános kérdéseivel foglalkozó rész, a vizsgálati kör meghatározása és a vizsgálati szempontok megadása. A lehetséges rendszerezési elvek közül a szerző hámat emel ki: 1. Az építetők köre szerinti rendszerezés. 2. A telepek lakóinak társadalmi státusa szerinti rendszerezés. 3. Morfológiai rendszerezés. A

¹Nagy Gergely: *Kertvárosunk, a Wekerle*. F. Szelényi Ház, Veszprém, 1994

ki, kinek és hogyan épített telepet hámas kérdéséből a szerző végül az építetők kilétét ítéli meghatározónak, ami átfogja a telepszerű lakásépítés egészét, s a további fejezetekben az építetők szerint tárgyalja a témát. Az építetők körének – állam, városok, vállalatok, Országos Társadalombiztosító Intézet, házépítő szövetkezetek, magánérő, egyház – kiemeléséből több előny is származik. Áttekinthetővé válik, hogy ki épít, milyen célból, és hogyan finanszírozza a programot, majd vizsgálható az így létrejött telepek társadalmi, végül a telepek helyszíne, telekhasználat, morfológiája, lakásösszetétele és építészeti értékei. Az építetők szerinti rendszerezésnek vannak azonban hátrányai is. Mivel a könyv száz év építkezéseit tekinti át, az olvasó számára annyiszor indul újra a történet, ahányszor egy új építetők tevékenysége kerül tárgyalásra, ami nem kevés, hiszen a korábban felsorolt hét főbb építetők körén belül a könyv külön tárgyalja az egyes minisztériumok és nagyvállalatok építkezéseit. Az események így töredezték, összefüggéseikben nehezen követhetővé válnak. A következtetések levonására, a telepszerű lakásépítés hazai lakásépítésen belüli súlyának a meghatározására, általános jellemzőinek a megfogalmazására a szerző sem vállalkozik.

A könyvet végigolvasva a recenziószámára mégis kirajzolódik egy kép a hazai telepszerű lakásépítés első száz évéről. Az építetők és a finanszírozás szerepét kiemelő feldolgozás egyértelmű tanulsága a szinte állandó (valós vagy csak hivatkozási alapként használt) pénzhiány, amely indokként szolgált arra, hogy a mennyiségi szempontok fontosabbak a minőségiéknél. „Ha az adott évben a

rendelkezésre álló összegből rövid idő alatt tudtak nagy számban az igénylők anyagi helyzetének megfelelő egyszoba-konyhás lakásos telepeket építtetni, akkor mindig megszavazták a nagy sűrűségű földszintes telepek építését” – írja a szerző a főváros lakáspolitikája kapcsán, de a mondatot szinte minden építetőnél megismételhetné volna. A fenti szemléletből is következik, hogy az egyes lakás- és épülettípusokat, a minőséget, a telepítést, a díszítettséget sokkal inkább meghatározta, hogy kiknek a számára építették, mint az, hogy ki volt az építetők. A társadalmi különbségeket tükröző-kifejező építészeti megoldások a nagyobb vállalati telepeken belül különösen jól láthatóak, az ózdi munkáskolónián belüli, a tisztisor, az altiszt lakóházak és a munkásházak közötti látványos szegregációra a szerző is rámutat. Végül a könyv szomorú tanulsága, hogy a telepszerű lakásépítésben rejlt kísérletekre – az ideális forma, az ideális, de legalább előre tekintő környezet keresésére – szinte alig van felmutatható példa a hazai telepszerű lakásépítésben.

Körner Zsuzsa hiánypótló művet hozott létre, amikor a hazai telepszerű lakásépítés száz évének történetét megírta, közzétette gazdag kutatási anyagát, és a leírtakat számos ismert és sok új ábrával illusztrálta. A könyv szerkesztése jól segíti a megértést, a harmadik kötetével új külsőben megjelenő *Urbanisztikai füzetek* pedig végre a sorozat tartalmához illő formát kapott. (*Körner Zsuzsa: A telepszerű lakásépítés története Magyarországon 1850-1945. Urbanisztikai füzetek 3. Budapest: TERC, 2004*)

Simon Mariann
építészettörténész, BMGE

Tudományelméleti kérdések a nyelvészetben

Az ismeretszerzés és ismeretfeldolgozás folyamataira vonatkozó tudományelméleti felismerések a múlt század második

felében meghatározó szerepet játszottak a modern nyelvészet létrejöttében. A hatvanas-hetvenes években a tudományelmélet közvetítésével egyre nagyobb teret nyert a természettudományos szemléletmód a nyelvi kutatásokban. Ezzel párhuzamosan

a nyelvészeti kutatások új eredményei is ösztönzően hatottak a tudományelmélet és a tudományfilozófia fejlődésére.

Az elmúlt két évtized során azonban érezhetően megváltozott nyelvészet és tudományelmélet harmonikus együttműködése. A tudományelmélet képviselőinek figyelme ma többnyire a naturalizmus valamelyik népszerű problémájára irányul, a nyelvészek pedig saját szakterületük belső kérdéseinek elmélyítésére koncentrálnak. Elsősorban ezzel az érdeklődésbeli különbséggel magyarázható, hogy az utóbbi időben csak elvétve fordult elő termékeny párbeszéd a két tudományterület szakértői között.

Nemrég megjelent, német nyelvű kötetében Kertész András e párbeszéd megújításának lehetőségeit mutatja be. Kertész meglátása szerint a tudományelmélet nyelvészeti alkalmazása a kutatás jelenlegi stádiumában mindkét szakterület számára előnyös lehet. Több érveléssel is alátámasztható, hogy a kortárs nyelvészeti elméletek szempontjából miért lenne hasznos újratárgyalni néhány alapvető tudományelméleti kérdést. Először is, a nyelvészeti kutatások gyakran olyan előfeltevésekből indulnak ki, amelyek a tudományelméleti reflexió fényében ma már elfogadhatatlannak minősülnek. Másodsorban, a nyelvészeten felmerülő elméleti kérdések egy része – az alapkérdések túlnyomó többsége – csak a nyelvészet hatókörén kívül eső ismeretek alkalmazásával válaszolható meg eredményesen. Végül megemlíthető, hogy a tudományelméletben felhalmozott tapasztalatok hozzájárulhatnak a nyelvészeti munkában alkalmazott argumentációs módszerek finomításához és a következtetésekben felmerülő esetleges hibák kijavításához.

