

60 éve kezdte érdekelni a genetika

A tanulás, ráérezés és megvalósítás szimbiózisa

Papp Zoltán professzor urat, a szülészeti genetika úttörőjét nem kell bemutatni a hazai orvostársadalomnak, hiszen nevével, könyveivel és egyéb publikációival mindannyian találkoztunk. Lapunknak adott exkluzív interjújában betekinthetünk a kezdetekbe, a magyar tudomány történetének fontos fejezetébe.

➤ **Miért pont a genetika? Hogyan ismerkedett meg professzor úr ezzel az akkoriban még nagyon fiatal és üldözött tudományággal?**

– Genetikai érdeklődésem és ismereteim kronológiai gyarapodása 1960-ban Debrecenben, elsőéves medikus koromban indult. Nagy hatással volt rám Szabó Gábor, az újonnan szervezett Biológiai Intézet karizmatikus vezetője, akitől ekkor tanultam meg a mendeli öröklődés szabályszerűségeit. Rajongva hallgattuk imponálóan lenyűgöző tantermi előadásait, az akkor 33 éves tehetséges fiatal docens a liszenkői tévtanok hivatalos támogatottsága idején, vállalva a hatalommal való szembeszegülést (Sztálin igazoltan több ezer tudóst kivégeztetett, akik nem azonosultak biológiai téveszméivel), bevezette az orvostudományba az egyébként „nem túrt” genetika oktatását. Tudását nyugati

tanulmányutakon szerezte. Emlékszem, amikor így kezdte első genetikai előadását: „Nincs nyugati és nincs keleti genetika. Genetika csak egy van.” Bár a biológiaszigorlaton csalódást okoztam neki, mert a gyakorlati vizsgán nem tudtam elmagyarázni (mert nem is értettem) az 1953-ban felfedezett kettős spirálú DNS-t, valahogy később mégis figyelemmel kísérte életem alakulását, amiben végül is meghatározó szerepet játszott.

➤ **De aztán mégis klinikus lett, gyógyító orvos, nem pedig kutató genetikus.**

– Mivel mindig gyógyító orvos szerettem volna lenni, az a gondolat járt a fejemben, hogy hogyan lehetne az öröklő-

➤ **Folytatás a 18. oldalon**



> Folytatás a 17. oldalról

dés szabályszerűségeit a megelőzés érdekében hasznosítani. Negyedéves koromban Árvay Sándor professzor előadásain beleszerettem a szülészetbe, és ekkor fogalmazódott meg bennem a méhen belüli magzat genetikai vizsgálatának (a későbbi magzati orvostudománynak) a gondolata. Végzésem után Juhász Pál rektor demokratikus álláselosztási rendelkezésének köszönhetően a Szülészeti Klinikára kerülvén az új iránt fogékony Árvay professzor felkarolta elképzelésemet egy genetikai tanácsadás alapításáról.

> **Hol lehetett akkoriban megtanulni a szükséges alapokat?**

– A pesti egyetemre küldött, ahol Török Ottiliától a szövettanyésztés alapjait, Schuler Dezsőtől, a hazai klinikai citogenetika megalapítójától az első módszereket sajátítottam el. (1956-ban derült ki, hogy az emberi szomatikus sejtnek nem 48, hanem 46 kromoszómája van, ide datálódik a citogenetika, a kromoszómák mikroszkópos vizsgálatának a tudománya.)

> **Emlékszik az első tanácsadására?**

– Első lépéseimet látva egyszer váratlanul felhívott Szabó Gábor professzor, hogy felkereste egy házaspár, akiknek két fiúgyermek haemophiliában meghalt. Azt kérdezte, meg tudnám-e határozni kora terhességben a magzat nemét, mert csak leánymagzat esetén mernének vállalkozni a terhesség kiviselésére. Fel volt adva a lecke,

MIVEL MINDIG GYÓGYÍTÓ ORVOS SZERETTEM VOLNA LENNI, AZ A GONDOLAT JÁRT A FEJEMBEN, HOGY HOGYAN LEHETNE AZ ÖRÖKLŐDÉS SZABÁLYSZERŰSÉGEIT A MEGELŐZÉS ÉRDEKÉBEN HASZNOSÍTANI.

