

MAGDALENA BADURA-STRONKA

Historia badań nad przyczynami niepełnosprawności intelektualnej

History of Research into Causes of Intellectual Disability

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Niepełnosprawność intelektualna, dotycząca 2-3% populacji ogólnej krajów Europy Zachodniej, jest istotnym problemem medycznym i społecznym. Praca przedstawia historię badań nad niepełnosprawnością intelektualną: XIX-wieczne teorie, oparte na obserwacji klinicznej, konsekwencje ruchu eugenicznego pierwszej połowy XX wieku i dynamiczny rozwój genetyki, umożliwiające obecnie prowadzenie badań podłoża upośledzenia umysłowego na poziomie cząsteczki DNA.

Słowa kluczowe: niepełnosprawność intelektualna, historia medycyny, genetyka

Summary

Mental retardation, concerning 2-3% of the general population in Western countries, is a serious medical and social problem. The paper presents the history of studies concerning mental retardation: the early theories based on clinical observations, the consequences of eugenic ideology and a dynamic progress in medical genetics that provided tools for investigating the causes of mental retardation at the level of DNA molecule.

Key words: mental retardation, history of medicine, genetics

Analiza rozwoju poglądów na przyczyny niepełnosprawności intelektualnej na przestrzeni ostatnich 200 lat budzi mieszane uczucia: od zażenowania naiwnością XIX-wiecznych teorii, poprzez zadziwienie, jak wiele zła może wyrządzić człowiekowi nauka zaprzęgnięta w służbę cynicznej polityki, aż do zachwyty nad wnikliwością współczesnych narzędzi badawczych. Emocje potęgują się wraz ze świadomością, że poglądy na przyczyny niepełnosprawności intelektualnej nie są jedynie przedmiotem akademickiego sporu, a kształtują stosunek społeczeństwa do osób upośledzonych umysłowo i pociągają za sobą ukierunkowaną, nierzadko przerażającą w swoim wyrachowaniu politykę społeczną.

Dziewiętnasty wiek rozpoczął dyskusję naukową nad uwarunkowaniem niepełnosprawności intelektualnej. Wnioski wynikały przede wszystkim z obserwacji

pacjentów, wnikliwej analizy środowiska społecznego i naturalnego, w którym przychodzili na świat niepełnosprawni intelektualnie oraz, z rzadka, z badań autopostępnego mózgu zmarłych upośledzonych umysłowo osób. Literatura tego okresu jest w tej materii silnie zdehumanizowana: przeglądając ją, można odnieść wrażenie, że wielu autorom nie w pełni ludzkie wydają się istoty o niższym od przeciętnego potencjale intelektualnym. Ponadto temat sprzyjał propagowaniu purytańskich zasad postępowania w społeczeństwie. I tak, w raporcie z 1848 roku doktor Samuel Gridley Howe dowodził, że upośledzenie umysłowe u potomstwa było w 359 przypadkach na 420 badanych wynikiem pogwałcenia praw boskich przez rodziców¹. Wśród przyczyn wymieniał jednym z nich rozpasanie seksualne, alkoholizm,

¹ S.G. Howe, *On the Causes of Idiocy*, 1858, s. 57

mogwał, próby dokonywania aborcji. W świetle jego obserwacji rodzice dzieci niepełnosprawnych intelektualnie sami zwykle byli słabego zdrowia. Autor, opisując przeciętnego rodzica dziecka niepełnosprawnego intelektualnie, posługiwał się enigmatycznym dla nas określeniem *scrofulous*. Oznacza ono osobę przygarbioną, z czerwonymi, opuchniętymi powiekami, wydatnymi ustami, przerośniętymi dziąsłami, powiększonymi węzłami chłonnyymi, podatną na owrzodzenia, gorączkę, gwałtowne stany zapalne i nowotwory. Skóra takich osób miała być jasna, mięśniówka słabo rozwinięta, włosy cienkie. Ten infantylny, amatorski opis, nacechowany niechęcią do osób stojących niżej w hierarchii społecznej był częścią profesjonalnego raportu o sytuacji osób upośledzonych w społeczeństwie, sporządzonego przez specjalnie do tego celu powołaną komisję dla gubernatora stanu Massachusetts. Było w nim jedynie kilka cennych spostrzeżeń: Howe zaobserwował, że upośledzenie może przejawiać się u rodzeństwa z różnym nasileniem, że niekiedy objawia się co drugie pokolenie, i że częściej niż w populacji ogólnej (choć jest wątpliwe, czy dysponował grupą kontrolną) dzieci upośledzone rodzą się z małżeństw osób spokrewnionych ze sobą.