Vitathatatlan, hogy a tudományelmélet számára is előnyökkel járma a nyelvészettel való szorosabb együttműködés. A szemantikai, szintaktikai vagy pragmatikai kérdéseket elemző nyelvészek ugyanis olyan árnyalt nyelvhasználati problémákra is érzékenyen

reagálnak, amelyek a tudományelmélet saját nézőpontjából általában nem is észlelhetőek. Ennélfogva a nyelvészet fogalmaival gazdagítani lehetne a tudományelmélet hagyományos szótárát, és bővíteni lehetne azon kérdések körét, amelyekkel a tudományelmélet jelenlegi képviselői foglalkoznak.

E megfontolások alapján Kertész egy olyan metalingvisztikai kutatási programot vázol fel, amelyben a nyelvészeti és a tudományelméleti szempontok egyenlő hangsúllyal jutnak érvényre. A gondolatmenet kiindulópontja és egyben vezérfonala a tudományos naturalizmus álláspontjának részletes és újszerű elemzése. Kertész rámutat, hogy a naturalizált szemléletmódra hagyatkozva a nyelvészet egyes részterületein belül eredményesen alkalmazható metatudományos elméleteket lehet létrehozni. Különösen érdekesnek számít ebből a szempontból a metafora *George Lakoff* és *Mark Johnson* nevéhez fűződő kognitív nyelvészeti elmélete és a kétszintű moduláris szemantika *Manfred Bierwisch* és *Ewald Lang* által kidolgozott modellje. Kertész szerint mindkét elméletre érvényes, hogy tudományelméleti reflexióval ellentmondások mutathatóak ki tárgy tudományos állításai között, és tipikus logikai hibák fedezhetőek fel következtetéseikben, de e reflexió önmagában véve egyik esetben sem alkalmas arra, hogy megfelelő szaktudományos megoldást is kínáljon a feltárt nehézségekre. Ez végső soron azt jelenti, hogy a tudományelméleti reflexió módszerével feltárt problémák megoldásán a nyelvészeknek már saját eszközeikkel kell tovább dolgozniuk.

Nemzetközi mércével mérve a Kertész által felvázolt metalingvisztikai program egyik legszembetűnőbb újdonsága fogalmi és látásmódbeli nyitottságában áll. A szerző végleges tézisek és zárt elméletek helyett mindentűt új problémamegoldási lehetőségeket keres, olyan szabályokat, amelyek az egzakt tudományos elméletalkotás előfeltételét képe-

zik. Ezért illusztrálja elemzéseit számos esettanulmánnyal. A metafora kognitív elméletének elemzése során például a nyelv fogalmához kapcsolódó fogalmi metaforák sokaságát veszi szemügyre, a moduláris szemantika áttekintésekor pedig a szemantikai aluldefiniáltság tipikus példáit mutatja be.

Az elkövetkező évek egyik izgalmas kérdése, hogy a metalingvisztika kutatási programja milyen módon és milyen mértékben támasztható alá újabb alkalmazásokkal. Vár-

juk a folytatást. A téma iránt érdeklődő olvasók figyelmébe ajánlom Kertész András egy további, szintén a közelmúltban megjelent kötetét is: *Cognitive Semantics and Scientific Knowledge*. Amsterdam/Philadelphia: John Benjamins, 2004. (András Kertész: *Philosophie der Linguistik. Studien zur naturalisierten Wissenschaftstheorie*. Tübingen: Gunter Narr Verlag, 2004. 440 p.)

Vecsey Zoltán

SZTE Bölcsészettudományi Kar

MINDENTUDÁS EGYETEME

I-IV. – Sikersztori – helyben, képen, gépen, papíron

„Lehetséges-e enciklopédikus tudás a 21. században? Lehetséges-e ma a tudás valamiféle teljességét birtokolni; ha nem is mindent, de mindenképpen lényegeset tudni; s jelesül a tudományoknak – ha nem is minden területén, de legalább – minden alapvető területén otthonosan mozogni?”

E kérdéseket Nyíri Kristóf akadémikus fogalmazta meg a *Mindentudás Egyeteme* széleskörű publikuma előtt. Ez nemcsak szólásforma: aki nyomon követi a *Mindentudás Egyetemének* sikertörténetét, pontosan tudja, hogy ez a publikum a szó értelmének teljességében széleskörű. Korántsem csupán a Műszaki Egyetem impozáns auditoriumát hétről hétre birtokba vevő, szívet melengetően változatos összetételű hallgatóságot jelenti, hanem mára bizony a magyar felnőtt népesség nem kevesebb, mint felét érinti.

A hazai hagyományokra építkező, az angolszász és francia tudománykommunikációs gyakorlat tapasztalatait feldolgozó, de mindettől több ponton is elrugaskodó tudományos ismeretterjesztő projekt az elmúlt három évben a társadalom összes információs csatormáját meghódította. Olyan eredményességgel állítja a maga szolgálatába a manapság egyre kevesebb értéket felmu-

tatni képes elektronikus és írott sajtót, olyan hozzáértéssel nyúl a Gutenberg-galaxis végnapjaiban vergődő könyvkultúrához, hogy ez már önmagában is komoly tanulságokkal jár. A *Mindentudás Egyetemé*-nek katedróján elhangzó előadásokat felvonultató könyvsorozat negyedik kötetének megjelenése megfelelő alkalmat kínál arra, hogy az érdeklődő megpróbálja e tanulságok közelébe férközni.

A Nyíri professzor által konkrétságában felvetett – de áttételesen minden egyes előadás során megfogalmazódó – dilemma, hogy tudniillik miben is áll és hol lakozik a tudás, a jelenkori ember egyik legnagyobb problémája. A legkülönbözőbb forrásokból rázúduló információáradat alatt elevenen eltemetve nemhogy értelmezni és osztályozni nem tudja, de jószerivel felfogni sem nagyon bírja mindazt, amit tudásnak hisz. Ez az inkompetencia egyrészt rendkívüli szorongást, másrészt indokolatlan magabiztosságot szül. Az egyes ember még sosem állt ilyen nagyszámú információ birtokában az őt körülvevő világról, és *ad absurdum* még sosem volt ennyire védtelen – zavarodott és tanácstalan.

E mára közhelyszámba menő státusz megállapítása a kötetek szempontjából csak annyiban érdekes, amennyiben a *Mindentudás Egyetemének* befogadó közegét írja le. Így válik ugyanis érthetővé, hogy milyen kényes feladat előtt álltak e projekt gazdái

éppúgy, mint a kötetek tervezői és szerkesztői. Rendelkezésre állt a tudós társadalom a maga – esetenként specifikus, de mindenképpen – jól strukturált ismeretanyagával, amit aztán el kellett juttatniuk az általános-ságban túlniformált, de arányaiban kevésbé kvalifikált egyes emberhez. Ez már csak azért is nehéz feladat, mert az alaphelyzetből fakadó gátlások az egyes emberben nehezen oldódnak.