segíteni, meg bizonyítani is akartam. Gardó Sándor barátommal elkezdtünk a lymphocyták és a magzatvíz sejtjeinek kromoszómavizsgálatával foglalkozni, és sikerült a magzatvízsejtekben megtalálni a nemi kromatint, aminek létezéséről akkortájt Debrecenben szinte csak Endes Pongrác professzor tudott. (A legenda szerint egyszer az egyik sebészeti klinika igazgatója próbára akarta tenni patológus kollégája és barátja tudását, és egy patkányfarkat küldött át neki vakbélként. Endes professzor a következőket írta a leltre: „Tisztelt Kolléga úr! Ha legközelebb patkányfarkat küld szövettani vizsgálatra, legyen körültekintőbb, mert jelen esetben a férfinévvvel ellátott képlet nem más, mint egy nőstény patkány farka.” Az igazsághoz hozzátartozik, hogy a másik sebészeti klinikán Vághy Imre fiatal tanársegéd (egyébként kedvenc sebész gyakorlatvezetőm) már 1968-ban az emlőcarcinoma-sejtekben talált nemi kromatin arányától függően részesítette a betegeit posztoperatív hormonkezelésben.

A haemophiliás család volt a genetikai tanácsadásunk első vendége, akiknek vizsgálatunkat követően egészséges leányuk született. Innen indult a tudományos karrierem.

> **Gondolom, eredményei komoly visszhangot váltottak ki. Milyen volt a hazai és a nemzetközi megítélése?**

– A magzatvízvételi technika (amniocentézis) kidolgozása adta a lehetőséget, hogy felajánljuk Méhes Károly pécsi genetikus barátom egyik 21/22 transzlokációt hordozó családjának a magzat citogenetikai vizsgálatát. Biztatásunkra a házaspár vállalt terhességet, amelyben a magzatvízsejtek vizsgálatával Down-szindrómát diagnosztizáltunk. A házaspár számára ez sajnos szomorú, de a tudományos következtetések szempontjából óriási eredmény volt. Az esetet hatalmas bravúrral szerzett útlevelemmel kijutva, Párizsban, a IV. Humánogenetikai Világkongresszuson 1971. szeptemberben ismertettem. Nagy elismerés volt, hogy maga Jerome Lejeune is megjelent az előadásomon, aki nem volt más, mint aki a Down-szindróma hátterében a 21-es triszómiát felfedezte. Izgalmamat fokozta, amikor előadásom után azonnal hozzászólásra jelentkezett és nemtetszésének adott hangot tiltakozva az ellen, hogy prenatálisan diagnosztizált Down-szindróma miatt bárki (beleértve engem is) terhességet szakítson meg. Szerencsémre a vitában nem

kellett nagyon részt vennem, mert a jelenlevők többsége nem értett vele egyet. Amikor világszerte általánossá vált a beteg magzatok miatti terhességmegszakítás, a kitűnő tudású, de bigott vallású francia gyermekgyógyász sajnos abbahagyta a citogenetika művelését.

Itthon sem volt jobb a helyzet eredményeink fogadtatását illetően. Ezért első tudományos kéziratomat Árvay Sándor professzor csak Szabó Gábor professzor jóváhagyásával engedte közölni. Mivel merészen elhallgattam Árvay professzor előtt (évekkel később bevallottam) Szabó professzor lesújtó véleményét („tépdd szét és kezdjed írni újra”), így egymás után hozzájárult, hogy magyar, német és angol nyelven jelenjenek meg közleményeim, többek között a *Lancet*ben, a *New England Journal of Medicine* vezető szaklapokban. A későbbiekben a *Nature Genetics*, az első számú genetikai folyóirat is közölt egy multicentrikus tanulmányunkat, de a nevem nem szerepelt benne, mert csak egy szerzőt lehetett megadni, és én a laboratóriumi vizsgálatok érdemi részét végző munkatársamat szerepeltettem. Nemcsak Szabó Gábor érezte korainak a sikereimet (ezért soha nem tudtam rá haragudni), hanem sokan mások is. A közleményeimbe Árvay Sándor professzort utolsó szerzőnek mindig bevettem, így tudtam a belső támadásokat leszerelni, továbbá a debreceni egyetem két legnagyobb szaktekintélyének, Krompecher István és Petrányi Gyula akadémikusoknak támogató „házi opponensi” véleménye kellett ahhoz, hogy kandidátusi disszertációm az egyetem a Tudományos Minősítő Bizottsághoz továbbítsa. Szabó

> Folytatás a 19. oldalon

➤ Folytatás a 18. oldalról

Gábortól és kritikáiból sokat tanultam. Amikor az 1970-es évek elején a Magyar Biológiai Társaság Humángenetikai Szekciójának egyik ülésén Czeizel Endre azt mondta, hogy az öröklődésnek csak egy formája van, a mendeli, Szabó Gábor professzor lazán megjegyezte, hogy létezik mitokondriális öröklődés is. Fiatal genetikuspalánták ezt akkor tudtuk meg.