Z kolei Edward Seguin podzielił przyczyny upośledzenia umysłowego na endemiczne, dziedziczne, rodzicielskie i przypadkowe².

Upośledzenie endemiczne zaobserwował u osób zamieszkujących tereny alpejskie, jednak spekulował, że nie samo położenie geograficzne było przyczyną upośledzenia, jeżeli upośledzeni rodzili dzieci im podobne i w populacji była częstsza liczba małżeństw krewniczych.

O upośledzeniu dziedzicznym mówił wtedy, gdy osoby niepełnosprawne intelektualnie lub „niezdrowe na umyśle” występowały w poprzednich pokoleniach.

Najbardziej zaskakujący jest rodzicielski typ upośledzenia umysłowego. Autor dopatrywał się przyczyny nieprawidłowego rozwoju dziecka w niedożywieniu matki. Co najciekawsze, miał na myśli zarówno niedobory żywieniowe w ciąży (w szczególności były zagrożone matki spożywające substancje pozbawione właściwości odżywczych, takie jak cytryny, herbata, słodycze, daktylę, piklowane warzywa), jak i nadmiar bodźców duchowych (perfumy, muzyka, obrazy, książki, teatr, działalność w stowarzyszeniach czynią matkę niezdolną do wydania na świat sprawnego dziecka, tak jak odżywkę przekształcają roślinę w piękny kwiat, niezdolny do owocowania).

Upośledzenie umysłowe przypadkowe wreszcie występuje na skutek niedostatecznego nasłonecznienia dziecka, wodogłowie, braku higieny i niektórych chorób zakaźnych.

Bardziej profesjonalna, a co najważniejsze, mniej „programowa” wydaje się praca Williama Irelanda, opublikowana w „Edinburgh Medical Journal” w 1882 roku³. Skierowana była do ówczesnych lekarzy pierwszego kontaktu i zawierała wiele wskazówek praktycznych dotyczących diagnostyki i rozwoju dzieci niepełnosprawnych. Autor zwracał uwagę na występujące w rodzinach dzieci upośledzonych: padaczkę, choroby psychiczne, upośledzenie umysłowe, większy odsetek małżeństw krewniczych. W 56% badanych przypadków doszukał się w poprzednich pokoleniach osób uzależnionych od alkoholu, a w 22% osób chorych na gruźlicę. Zwracał uwagę na częściej występujące u dzieci upośledzonych wodogłowie i małogłowie, przytaczając znakomite spostrzeżenia Rudolfa Virchowa dotyczące przedwczesnego zarastania szwów czaszkowych w małogłowie wrodzonym. Dzielił się również swoimi spostrzeżeniami na temat związku upośledzenia umysłowego z padaczką.

Szczególna dyskusja dotyczyła w XIX-wiecznej literaturze fachowej zespołu Downa, zwanego tak od nazwiska Johna Haydona Langdona-Downa, autora opublikowanego w „The Journal of Mental Sciences” w 1867 roku eseju, w którym pokusił się o etniczną klasyfikację upośledzonych⁴. Jedną z „ras” upośledzonych była „rasa mongolska”. Down określił częstość występowania mongolizmu na 10% wszystkich konsultowanych przez niego przypadków upośledzonych umysłowo osób. Był przekonany, że przyczyną mongolizmu jest gruźlica rodziców.

Początek XX wieku to lata wprowadzenia pierwszych testów psychologicznych. W 1904 roku Alfred Binet, francuski psycholog, został powołany przez francuskiego ministra szkolnictwa publicznego do komisji zajmującej się problemem upośledzenia umysłowego u dzieci w wieku szkolnym w Paryżu. We współpracy z Théodorem Simonem, młodym lekarzem zajmującym się dziećmi upośledzonymi umysłowo, Binet opracował pierwsze narzędzie do pomiaru inteligencji dzieci w wieku szkolnym — trzydzieści testów psychologicznych. Określana na skali Binetta-Simona inteligencja dziecka klasyfikowała je jako normalne lub upośledzone. W tym ostatnim przypadku dziecko było kierowane do szkoły ze specjal-

² W.W. Ireland, *On the Diagnosis and Prognosis of Idiocy and Imbecility*, „Edinburgh Medical Journal”, June 1882, s. 1072-1085.

³ J.H. Langdon-Down, *Observations on an Ethnic Classification of Idiots*, J. Ment. Sci., 1867.