Az, hogy ezek a kötetek utat találtak saját közönségükhöz, jórészt annak tudható be, aminek egyébként maga a *Mindentudás Egyeteme* is köszönheti népszerűségét, hogy tudniillik híján vannak mindenféle intellektuális gőgnek és megváltó küldetés tudatnak. Egyszerűen kommunikálnak, mindenféle modorosság nélkül invitálnak: „volna itt egy s más, ha érdekel, szívesen beszélünk róla”. Ez a magatartás a napjainkban oly divatos és megvalósulásában oly ritkán értelmet nyerő interaktivitás alapja. Az interaktivitása, ami a *Mindentudás Egyetemének* napi gyakorlatát és annak lenyomatát, a megjelent köteteket egyaránt jellemzi.

A külső megjelenésükben egységes, A4-es formátumú kötetek táblaboritását *envelop* védi, melynek halvány szürkéjén a cím (*MINDENTUDÁS EGYETEME*) és az embléma dombornyomása elegáns, de nem hivalkodó. Az igényes papírválasztás, a megszokottnál nagyobb betűméret, a tagolt tördelés élvezhetővé, ezáltal könnyebben befogadhatóvá teszi a tartalmat. Mindez nem jelent mást, mint hogy a négy kötet mind-egyike szép könyv, jó kézbe venni, izgalmas nézegetni, kellemes olvasni.

A belső tipográfia szintén egységes, ami egy sorozattól jogosan elvárható. A széles margón elhelyezett képek és illusztrációk a szövegtestben alkalmazott kiemelésekkel (fetteléssel) együtt tovább differenciálják az előadások jelentésrétegeit. Bizonyos momentumok képi megjelenítésének szándéka ugyanis nemcsak abból a feltevésekből

táplálkozik, hogy tudniillik bizonyára akad, aki nem pontosan érti vagy tudja, miről is ejt szót az előadó, hanem vélhetően legalább ilyen fontos szempontként merül fel a továbbgondolásra, további tájékozódásra készítés igénye is. Ez utóbbira talán egyes hivatkozott művek borítólapjának szerepeltetése a legnyilvánvalóbb példa, hiszen illusztrációként mi más célt szolgálna, ha nem azt, hogy az olvasó érdeklődését felkeltse, illetve megkönnyítse az utánjárást.

A képszerkesztés – kínálatának vitathatatlan bősége és változatossága mellett – némi következetlenséget mutat. A műalkotások, műemlékek adatolása hiányos és többféle összetételben fordul elő. Ami biztos szerepel minden képaláírásban, az a remekmű címe – amit pedig biztos hiába keresünk, az az illető alkotás fellelhetősége. A mester a legtöbb esetben megnevezetük, de előfordul az is, hogy említetlenül marad. Magának a beszerkesztett képek az eredetéről pedig nemhogy a képaláírásokban, de még az impresszumban sem olvasható semmi.

A képek mérete és elhelyezkedése is esetlegesnek tűnik. Nem jelenthető ki, hogy magyarázó ábra csak a szövegtestben, portré, illetve illusztráció csak a margón jelenhet meg. Olybá tűnik, hogy van, aki, ami elfér a margón, és van, aki, ami bekéredzkedik a sorok közé. Ez utóbbiak mindig nagyméretűek, ami nemegyszer a fotó minőségének rovására megy.

A tudósportrék azonban feledtetik az előbb említett átgondolatlanságokat: elhelyezésükben, méretükben, kivitelükben és persze tartalmukban egyaránt nagyszerűek. (Jó volna tudni, hogy a felvételek kinek a tehetségét dicsérik, sajnos, az impresszumból sem derül ki...)

A kötetek segédeszköztára nem hagy maga után kívánnivalót – teljessége egyben pozicionálja a kiadványt. A névmutatót és a tárgymutatót angol nyelvű tartalomjegyzék követi, ezután minden egyes előadás angol

nyelvű rezüméje áll. A professzorok irodalmi ajánlásait előadásaik végén teszik meg.

Fontosnak tartom megjegyezni, hogy a lapszéli szómagyarazatok formai megjelenésükben és szerkesztettségükben egyaránt a kiadvány ékességei. A *Mindentudás Egyetemének* alapvető – és a fentiekben már érintett – szervezőelvéről árulkodik az, hogy nemcsak szakkifejezések, illetve idegen szavak, hanem köztudottnak vélt jelentéssel bíró szavak, szókapcsolatok is helyet kaphattak itt. Ez erőteljes kifejeződése annak a kommunikációs attitűdnek, mely a lehető legkevésbé számol előfeltevésekkel és hozott tudással, így egyrészt minimalizálja a félreértés lehetőségét, másrészt kikapcsolja a kommunikáció folyamatából a befogadó nemtudásból származó szégyenérzetét. És ez a kulcs.

Akik úgy gondolják, hogy e kijelentéssel túlzásokban esem, engedjenek meg egy rövid kitérőt. Próbáljanak meg visszaemlékezni az első matematika-, de még inkább az első fizika- vagy kémiaórájukra. Ez ugye az ember tizenegy éves kora körül esedékes. Azután próbálják meg megbecsülni, vajon hány osztálytársuk döntötte el azonnal, hogy „én ezt úgysem értem”. Ha megvan, üssék föl a *Mindentudás Egyetemének* első kötetét, és lapozzák át a nyitóelőadás anyagát. Vizi E. Szilveszter professzor úr az élet és a halál biológiumáról beszél. Vannak itt szabad gyökök, isémia, atrófia, Parkinson-kór, akció potenciál, egyiptéjű ikrek, klónozás – némelyik egészen ismerősen cseng. Most pedig azt tessék megbecsülni, vajon az egykori osztálytársak közül hányan éreznének kedvet ahhoz, hogy egy ilyen gondolatmenetben elmélyüljenek. Tovább megyek: hányan vennék a bátorságot hozzá?

Márpedig a *Mindentudás Egyetemének* előadásai iránt a magyar felnőtt lakosság fele érdeklődést mutat. A *Mindentudás Egyetemének* első három kötete 30 ezernél is magasabb példányszámban fogyott.

Meggyőződésem szerint azért, mert nem támaszt erőltetett elvárásokat: a *Mindentudás Egyeteme* olyan struktúrájú közeget teremtett tudósok és laikusok számára, amelyben sem előbbiek, sem utóbbiak nem kényszerülnek szerepváltásra. A professzoroknak nem kell konyhanyelven előadniuk, a hallgatóságnak pedig nem kell úgy tennie, mintha értené azt, amiről valójában fogalma sincs. Ez minden bizonnyal ennyire egyszerű.