➤ *Aztán mi, hallgatók is tanulhattuk már a szülészeti genetikát, és a széles szakmai közönséghez is eljutottak a könyvei.*

– A kandidátusi értekezésem megvédése után (1972) Szabó Gábor professzor támogatásával 1973-ban bevezetem a klinikai genetika oktatását az egyetemen kötelező tárgyként az V. évfolyamon. Kettőnk nevével jelent meg a „Bevezetés az orvosi genetikába” c. jegyzet. Amikor Szabó Gábor megszerezte az Egészségügyi Világszervezet anyagi és erkölcsi támogatását egy hazai felzárkózó, továbbképző genetikai kurzusra, engem bízott meg a tanfolyam megszervezésével. Meglátva a benne rejlő fantasztikus lehetőséget, 1976-ban Hajdúszoboszlón sikerült egy olyan nagy visszhangot kiváltó angol nyelvű orvosgenetikai kongresszust szerveznem, mely a meghívott 20 nemzetközi szaktekintéllyel való kapcsolatteremtés révén nagy szolgáltatásokat tett a magyar klinikai genetikusoknak, és hatással volt további pályafutásomra is. Kettőnk nevével adta ki az Akadémiai Kiadó 1977-ben a „*Medical Genetics*” c. tanulmánykötetet.

A BETEGEK SZEMÉLYI SZÁMÁN ÉS DIAGNÓZISÁN ALAPULÓ GENETIKAI TANÁCSADÁSI REGISZTEREMBŐL MINDIG LEVELET ÍRTAM AZOKNAK, AKIKNEK A „PROBLÉMÁJÁT” A TUDOMÁNY ÉPPEN MEGOLDOTTA.

➤ *A genetika már ezekben az időkben is viharos tempóban fejlődött. Hogyan sikerült ezzel lépést tartani a vasfüggöny mögött?*

– Szabó Gábor ezt követően is szerepet játszott az életemben. „Hidd el, Zoli, sokan csak akkor fogják elhinni, hogy értesz a citogenetikához és a genetikai tanácsadáshoz, ha bizonyítani tudod, hogy tudásodat külföldön szerezted” – mondta. Szabó Gábor és Hollán Zsuzsa támogatásával 1977 végén kijutottam egy évre Edinburgh-ba, ahol John H. Evans intézetében tanultam meg az általa kidolgozott sávtechnikát. A professzor mint vasfüggöny mögötti érdekes figurát mindjárt a szilveszteri partijára is meghívott. Itt találkoztam az apró termetű Mary Frances Lyon genetikussal, akiről gyorsan megtudtam, hogy nemcsak azt kell tudni róla, hogy az ír Jameson whisky a kedvence, hanem ő az, akiről az 1960-as évek elején az egyik X kromoszóma inaktiválódását (a sejtfalhoz tapadó nemi kromatint) lyonisációnak nevezték el. Úgy tűnt, mintha megértette volna nyomorúságos angolomat, hogy a nemi kromatint volt alkalmunk nekünk is megtalálni a magzatvízsejtekben (a vasfüggöny mögött).

A Debrecenben autodidakta módon kimunkált genetikai tanácsadási gyakorlatomat Alan E. H. Emery és Richard Lindenbaum professzorok rendeléseim gazdagítottam. Kihasznlva tanulmányutamat, sikerült Ian Donald professzorhoz, a szülészeti ultrahang-diagnosztika úttörőjéhez is „hozzáférköznöm”, aki bár Glasgow-ban élt, de betegségét Edinburgh-ban, a Western General Hospitalban kezelte. Természetesen ott se nyugodott, állandóan „ultrahangozni” akart. Ezekre a konzíliumokra kértem és kaptam én is engedélyt. Tőle volt alkalmam az ultrahangképek, különösen a magzati spina bifida értékelését elsajátítani. Ez volt a csírája a Tóth Zoltánnal megvalósított magzati ultrahang-diagnosztikai és -szűrési programoknak, valamint a Csécsei Károllyal és Szeifert Györggyel kifejlesztett fetopatológiai, diszmorfológiai és szindromatológiai tanulmányoknak. Ebből az együttműködésből született meg az Elsevier Kiadó által megjelentetett „*Atlas of Fetal Diagnosis*”, ma is egyedülálló, ilyen jellegű könyvem 1992-ben.