¹ E. Seguin, *Idiocy*, [w:] Idem, *Idiocy: and Its Treatment by the Psychological Method*, New York 1966, s. 39-77.

nym programem edukacyjnym. Testy te nie mogły zbyt dobrze oddawać faktycznych możliwości intelektualnych badanej osoby, jeśli potwierdziły upośledzenie umysłowe u 95% więźniów Massachusetts State Reformatory, 50% prostytutki się kobiet badanych w Municipal Court of Chicago, 18% dziewcząt z Geneva School for Girls (Geneva, Illinois) i 26% uczniów St. Charles School for Boys (Illinois). Wśród 1000 więźniów State Reformatory w Jeffersonville (Indiana) odsetek upośledzonych umysłowo przekraczał 50%⁵! Współcześni nie mieli jednak wątpliwości co do trafności oceny inteligencji według skali Binetta-Simona. Testy pozwalały w sposób klarowny oddzielić „wartościową” część społeczeństwa od degeneratów. Pociągnięto to za sobą posunięcia prawne, które skrzywdziły tysiące osób, napiętnowanych jako upośledzone umysłowo, a więc zgodnie z założeniami bardzo popularnej w tym okresie eugeniki, społecznie szkodliwych. W 1907 roku w stanie Indiana w Stanach Zjednoczonych uchwalono pierwsze prawo nakazujące sterylizację osób upośledzonych umysłowo. Sterylizacja osobników niepełnowartościowych społecznie miała skutecznie zapobiegać rozpowszechnianiu się cech niekorzystnych w kolejnych pokoleniach. Sterylizowano upośledzonych umysłowo, chorych psychicznie, ale także zdeprawowanych, kryminalistów, epileptyków, posiadających potomstwo ze związku pozamałżeńskiego. Do połowy lat 70. XX wieku w Stanach Zjednoczonych wsterylizowano wbrew ich woli 60 tys. osób. Przymusowa sterylizacja została spopularyzowana również w Europie, zwłaszcza w nazistowskich Niemczech, gdzie poddano zabiegowi podwiązania nasieniowodów lub jajowodów 350 tys. osób. Popularne opisy „rodzin degeneratów” (rodzina Kallikak, rodzina Hill Folk, rodzina Nam, rodzina Jukes) miały przekonać społeczeństwo, że zezwolenie na posiadanie potomstwa osobom upośledzonym (określanym w piśmiennictwie anglosaskim terminem *feeble-minded*) poskutkuje niebывалym rozprzestrzenieniem się „złych” czynników dziedzicznych w społeczeństwie.

Należy pamiętać, że nauka o dziedziczeniu (zwana już wówczas genetyką) stała się niezwykle popularna w Europie i Stanach Zjednoczonych z początkiem XX wieku. Mendlowskie modele dziedziczenia (autosomalny recesywny, autosomalny dominujący i związany z płcią) można było, przy pewnym wsparciu ze strony własnej fantazji, zastosować do analizy każdej cechy występującej rodzinnie, w tym także upośledzenia umysłowego, nadużywania alkoholu, padaczki czy rozwiązłości. Nie brakowało poważnych naukowców, przytaczających rzeczowe argumenty krytykujące eugenikę.

⁵ L.M. Terman: *The Use of Intelligence Tests*, [w:] Idem, *The Measurement of Intelligence*, Boston 1916.

Jednym z bardziej zaciekle wrogów tego nurtu był Thomas Hunt Morgan (ten, który wykazał na podstawie badań nad muszką owocową, że geny zlokalizowane są na chromosomach). W pracy z 1920 roku dowodził, że dopóki nieznane jest podłoże psychopatologiczne upośledzenia umysłowego, ani nie są usystematyzowane niewątpliwie istotne czynniki środowiskowe, które modulują wrodzone skłonności jednostki, genetyczne uwarunkowanie upośledzenia umysłowego musi pozostać tajemnicą⁶. Zwrócił uwagę również na zdecydowaną nonszalancję nomenklaturową zwolenników eugeniki w kwestii tzw. upośledzenia umysłowego, które jest pojęciem niezdefiniowanym i zbyt szerokim.

Tymczasem pojawiły się kolejne rewelacje w nauce o dziedziczeniu. W 1927 roku Hermann Joe Muller stwierdził deformacje u potomstwa muszki owocowej narażonej na promieniowanie rentgenowskie. Wniosek był prosty: czynniki dziedziczności Mendla muszą mieć strukturę.