Az egyes kötetekről

I.

A sorozat nyitókötetének elsőségét jószerivel csak az alapítók: a Magyar Telekom (akkor még Matáv) elnök-vezérigazgatójának és az MTA elnökének ajánlása, valamint az MTA kommunikációs és tudománypolitikai igazgatójának összefoglaló igényű utószava teszik egyértelművé.

Ezektől eltekintve gyakorlatilag bármely utána következővel felcserélhető. Sem megjelenésében, sem szerkesztésében nem hordoz olyan elemet, amelyet a későbbiekben a szerkesztők újragondoltak volna. A *Mindentudás Egyetemének* első tizenkilenc előadását közli szerkesztett formában. Sorrendiségüket az eredeti időbeliség, nem pedig tematikus szempontok határozzák meg.

Az első előadás az Akadémia elnökéé. Pléh Csaba a nyelv és az emberi gondolkodás összefüggéseiről beszél, Venetianer Pál a gének befolyásolhatóságát firtatja. Romsics Ignác a történelem definícióját keresi, Marosi Ernő a művészettörténetet mint az emlékezés tudományát mutatja be. Kroó Norbert a fizikai tudás, Hámori József az emberi agy teljesítőképességének határait kutatja. Almár Iván arra vár választ, vajon egyedül vagyunk-e az Univerzumban, Láng István pedig arról beszél, milyen szerepet játszik a környezetvédelem abban, hogy egy darabig még maradhatunk. Jéki László a radioaktivitásról, Szegő Károly magáról a Naprendszerrel tesz megállapí-

tásokat. Borhidi Attila a növények, Ferge Zsuzsa az emberek társadalmát elemzi. Vicssek Tamás szerint az igazán érdekes dolgok mindig a rend és a rendezetlenség határán történnek. Andrásfalvy Bertalan a néprajzudományának szerez rangot a diszciplínák között. Zrínyi Miklós az intelligens anyagok valóságosságát bizonyítja, Bencze Gyula a nukleáris energiát illető téves hiedelmeket oszlatja, Somlyódi László pedig arra figyelmeztet, hogy ne higgyünk a szemünknek, a vízkészletünk bizony apad.

A sort Bor Zsolt előadása zárja: a fizikus a lézerről, annak mibenlétéről és hasznosításának lehetőségeiről fejt ki álláspontját.

II.

A sorozat második kötetében visszaköszönnek témakörök. Ormos Mária a történelem pusztá létével kapcsolatban fogalmaz meg kérdéseket, Klement Zoltán a növények önvédelméről beszél, Mészáros Ernő a Föld lakhatóságának kritériumait, Falus András génjeink szerepét magyarázza el.

Vékás Lajos az EU-n belüli jogalkotás egyre aktuálisabb kérdését taglalja, Horn Péter az agrárgazdaság uniós kilátásait elemzi. Palánkai Tibor az európai integráció hasznát és terheit állítja rendszerbe, Gángó Gábor a nemzetekről, népek életéről és haláláról elmélkedik. Ormos Pál a fény biológiai szerepét, Papp Zoltán a magzatkort mutatja be.

A tavaszünnepek eltérő hitbéli-vallási hagyományait bemutató Schweitzer József és Erdő Péter előadása tettében korszakalkotónak bizonyult. Az MTA elnökét, Vizi E. Szilvesztert dicséri, hogy akarta és tudta egy asztalhoz ültetni a katolikus és a zsidó főmél-tóságokat. Aki ott volt, megélte, aki pedig a kötetben lévő portrét látja róluk, elhiszi, hogy aznap fontos dolog történt. Köszönet érte.

Radnóti Sándor az izlést veszi górcső alá, Erdei Anna pedig az immunrendszert. Vissy Károly az időjárás előrejelzését magyarázza, Tringer László a depresszió aspektusait elem-

zi. Mihály György a kvantumfizika hasznát, Furka Árpád a gyógyszerkutatók forradalmát mutatja meg. Sólyom Jenő az alacsony hőmérsékleti viszonyok jelentőségét taglalja, míg Tulassay Tivadar azt firtatja, hogy megelőzhetőek-e a civilizációs betegségek. Pap László a globális helymeghatározásról, Lovász László a számítógépek és a matematika kapcsolatáról szól.

Az MTA elnökének húsvéti bevezetőjével együtt huszonhárom előadást vonultatnak fel a szerkesztők. Az első két kötet alapján az már jól látható, hogy egyfajta tudástár létrehozása a cél: egy olyan – enciklopédikus igényű, de semmiképpen sem enciklopédia jellegű – gyűjteményé, ami legalább annyira érdekes és látványos, mint amennyire tudományosan releváns és társadalmi szempontból mértékadó.

III.

A harmadik kötet új szint hoz, miközben régiekkel is operál. Esterházy Péter személyében bevételnek az előadók közé az írók, a költők – a nyelv napzsamosai.

Palló Gábor a magyar tudós-zsenikről, Tompa Anna az egészségudatról beszél. Kovács Ferenc a bányászat, Jaksity György a pénz természetrajzát adja. Fésűs László szerint a természetes sejtihal valójában egy magától értetődő döntés. Sajó László azt a kérdést teszi fel, hogy vajon ésszerűek-e a jog előírásai. Horváth Zoltán a Mikrokozmoszt, Patkós András a Mindenséget mémmé. Tóth József a régiót mint közigazgatási egységet igyekszik felderíteni, Gyulai József a nanovilágig vezető utat írja le. Szabad János az anyai öröklődést vizsgálja, Nádasdy Ádám a nyelv változását. Havass Miklós az információs társadalom kialakulásának hosszú folyamatáról, Máray Tamás az internet működésének rejtett összefüggéseiről ad elő. Csányi Vilmos az emberi természetet biológiai gyökeréig vezet vissza, Nyíri Kristóf pedig az emberi tudásvágy jelenkori céljait mérlegetti.

A karácsonyi előadásokat ezúttal is Vizi E. Szilveszter vezeti be – Gáncs Péter a karácsonyi evangéliumot elemzi, Szabó István pedig a szeretet keresztényi dimenzióiról elmélkedik.

E kötet végén *Tudomány és (multi)média* címmel interjú-összeállítást közölnek a szerkesztők. A *Mindentudás Egyetemének* alapítói fejtik ki véleményüket a jelenkori tudományos ismeretterjesztésről, ezen belül is elsősorban saját projektjükéről.

IV.