A molekuláris genetika első módszertani lépéseit, pl. az RFLP (restriction fragment length polymorphism) viz-

gálatot 1984/85-ben az oxfordi tanulmányutam során, az egyetemi orvosi genetikai intézetben tanultam meg. Hazajövetelem után a módszert a cisztás fibrózis és a haemophilia prenatalis diagnosztikájában hasznosítottam gazdagítva a Szabó Mária biokémikus munkatársammal korábban alkalmazott módszereinket. Sok cisztás fibrózis esetünk volt, mert a genetikai tanácsadási exploráció során elhangzott túl általános „csecsemőkori tüdőgyulladás” diagnózisának patológiai hátterében nemegyszer ezt a betegséget sikerült kiderítenem. A betegek személyi számán és diagnózisán alapuló genetikai tanácsadási regiszteremből mindig levelet írtam azoknak, akiknek a „problémáját” a tudomány éppen megoldotta. Az így vállalt nagyszámú terhesség nagyszámú prenatalis diagnosztikát tett lehetővé. (A sok esetemet a külföldi kiadók mindig gyanakodva fogadták.)

Az oxfordi genetikai intézetet akkoriban az a John Edwards professzor vezette, akiről a 18-as triszómia kapta a nevét. Aranyos, habókos úriember volt, nagyon hadart, szavát alig lehetett érteni (az angolok nyilván értették), várta, hogy leessen egy kis hó, hogy sítalppal csúszhasson az intézetbe. Az oxfordi tanulmányutam során ismerkedtem meg Victor A. McKusick amerikai professzorral is, aki annak idején összegyűjtötte a mendeli öröklődésű jellegetek és betegségeket, katalógusa online ma is elérhető. Bevette a katalógusba a feleségemmel a hajdúsági cigányok között leírt orofacioidigitalis VI. (Váradi–Papp-) szindrómát, amely az autoszomális recesszíven öröklődő betegségek között ma is a 277170. sorszámot viseli.

➤ Folytatás a 20. oldalon

> Folytatás a 19. oldalról

Oxfordi tanulmányutam során volt alkalmam Nicholas Wald londoni epidemiológussal a hat évvel korábban, Edinburgh-ban indult barátságomat elmélyíteni. Kérésére, ismerve nagy esetszámú regiszteremet, én is bekapcsolódtam abba a randomizált prospektív kutatásba, amely a magzati velőcsőzáródási rendellenességeket előidéző vitaminhiányokat volt hivatott megtalálni. A multicentrikus tanulmány betegeinek több mint 40%-át magyar genetikai tanácsadók adták. A legjelentősebb esetszámmal Debrecen vett részt. Az eredmény egyértelmű volt: a vitaminok közül a folsav és egyedül a folsav hiánya okozza a velőcsőzáródási rendellenességek 70%-át. Azóta a nőket a fogamzás előtt és után „gazdagon ellátják” folsavval szerte a világon. A *Lancet*ben megjelent felfedezésre a világon több ezren hivatkoztak.

A Kary Mullis amerikai vegyész által 1983 végén közölt PCR (polymerase chain reaction) eljárással nagyon korán, 1987-ben a debreceni genetikai laboratóriumunkban ismerkedtem meg, amikor Németi Margit munkatársammal kipróbáltuk az eljárást. Tóth Tamás fiatal munkatársamnak köszönhettem az 1990-es évek első felében, hogy megismerhettem a természetes genomiális variációk fogalmát, amikor SNP (single nucleotide polymorphism) vizsgálatokat végeztünk Huntington-betegeken a Baross utcai Női Klinika genetikai laboratóriumában.

> **Jóval később tanultuk meg, hogy nem minden a gén, fontos a szabályozás is.**

A GENETIKAI ÉRDEKLŐDÉSEM ÉS A KLINIKAI GENETIKÁBAN ELÉRT EREDMÉNYEIM MEGHATÁROZÓAK VOLTAK SZÜLÉSZETI PÁLYAFUTÁSOMBAN.