W 1943 roku Luis Pauling na podstawie badań struktury hemoglobiny w anemii sierpowatokrwinkowej stwierdził, że geny są przepisem na białko, a zmienione białka kodowane są przez zmienione geny. Nadal jednak nie odkryto, która substancja chemiczna może mieć w sobie przepis na białko. Kwasy nukleinowe były już znane dzięki Friedrichowi Miescherowi, lecz ich na pozór prymitywna struktura nie pozwalała uwierzyć naukowcom, że warunkują one budowę tysięcy białek, występujących w przyrodzie. Dopiero odkrycie struktury podwójnej helisy kwasu dezoksyrybonukleinowego przez Jamesa Watsona i Francisca Cricka w 1953 roku przekonało biologów, że ten związek chemiczny jest czynnikiem dziedzicznym Grzegorza Mendla. Pozwoliło to na rozszyfrowanie kodu genetycznego do końca 1965 roku. Jednocześnie rozwijała się nauka o chromosomach człowieka — cytogenetyka. Joe-Hin Tijo i Albert Levan stwierdzili, że człowiek ma 46 chromosomów. W 1959 roku Jerome Lejeune odkrył pierwszą aberrację chromosomową u człowieka — trisomię 21 pary chromosomów. Okazało się, że zespół Downa nie jest spowodowany gruźlicą rodziców, a zwielokrotnieniem materiału genetycznego chromosomu 21. Rozpoczęła się złota era cytogenetyki. Stopniowo, dzięki nowym metodom barwienia chromosomów, stała się możliwa regularna diagnostyka cytogenetyczna w przypadku osób upośledzonych umysłowo. Okazało się, że niemal każda aberracja liczby i nierównowagi na aberracja struktury chromosomów pociąga za sobą niepełnosprawność intelektualną. Obecnie szacuje się, że u około 25% osób upośledzonych umysłowo występują

⁶ T.H. Morgan: *The Inheritance of Mental Traits*, [w:] *Evolution and Genetics*, Princeton 1925, s. 200–207.

aberracja chromosomowa⁷. Dzięki metodom cytogenetyki molekularnej identyfikuje się niewielkie aberracje struktury chromosomów niewidoczne przy użyciu metod cytogenetyki klasycznej (zespół Willego-Pradera, zespół Angelmana, zespół Williamsa i in.).

Druga połowa ubiegłego stulecia to okres intensywnych poszukiwań mutacji pojedynczych genów, które odpowiadają za zgodne z modelem mendlowskim dziedziczenie upośledzenia umysłowego w rodzinach. Wprowadzona w latach 70. przez Freda Sangera metoda sekwencjonowania genomu oraz zastosowanie przez Kary'ego Mullisa termostabilnej polimerazy w reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) pozwoliło namnażać wybrany odcinek DNA w warunkach laboratoryjnych i analizować jego strukturę molekularną. Wprowadzenie tej techniki do pracy badaczy oraz automatyzacja badań umożliwiły przyspieszenie pracy nad molekularnym uwarunkowaniem chorób i cech ludzkich, w tym także niepełnosprawności intelektualnej. Do chwili obecnej wciąż odkrywane są nowe geny, których mutacje leżą u podłoża zespołów z niepełnosprawnością intelektualną. Ze szczególną uwagą naukowcy analizują geny zlokalizowane na chromosomie X. Już w 1938 roku Lionel Sharples Penrose zwrócił uwagę na przewagę płci męskiej w populacji osób niepełnosprawnych intelektualnie⁸. James Purdon Martin i Julia Bell opublikowali w 1943 roku pierwszy rodowód obrazujący X-recesywny sposób dziedziczenia niepełnosprawności intelektualnej w rodzinie⁹. W tym typie dziedziczenia niepełnosprawność dotyczy wyłącznie chłopców, kobiety zaś są zdrowymi nosicielkami patologicznego genu, co tłumaczy dysproporcje wskazane przez Penrose'a. Obecnie uznaje się, że w populacji osób niepełnosprawnych intelektualnie stosunek płci męskiej do żeńskiej ma się jak 1,3:1 — 1,9:1 a niepełnosprawność intelektualna związana z chromosomem X (*X-Linked Mental Retardation XLMR*) stanowi 10–12% przyczyn niepełnosprawności intelektualnej u mężczyzn (1,8/1000 mężczyzn)¹⁰. 1,4/1000 kobiet to nosicielki mutacji w genie na chromosomie X. Dla kobiet będących nosicielkami mutacji istnieje 50% ryzyko urodzenia chłopca niepełnosprawnego intelektualnie.