A *Mindentudás Egyetemének* negyedik kötete a napokban látott napvilágot. Formájában és szerkesztési elvei alapján az előzőek folytatása: talán csak visszafogottabb, fegyelmezettebb képszerkesztése teszi némileg eltérővé, no és a két vállalati alapító Matáv és Axelero Internet megváltozott logója. Itt érdemes megjegyezni, hogy az angol nyelvű tartalomjegyzéket megelőzi egy kitüntetés: A *Mindentudás Egyeteme* 2004-ben elnyerte a Prima Primissima díjat, annak „magyar oktatás és köznevelés” elnevezésű kategóriájában.

A kötetben Heller Ágnes a modernitást szeretné megszabadítani negatív felhangjától, Vidor Ferenc a városok jövőjét ecseteli. Szegedy-Maszák Mihály a nemzeti irodalom és a világirodalom jelenkori viszonyát elemzi, Róna-Tas András pedig a magyarság kialakulását. Raskó István az emberi populációk eredetének nyomába szegődik, Dudits Dé-

nes pedig a növények szexuális életének molekuláris titkait boncolgatja. Hunyadi György a nemzeti sztereotípiákat értelmezi, Lámfalussy Sándor pedig az euró bevezetésének kívánatos hatásait és kevésbé megnyerő érveit sorakoztatja fel. Borsos Antal a nemek kialakulását ismerteti, Bán Zsófia pedig az irodalom nemét keresi. Ádám Veronika táplálkozási szokásaink átalakításának szükségességét támasztja alá tudományos magyarázattal, Iván László pedig az öregedés folyamatába enged bepillantást. Horváth Iván a régi magyar irodalom és a mai számítástechnika összekapcsolását példázza, Besznyák István az emlőrák diagnosztizálásáról és kezeléséről tart előadást, Agócs Zoltán pedig a híd mint építmény lehetséges besorolására kérdez rá – Komárom szlovákiai részében tartott előadása a műszaki szerkezeten túlmenő szimbólumot is jelent. Kondor Imre a banki kockázat, Roska Tamás az érzékelő számítógépek rejtelmeibe kalauzol.

Az évet lezáró előadásban Detrekői Ákos beszél az úrkutatás jelentőségéről, illetve annak a Föld vizsgálatára gyakorolt hatásáról.

A *Mindentudás Egyetemének* eddig megjelent négy kötete határozott irányba mutat. Az élet teljességét felölelő, formálódó tudástár a végtelenségig bővíthető egészen addig, ameddig a rutin meg nem öli a színvonalat. De ennek ma még nincs jele.

Flóri Anna

Zemplén Győző emlékkönyv és Zemplén the Scientist and the Teacher

Ikerpár született, ez azonnal látszik, hiszen akárhogy forgatjuk a köteteket, azonos díszítésekkel találkozunk – elől Szabolcs Péter emlékérmével, hátul mellszobrával, mindkettőt Zemplén Győzőről mintázta. Közelebbi vizsgálat után látjuk, hogy a nagy-

fokú hasonlóság ellenére csak féltestvérekről van szó, mert ugyan közös szerkesztőtől – Kovács Lászlótól – származnak, de más kiadótól: a *Zemplén Győző emlékkönyvet* a nagykanizsai Batthyány Lajos Gimnázium adta ki, míg az angol nyelvű válogatás a *Studia Physica Savariensia* immár XI. kötetként látott napvilágot.

Mindkét könyv a 125 éve született Zemplén Győzőről szól, de szerencsére nem egy magyar nyelvű emlékkönyvről és rövidített

változatának angol fordításáról van szó. Az angol kötetben szövegből is, képből is értelemszerűen kevesebb van, ám akad többlet is: néhány mondatos ismertetések a korszak jelentős magyar természettudósairól, tanáiról, valamint egy háromoldalas beszámoló az első világháború olasz frontjáról katonaeorvosi szemszögből. Ez utóbbi a magyar változatban is helyén lett volna – majd kilencven évvel a harcok után legendáink megbízhatóságában egyre bizonytalanabbak vagyunk.

Mindezek előrebocsátása után térjünk vissza kiindulásunkhoz – mondanivalóját tekintve könyv-ikerről számolhatunk be. Mindkét kiadvány az életpálya bemutatásával indít, egy nagy ívű tanulmánnyal, ami adatszerűen minden lényegest elmond Zemplénről, és egyúttal érzelmileg megalapozza azt az állítást, hogy *aki őt ismerte, az – mondjuk – a fekete gyémántos Berend Ivánról is elhítte, hogy élt.* (Ez a mondat – mint lefordíthatatlan – az angol változatban nem szerepel.) Fényképek a nagykanizsai szülőházzal, a fiumei gimnáziumról, az Eötvös Kollégiumról, bizonyítványokról és oklevelekről, valamint az olasz front helyszíneiről mindkét kiadványban szerepelnek.

Zemplén Győző irodalmi munkásságának százhat tetele pusztán a címek alapján is tanulságos. Nem ez a helyzet az angol változattal, mert ott csak a legjelentősebb munkák címfordítása található meg – a magyar címekkel megtöltött majd öt oldal feleslegesnek tűnik.

A magyar változat következő fejezetében Kovács László újabb kutatási eredményekről számol be Zemplén életének helyszínein: Budapesten, Fiumében, az első világháború olasz hadszínterén. Az a kezdeményezése is megalapozott, hogy készüljön el a Zemplén családja vizsgálata, hiszen feltűnően nagy számú tehetséges oldalági rokon és leszármazott található rajta. Ebben az interaktív fejezetben még az olvasó is házi feladatot

kap: a Zemplén Győzőt méltató Kozma Andorról, majd az elestéről versben beszámoló Kobozról kell megállapítani kilétüket. Az internet felhasználásával hamar kiderül, hogy csak egy feladatról van szó, hiszen a két név mögött ugyanaz, a ma már kevésbé ismert író, költő található.

Hét oldalon olvashatunk *A fizikai oktatás reformjáról.* Az Országos Középiskolai Tanáregyesület közgyűlésén 1912-ben elhangzott beszédben felsorolt gondok és érvek közel száz éve ismétlődnek, ha nem is mindig ilyen magas színvonalon kifejtve. A teljes szöveg angol fordítása is indokolt – elég Richard Feynman hasonló érvelésű írásaira utalnunk az amerikai műszaki felsőoktatás alapozó fizikájának gondjairól; aminek mintájára immár itthon is a felsőoktatásra maradt Zemplén terveinek megvalósítása.