– Az epigenetikai szabályozással (genomiális imprinting) először akkor szembesültem, amikor az 1990-es évek közepén utánaolvastam a Prader–Willi-szindróma genetikájának, hogy elmagyarázhattam annak lényegét egy beteg gyermek szüleinek. 1983-tól tudott volt, hogy az apai 15-ös kromoszóma deléciója van a háttérben, de az anyai 15-ös kromoszóma genomiális imprinting okozta hiányzó funkciójának a *Nature* brit lapban 1989-ben leírt magyarázatát akkor még magam is alig értettem. Ma már számos jelenség magyarázata az epigenetikai módosulásokban, tehát a bázissorrendet (a genetikai információt) nem érintő bevésődésben keresendő. Ennek a gének előprogramozásában és az egyedfejlődés folyamán a génműködés szabályozásában is meghatározó szerepe van. Az epigenetikai öröklődés lényegét jól példázza egy kísérletsorozat, amelyben egerek ketrecébe cseresznye-illatot fújtak és áramütésekkel sokkolták őket. A két hatás összekapcsolódott és kialakult a pavlovi reflex: a cseresznye-illata az egerekben pánikreakciót váltott ki. A meglepő az volt, hogy cseresznye-illat hatására a kezelt egerek utódai is pánikba estek, bár őket

sohasem elektrosokkolták. A jelenséget a kutatók egy gén epigenetikai imprintingjével magyarázzák.

> **Mivel foglalkozik mostanában?**

– Négy éve az *Orvosi Hetilap* főszerkesztőjeként lehetőségem van szerepet vállalni az általános orvosi műveltség gazdagításában és a magyar orvosi nyelv ápolásában. Dolgozom a szülészeti tankönyvem 6. kiadásán. Genetikai érdeklődésem nem múlt el, az utóbbi években Than Nándor Gábor tehetséges tanítványomnak köszönhetően jelennek meg munkáim a trophoblast- és a magzati fehérjék témakörben.

> **Hogyan alakult a klinikai karrierje Budapesten?**

– Amikor 1990-ben megpályáztam Semmelweis Ignác pesti klinikájának soron következő tanszékvezetői állását, a debreceni Biológiai Intézetből két nagy tekintélyű oktató megkeresett azzal, hogy szívesen látnának két év múlva az intézet élén, Szabó Gábor professzor utódjaként. Egyrészt al-

kalmatlannak éreztem magam erre a feladatra, másrészt pedig a szülészetet soha nem tudtam volna elhagyni (akkor sem, ha nem kapom meg a pesti állást). Örömmre pályázatom sikerrel járt, és a Baross utcai Szülészeti Klinikára kerülve első dolgom volt, hogy ott is alapítsak genetikai tanácsadást, valamint citogenetikai és molekuláris genetikai laboratóriumot. Nem fogadtam meg Szabó Gábor professzor tanácsát, amikor 1990-ben Debrecenben elbúcsúztam tőle (ez volt az utolsó találkozásunk, 1996-ban, hetvenedik születésnapja előtt 3 héttel agydaganatban halt meg), hogy hívjak meg az intézetéből valakit, aki majd a genetikát műveli a Baross utcai Klinikán. A dolog fordítva történt: egyik legtehetségesebb tanítványom, Nagy Bálint professzor 2016-ban a Szabó Gábor által 60 évvel korábban alapított intézet (mai nevén Debreceni Egyetem Humángenetikai Tanszék) élére került.

Nagyon múlik az idő, a napokban emlékeztünk meg a nyugdíjazásom után általam alapított Maternity Magánklinika első 10 évéről, ahol szülésként és nőgyógyászként egy keveset még mindig dolgozom. A genetikai érdeklődésem és a klinikai genetikában elért eredményeim meghatározóak voltak szülészeti pályafutásomban. Már nem él az a kedvenc gyermekgyógyász gyakorlatvezetőm, aki annak idején azt tanácsolta, hogy döntsem el, mi akarok lenni, szülész vagy genetikus. Ő a szülészeket nem sokra tartotta, így határozottan az utóbbit javasolta. Most talán megbocsátana, hogy mégis szülész-nőgyógyász lettem, aki azonban képes volt a klinikai genetikát a szülészetbe integrálni. Nem bántam meg döntésemet.

DR. LIPTÁK JUDIT