⁷ H. Ropers: *Genetics of Early Onset Cognitive Impairment*. „Annual Review of Genomics and Human Genetics”, 2010, 11, s. 167–187.

⁸ L.S. Penrose: *Clinical and Genetic Study of 1280 Cases of Mental Defect*. „Medical research council special report series” 229, London 1938.

⁹ J.P. Martin, J. Bell: *A Pedigree of Mental Defect Showing X-linkage*. *J. Neurol. Psychiat.*, 1943, 6, s. 154–157.

¹⁰ P. Chiurazzi, B.C.J. Hamel, G. Neri: *XLMR Genes: Update 2007*. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001, 9, s. 71–81.

W 1969 roku H.A. Lubs zaobserwował miejsce łamliwe na chromosomie X w rodzinie XLMR¹¹. Hodowlę limfocytów krwi obwodowej prowadził na podłożu ubogim w foliany. W 1977 roku Grant Sutherland wyodrębnił szczególne cechy kliniczne mężczyzny, u których występuje miejsce łamliwe na chromosomie X¹². Obok niepełnosprawności intelektualnej u chłopców występowały stosunkowo duże uszy, wydatna żuchwa, wydłużona twarz, duże jądra. Cechy te pozwoliły na wyodrębnienie kliniczne zespołu łamliwego chromosomu X, zwanego również zespołem Martina Bella. W 1996 roku Josef Gecz odkrył, że zespół łamliwego chromosomu X jest powodowany przez mutację w genie *FMR1* na chromosomie X. Obecnie (również w Polsce) możliwa jest zarówno diagnostyka cytogenetyczna zespołu (hodowla limfocytów krwi obwodowej na podłożu ubogim w foliany, jak i, bardziej wiarygodna, diagnostyka molekularna mutacji w genie *FMR1*.

Ze względu na wielką wagę aspektów związanych z upośledzeniem umysłowym, w 1995 roku powstało Europejskie Konsorcjum EURO-MRX, w którego skład weszło 9 ośrodków badawczych z Europy¹³. Celem Konsorcjum była identyfikacja nowych genów na chromosomie X, których mutacja leży u podłoża niespecyficznego niepełnosprawności intelektualnej (terminem „niespecyficznego niepełnosprawności intelektualnej” określa się taką sytuację kliniczną, w której upośledzeniu umysłowemu nie towarzyszą inne patologiczne objawy, jak deficyty neurologiczne, zaburzenia metaboliczne lub specyficzne cechy dysmorfii). Od 2003 roku do 2005 roku w tym ambitnym programie badawczym uczestniczyła również Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do tej pory zidentyfikowano 91 genów na chromosomie X, które odgrywają rolę w patogenezie niepełnosprawności intelektualnej. Badania za pomocą zaawansowanych metod biologii molekularnej w rodzinach z niespecyficzną formą XLMR pozwoliły zidentyfikować mutacje w 41 genach na chromosomie X. Ponadto, szacuje się, że na chromosomach autosomalnych znajduje się około 800–850 genów, których mutacje mogą leżeć u podłoża niepełnosprawności intelektualnej.

Pomimo wysiłków międzynarodowych grup badawczych wiele jeszcze minie czasu, zanim, parafrazując

¹¹ H.A. Lubs: *A Marker X Chromosome*, *Am. J. Hum. Genet.*, 1969 21, s. 231–244.

¹² G.R. Sutherland: *Fragile Sites on Human Chromosomes: Demonstration of Their Dependence on the Type of Tissue Culture Medium*, „Science” 1977, 197, s. 265–266.

¹³ V. des Portes: *X-linked Nonspecific Mental Retardation (MRX) Studies in 25 Unrelated Families: the European EURO-MRX Consortium*, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 85, s. 263–265.

słowa Thomasa Hunta Morgana, przyczyny niepełnosprawności intelektualnej przestaną być tajemnicą. Aktualnie w przypadku większości osób niepełnosprawnych intelektualnie pomimo wnikliwej analizy czynników środowiskowych i zastosowania wszystkich dostępnych metod diagnostyki biochemicznej, cytogenetycznej i molekularnej przyczyna niepełnosprawności pozostaje nieznana. Czy kolejne 200 lat wystarczy, aby rozwiązać wszystkie wątpliwości? Szybkość rozwoju genetyki molekularnej wskazuje na to, że nie tylko pod-

łoże niepełnosprawności intelektualnej, ale molekularne podłoże procesów poznawczych człowieka może przestać być tajemnicą znacznie wcześniej.

Adres do korespondencji

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 55, barak 15
bstronka@gmail.com