Abonyi Iván tanulmánya *Az elektromosság és gyakorlati alkalmazásai* címet viseli, és ennek megfelelően méltatja is Zemplén 650 oldalas könyvét 1910-ből a könyv tizenkét ábráján keresztül. Ám mindez a cikk utolsó harmadára marad, a bevezető kétharmad Eötvös Loránd és Zemplén Győző tudományos munkásságát mutatja be, azt a kapcsolatot, amely nélkül a 37 évet élt kutató tevékenysége nehezen lenne értelmezhető.

A legterjedelmesebb tanulmány úgy illik az emlékkönyvbe, hogy szerzője, Zemplén Gábor Áron dédunokaként próbálgathatja orosz-lánckörmeit. A próbálgatás áldozatai a kortárs hazai tudománytörténet és tudományos ismeretterjesztés. A dédapától vett jó példa alapján különösen az ismeretterjesztőket marasztalja el, beállítva a szkeptikus sarkokba az inkontinencia haszonélvezőit nem megfelelő stílusban (le)kezelőket. Remélhetően az évfordulókhoz kényszerített tudománytörténészek és az áltudományokkal nehezen birkózó ismeretterjesztők felismerik a morgolódás mögött a szövetségést. Az angol nyelven kemény tudománykritikához szokott olvasók számára is tanulságosnak

ígérkezik a százéves szöveggel operáló érvelés, legfeljebb a főként magyar nyelvű hivatkozási oldalakat fogják átugrani.

Az *Emlékkönyv* utolsó hamadát a Zemplén Győző Fizikaversenyek és Emléknapi felidézése tölti meg, sok fényképpel, eseménynaptárral, az eredményt elértek névsorával. A középiskolások számára először 1970-ben meghirdetett verseny sajátossága, hogy kísérleti feladatokat is tartalmazott – ezt az újítást azóta számos országos és helyi szervezésű fizikaverseny is átvette. A versenyek a kiválasztás és tehetséggondozás fontos eszközei azóta, hogy 1894-ben elhatározták, hogy „... a *Mathematikai és Fizikai Társulat* minden év őszén ... versenyt rendez oly célzattal, hogy a versenyzők a nevezett szaktárgyak művelésére való rátermettsége megállapíttassék.” A Zemplén versenyek feladatainak rátermettsége megállapítható annak a néhány oldalnak alapján, amelyek az 1981-ben kiadott kötetből változtatás nélkül kerültek át az *Emlékkönyv* utolsó lapjaira.

A *Studia Physica Savariensia* kötetei alapján a magyar fizikatörténet fontos helyszínévé lett Szombathely, a Berzsenyi Dániel Főiskola. Tíz kötete már tekintélyt ad, talán a tizenegyediknél esetleg már nem kell érvelni, hogy miért és kiről szóljon. Ahhoz, hogy két kötet születhessen, szükség lehetett a 125. születésnapra. Ha évfordulóról évfordulóra araszolva is, de gazdagodik a magyar tudománytörténet hozzáférhető kiadványainak köre – ebben az esetben mindjárt két nyelven, a megcélozható olvasóközönség érdeklődését szem előtt tartva. (*Kovács László szerkesztésében: Zemplén Győző emlékkönyv. Nagykanizsa, Batthyány Lajos Gimnázium, 2004; Kovács László editor: Zemplén the Scientist and the Teacher. Szombathely, Studia Physica Savariensia XI., 2004.*)

Füstöss László

egyetemi docens
Budapesti Műszaki
és Gazdaságtudományi Egyetem
Fizikai Intézet

Carl Schmitt jogtudománya

Fontos kötetet tartok a kezemben: egy vaskos tanulmánygyűjteményt a huszadik század egyik legérdekesebb, legellentmondóbb és legsokoldalúbb gondolkozójáról.

Carl Schmitt sokoldalúságát ez a kötet is tanúsítja. Szó van benne politikai elméletéről, jogelméletéről, teológiáról, filozófiáról és filozófiatörténetéről egyaránt. Schmittnek mindezekről van fontos és érdekes, ugyanakkor persze problematikus, mondandója. A kötet egyes részei s azok fejezetei Schmitt érdeklődési területeinek minden fontos tárgyára fókuszálnak.

Schmitt ellentmondásossága már az előszó íróját is mélyen foglalkoztatja, ahogy a kötet számos más szerzőjének írásait is. Schmitt nemcsak katolikus hitű, de katolikus meggyőződésű is volt, méghozzá meggyő-

ződéses konzervatív katolikus. Ugyanakkor a szélsőséges politikai radikalizmus töretlen híve is, Lenintől egészen Hitlerig, olyannyira, hogy a náci Németországban fontos jogász hivatalt töltött be. Számos tanulmány kétségbe is vonja katolicizmusának hitelességét, míg mások inkább politikai radikalizmusának hitelességélt kérdőjelezik meg.

Schmitt érdekessége és elméletének vonzóereje olyanokra is erősen hatott, akik politikai ellenfelei voltak. Alig találkozunk politikai elméletekkel a huszadik század második felében a Schmitt-féle elméletek elemzése vagy kritikája nélkül. A hivatkozások gyakorisága szempontjából csak Hannah Arendt vetekszik vele. Ennek a – bár kritikus – népszerűségnek a titka, hogy Carl Schmitt a szó legszorosabb értelmében önálló gondolkozó volt. Közvetlenül, minden körítés nélkül fejtette ki gondolatait, melyek saját

gondolatai s ugyanakkor újszerűek voltak. Tömör író volt, nem fecsérelte idejét és terét empirikus tények felvonultatására, másokra való hivatkozásokra. Mindig a tárgyra tört, a – szerinte – lényegesről szólt, méghozzá világosan, minden olvasó számára érthetően. De maga a mondandó bonyolult volt, Schmitt nem egyszerűsített le semmit. Tehát nemcsak gondolatai, hanem stílusa is egyik oka volt növekvő népszerűségének.

A Schmitt-„reneszánsz” illetve -vita még a hetvenes években kezdődött, s akkoriban elsősorban „a politikai fogalmának” értelmezéséről majd a szuverenitás kérdéséről folyt. Schmitt szerint van valami, amit „politikainak” lehet nevezni, aminek jelenléte egy összeütközést, egy eszmét, egy tettet „politikaivá” varázsol. Szerinte a barát-ellenség bipoláris fogalom. A barát-ellenség bipoláris fogalma ugyanúgy a politikai szféra jellemzője, ahogy az etikai szférát a jó-gonosz jellemzi, vagy az esztétikait a szép-rút. A kötet második részének első fejezetében különböző szerzők különböző szempontból értékelik ezt a gondolatot. Ugyancsak ebben, majd a harmadik fejezetben szerepelnek azok a munkák, melyek a „szuverenitás” kérdését elemzik, különös tekintettel az úgynevezett „különleges helyzetre” és az efféle szélső vészhelyzetekben való végső döntés jogára. Schmitt szerint az államban az tölti be a szuverén hatalom szerepét, akinek kezébe van letéve a végső döntés joga. Erről a döntésről nem vita dönt, s a döntés nem racionális. Ez a koncepció, melyet „decizionizmusnak” kereszteltek, a maga idején éles viták tárgya volt.

Schmitt politikai teológiája mind a mai napig megmaradt az érdeklődés középpontjában. Nem csoda tehát, hogy ebben a kötetben számos újszerű írás elemzi a problémát. Többek között azt a Schmitt-féle elméletet is, mely szerint a ma használatos politikai fogalmak voltaképpen szekularizált

vallási fogalmak. Ugyanakkor olyan, a II. rész második fejezetében elemzett témák, mint amilyen a szentség és a politika egymáshoz való viszonya, messze túl is mutatnak ezen a kérdéskörön.

Schmitt jogelméletét (harmadik fejezet) is ebben a tágabb kontextusban lehet csak értelmezni. Mondanom sem kell, hogy mind a szuverenitás kérdése, mind a politikai teológia maga is – többek között – a jogelmélet-hez tartozik. De ennél többről és másról is van szó. Carl Schmitt érdeklődése a nemzetközi jog iránt sosem szünetelt, s az erre vonatkozó gondolatainak és elméleteinek ma különleges aktualitásuk is van.

Schmitt minden elemzésének van egy közös vonatkozási pontja. Ez pedig az emberi természetről vallott felfogása, antropológiája. Nem csodálkozhatunk, hogy ez az antropológia erősen pesszimista színezetű. Schmittnek a liberalizmus elleni egész életében folytatott küzdelme nagyon is kapcsolatban van ezzel az antropológiával. Az embert nem lehet „szabadon engedni”, kordában kell tartani, ráncba kell szedni, mivel nemcsak tévelygő kreatúra, hanem bűnös is. A könyv harmadik és negyedik fejezeteinek írásai ezt a kérdést járják körül. A liberalizmus problémát Cs. Kiss Lajos külön is részletesen tárgyalja a kötetet lezáró három exkurzusában.

A kötet első része Cs. Kiss Lajos alapos és részletes tanulmánya Schmitt magyarországi jelenlétéről és távollétéről, hatásáról vagy inkább hatásairól. Ez a tanulmány voltaképpen egy önálló könyv egy könyvön belül.

Cs. Kiss Lajos külön érdeme az írások összegyűjtése és a kötet megszerkesztése. (*Carl Schmitt jogtudománya [Tanulmányok Carl Schmitt-ről]. Válogatta, szerkesztette, a bevezetéseket és a I. és III. részt írta Cs. Kiss Lajos. Budapest, Gondolat, 2004.*)

Heller Ágnes
filozófus

CONTENTS

Oncology 2005

Guest Editors: István Besznyák and Sándor Eckhardt

István Besznyák – Sándor Eckhardt: Introduction	930
Péter Józán: Cancer Mortality in Hungary	931
László Kopper: Oncogenomics	945
József Tímár: Molecular Mechanism of Tumor Progression: Unresolved Issue of Oncology	957
Anna Tompa: Environmental Carcinogenesis	971
Róza Ádány: Health Aspects of Genetic Susceptibility to Malignant Diseases	981
Edit Oláh: BRCA1 and BRCA2 Genes	989

Study

Magdolna Hargittai – István Hargittai: Edward Teller in the Shadow of Death	1001
József Rácz: Harm Reduction Drug Policy	1010
Tamás Kristóf: Is It Possible to Make Scientific Underpinned Social Forecast?	1017

Academy Affairs

Statement	1026
-----------------	------

The Scientists of the Future 1029

Outlook (László Jéki – Júlia Gimes) 1041

Book Review 1045

Ajánlás a szerzőknek

1. A Magyar Tudomány elsősorban a tudományterületek közötti kommunikációt szeretné elősegíteni, ezért elsősorban olyan kéziratokat fogad el közlésre, amelyek a tudomány egészét érintő, vagy az egyes tudományterületek sajátos problémáit érthetően bemutató témákkal foglalkoznak. Közlünk téma-összefoglaló, magas szintű ismeretterjesztő, illetve egy-egy tudományterület újabb eredményeit bemutató tanulmányokat; a társadalmi élet tudományokkal kapcsolatos eseményeiről szóló beszámolókat, tudománypolitikai elemzéseket és szakmai szempontú könyvismertetőket.

2. A kézirat terjedelme szöveges tanulmányok esetében általában nem haladhatja meg a 30 000 leütést (a szóközökkel együtt, ez kb. 8 oldalnak felel meg a MT füzeteiben), ha a tanulmány ábrákat, táblázatokat, képeket is tartalmaz, a terjedelem 20-30 százalékkal nagyobb lehet. Beszámoló, recenzió esetében a terjedelem ne haladja meg a 7-8 000 leütést. *A teljes kéziratot .rtf formátumban, mágneslemezen és 2 kinyomtatott példányban kell a szerkesztőségbe beküldeni.*

3. A közlemények címének angol nyelvű fordítását külön oldalon kell csatolni a közleményhez. Itt kérjük a magyar nyelvű kulcsszavakat (maximum 10) is. A tanulmány címe után a szerző(k) nevét és tudományos fokozatát, a munkahely(ek) pontos megnevezését és – ha közölni kívánja – e-mail-címét kell írni. A külön lapon kérjük azt a levelezési és e-mail címet, telefonszámot is, ahol a szerkesztők a szerzőt általában elérhetik.

4. Szöveg közbeni kiemelésként *dőlt*, (esetleg **félkövér** – bold) betű alkalmazható; ritkítás, VERZÁL betű és aláhúzás nem. A jegyzeteket lábjegyzetként kell megadni.

5. A rajzok érkezhetnek papíron, lemezen vagy email útján. Kérjük azonban a szerzőket: tartsák szem előtt, hogy a folyóirat fekete-fehér; a vonalas, oszlopos, stb. grafikonoknál tehát ne használjanak színeket. Általában: a grafikonok, ábrák lehetőség szerint minél egyszerűbbek le-

gyenek, és vegyék figyelembe a megjelenő oldalak méreteit. A lemezen vagy emailben érkező ábrákat és illusztrációkat lehetőleg .tif vagy .bmp formátumban kérjük; értelemszerűen fekete-fehérben, minimálisan 150 dpi felbontással, és a továbbítás megkönnyítése érdekében a kép nagysága ne haladja meg a végleges (vagy annak szánt) méreteket. A közlemény szövegében tünessék fel az ábrák kívánatos helyét.

6. Az irodalmi hivatkozásokat mindig a közlemény végén, abc sorrendben adjuk meg, a lábjegyzetekben legfeljebb utalások lehetnek az irodalomjegyzékre. Irodalmi hivatkozások a szövegben: (szerző, megjelenés éve). Ha azonos szerző(k)től ugyanabban az évben több tanulmányra hivatkozik valaki, akkor a közleményeket az évszám után írt a, b, c jelekkel kérjük megkülönböztetni mind a szövegben, mind az irodalomjegyzékben. Kérjük, *fordítsanak különös figyelmet a bibliográfiai adatoknak a szövegben, illetőleg az irodalomjegyzékben való egyeztetésére!* Miután a Magyar Tudomány nem szakfolyóirat, a közlemények csak a legfontosabb hivatkozásokat (max. 10-15) tartalmazzák.

7. Az irodalomjegyzéket abc sorrendben kérjük. A tételek formája a következő legyen:

- Folyóiratcikkek esetében:

Alexander, E. O. and Borgia, G. (1976). Group Selection, Altruism and the Levels of Organization of Life. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* **9**, 499-474

- Könyvek esetében:

Benedict, R. (1935). *Patterns of Culture*. Houghton Mifflin, Boston

- Tanulmánygyűjtemények esetén:

von Bertalanffy, L. (1952). Theoretical Models in Biology and Psychology. In: Krech, D., Klein, G. S. (eds) *Theoretical Models and Personality Theory*. 155-170. Duke University Press, Durham

8. Havi folyóirat lévén a *Magyar Tudomány* kefelevonatot nem küld, de az elfogadás előtt minden szerzőnek elküldi egyeztetésre közleménye szerkesztett példányát. A tördelés során szükséges apró változtatásokat a szerző egy adott napon a szerkesztőségben ellenőrizheti.

MAGYAR

ACADEMIAI ÉRTESÍTŐ.

VII. Év.

1847. FEBRUÁR.

II. Sz.

E' hivatalos lapból, mely az academiái gyűlésekben előforduló 's közé létele alkalmas tárgyat, valamint az intézeti illető fontosabb jelenéseket közli, az academiái szűnő' kivételével minden hó' 10-éig egy szám jelenik meg, 's az a' körülmények szerint mindenkor egy vagy több töblt áll. Néha rajok is járulnak hozzá. Az egész évi folyamra az előfizetés 2 fl. c. p. — Kapható Egenberget J. és fia academiái könyvtáránál, 's álitok a' két haza' minden hitelen könyvtáránál.

FELSZÓLÍTÁS

minden, a' nemzeti becsületet szívén viselő magyarhoz

A' HAZAI MŰEMLEKEK' ÜGYÉBEN.

Míg más nemzetek multjok' mind azon ereklýeit, mellyek egykori műveltségük és fényök felől tanúságot tesznek, nagy gondal, magányos, egyesületi és országos költséggel fentartják, megőrzik, megújítják, hű és díszes rajzunkákban a' művelt világgal közlik, műértők és tudósai azokat vizsgálataik' tanulságos tárgyaivá tészik, költők pedig a' költészet' varázsfényében támasztják fel halottaikból: addig mi, hidegek régi dicsőségünk 's annak emlékei iránt, azokat is, miket elmult századok' viharjai megkíméltek, lelketlenül vagy észre sem veszszük, és legjobb esetben az idő' pusztító fogának, semmit sem téve, zsákmányul engedjük, vagy magunk elveszszük, a' legiszteleteseb romokat széthányatjuk, hogy új ház. 'nk néhány kövel olesóbban épüljenek; a' faragásokat szétszórjuk: hiszen nem canovai kéz' síma remekjei; falfestményeket bemeszszelünk, hogy azok vagy vallási nézetünket ne botránkoztassák, vagy tarkább képeknek engedjenek helyt; síremlékeket elpusztítunk, a' követ valunak vagy kövezetnek használjuk, ha ércz, azt néhány forint végett beolvasztatjuk, tartalmuokat pedig kegyeletlen kézzel kivetjük, nem kímélve még az öltözetek' érdekes maradványait sem; a' harcz és béke' életét szépített fegyvereket 's egyéb eszközöket, mikben az anyag' becsével gyakran meglepő műgond és képzelem-jíték találkozott, vagy alakjából kivéve teszszük folyó pénzze, vagy a' hozzájuk tapadt hagyományokból kivetköztetve zsáló kézre bocsátjuk: felirások mellett részvéletlenül haladunk el, vagy letöröljük. 's így tovább. Miatán ekép sokat megemésztel az idő, még többe a belháborúk' évei, 's legtöbbet az értelenség, lelketlenség és kegyeletlány: esoda-e, ha egykori emlékeink annyira megfogytak, vagy nem ismertetve, nem emlegetve annyira rejtvek a' köz figyelem előtt, hogy alkalmasint általános vélemény az, miszerint multunk épen olly meddő volt művészet' dolgában, 's a' műczék szinte olly hallgatag, mint e költőtlen jelenben: holott. hála a' sorsnak 's a' szerencsés véletlennek! még sok, felette sok maradt meg a' föld' gyomrában úgy mint a' föld' színén, mik e' részben egy szebb multnak őrizték meg emlékezetét.

A' magyar academia teljesen áthatva azon meggyöződéstől, hogy, ha a' hazafiak' figyelme régi műemlékeinkre fordítatik, még igen sok mentethetik meg az elenyészéstől. soknak pedig legalább emlékezte ovathatik meg a' feledéktől: teljes bizodalommal hívja fel ez ügy' irányában segedelmét mind azoknak, kik a' hazai régi műveltség' fényre derülését, 's így a' nemzeti becsület' emelkedését, szívökön hordozzák.

* * *

Addig is pedig, míg buzgó és tevékeny hazafiak' segedelmével e' tárgy az irodalmi mezőre vitethetnék által, szívére köti az academia mindenkinnek, kit viszonyai illy körülmények közé helyhettek, hogy a' fennlévőnek megmaradását, elromlás vagy legalább elrontását és elveszését gátolni hazafüülag törekedjék. A' történeti érzék' fölébredtével ránk derül, úgy hiszzük, a' kor, melly az illy lelkesebbeknek kezdeményeit folytatván, hálaját nekik, méltató megemlékezéssel, leróni el nem mulasztandja.

Költ Posten, február. 22. 1847.

D. Schedel Ferencz,
titoknok.