

**NEMZETI KÖZSZOLGÁLATI EGYETEM
KATONAI MŰSZAKI DOKTORI ISKOLA**

dr. Kozma Zsolt

**Katonai genetikai alkalmazások,
különös tekintettel a személyazonosításra**

Doktori (PhD) Értekezés

Témavezető: Dr. habil. Huszár András PhD

BUDAPEST, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	1
A TUDOMÁNYOS PROBLÉMA MEGFOGALMAZÁSA	1
KUTATÁSI CÉLKITŰZÉSEK:	10
KUTATÁSI HIPOTÉZISEK MEGFOGALMAZÁSA	12
KUTATÁSI MÓDSZEREK	13
VÁRHATÓ EREDMÉNYEK, AZOK FELHASZNÁLHATÓSÁGA	15
I. FEJEZET: KATONAI GENETIKAI ALKALMAZÁSOK	17
I.1. FEJEZET: A MOLEKULÁRIS GENETIKA KIALAKULÁSÁNAK ÉS FEJLŐDÉSÉNEK MÉRŐFÖLDKÖVEI	17
I.1.1. Bevezetés	17
I.1.2. Mérőföldkövek.....	18
I.1.3. Következtetés	22
I.2. FEJEZET: A KATONAI GENETIKAI ALKALMAZÁSOK CSOPORTOSÍTÁSA	22
I.2.1. Bevezetés	22
I.2.2. A katonai logisztika genetikai dimenziói	24
I.2.2.1. Elektronikai katonai genetikai alkalmazások	24
I.2.2.1.1. Bevezetés	24
I.2.2.1.2. Az egyedi elektronikai termékmegjelölések: elvárások, megbízhatóság	25
I.2.2.1.3. A DNS alapú elektronikai azonosítók alkalmazhatósága	26
I.2.2.2. Katonai felszerelések, termékek útjának DNS alapú azonosítása a kereskedelmi láncban: a CustoMerQ™ DNS festék és a digitalDNA™ rendszer	28
I.2.2.3. Katonai ruházat és épített infrastruktúra DNS alapú védelme	29
I.2.2.4. Következtetés	30
I.2.3. A katasztrófavédelem katonai genetikai dimenziói: biológiai lebontás és kármentesítés	31
I.2.3.1. Bevezetés.....	31
I.2.3.2. A katasztrófavédelem és a genetika kapcsolata	32
I.2.3.3. Következtetés	37
I.2.4. Harcászati célú genetikai alkalmazások	37
I.2.4.1. Bevezetés.....	37
I.2.4.2. Antennatelepítések-, konvojmozgások-, felderítésben alkalmazott mobil eszközök felhasználásának optimalizálása a DNS rekombináció szabályán alapuló tervezéssel.....	38
I.2.4.3. A humán katonai erőforrás képességének legmagasabb szintű biztosítása a genetikai predikció alkalmazásával.....	40
I.2.4.3.1. A Glükóz-6 foszfát dehidrogenáz (G6PD) enzimhiány katonai jelentőségéről	41
I.2.4.3.2. A Sarlósejtes (sickle cell anaemia) vérszegénység katonai jelentőségéről	43
I.2.4.3.3. A von Hippel-Lindau szindróma (VHL) katonai jelentőségéről.....	44
I.2.4.3.4. Gyújtóér-rögösödés, és tüdőembólia bekövetkeztenek esélyét emelő genetikai mutációk katonai jelentőségéről.....	45
I.2.4.4. Kémiai hatóanyagok, vegyi anyagok alkalmazhatóságának katonai genetikai összefüggései: a karcinogenezis, a mutagenézis és teratogenezis	47
I.2.4.4.1. Bevezetés.....	47
I.2.4.4.2. Történelmi mérőföldkövek a biológiai hadviselésben	48
I.2.4.4.3. Biogenetikai hatások.....	49
I.2.4.4.3.1. A Contergan-thalidomid botrány	49
I.2.4.4.3.2. A Minamata betegség	51
I.2.4.4.4. Katonai genetikai hatások.....	52

I.3. KÖVETKEZTETÉSEK.....	55
II. FEJEZET: EMBERI SZEMÉLYAZONOSÍTÁS: „DNS ALAPÚ GENOTIPIZÁLÁS”	56
II.1. A történelmi mérföldkövek	56
II.1.1. RFLP, VNTR, STR rendszerek	56
II.1.2. Mitokondriális DNS (mtDNS) alapú polimorfizmus	59
II.1.3. Single nucleotid polimorfizmusok (SNPs)	62
II.1.4. A Rapid-DNS vizsgálat (DNAscan™ Rapid DNA Analysis™ System, NetBio, General Electric (GE) Healthcare Life Sciences)	63
II.2. Katonai alkalmazások.....	65
II.2.1. Mengele csontmaradványának azonosítása.....	65
II.2.2. Robert W. McKee amerikai katona halála 1944. december 17-én: a magyar kapcsolat.....	66
II.2.3. Nemzeti és Katonai DNS adatbázisok.	69
II.2.3.1. Az USA civil DNS adatbázisa és szintjei: CODIS és mtDNS adatbázis, és a National Missing Person DNA Database (NMPDD)	70
II.2.3.1.1. CODIS.....	70
II.2.3.1.2. mtDNS adatbázis.....	71
II.2.3.1.3. National Missing Person DNA Database (NMPDD) adatbázis.....	71
II.2.3.2. Az USA katonai DNS adatbázisa	71
II.2.3.3. Magyarország DNS adatbázisa.	73
II.3. Következtetések.....	75
III. FEJEZET: EMBERI KÜLSŐ TULAJDONSÁGOK ALAPJÁN TÖRTÉNŐ SZEMÉLYAZONOSÍTÁS:	77
III.1. Bevezetés.....	77
III.2. DNS tulajdonságok alapján vizsgálható külső emberi tulajdonságok	77
III.2.1. Az életkor	77
III.2.2. A hajszín.....	78
III.2.3. Az emberi szivárványhártya (írisz) színe	79
III.3. Az írisz polimorfizmusa	79
III.3.1. Az írisz szerepe a biometrikus személyazonosításban.....	79
III.3.1.1. Bevezetés	79
III.3.1.2. Az írisz szerkezeti felépítése: színek és mintázatok	81
III.3.1.3. Az írisz színelemzésének fejlődése.....	83
III.3.1.4. Az íriszdiagnosztika.....	86
III.3.1.5. A Daugman féle IrisCode®	87
III.3.2. Az írisz DNS alapú fenotipizálása: az emberi szemszín-meghatározás info-genetikai prediktív modellje.....	89
III.3.2.1. Anyag és módszer.....	89
III.3.2.1.1. A biológiai mintabiztosítás	89
III.3.2.1.2. A szivárványhártyák fényképezése, és a képfeldolgozás:.....	92
III.3.2.1.3. DNS genotipizálás	92
III.3.2.1.4. Statisztikai adatfeldolgozás, a predikciós makró fejlesztése	95
III.3.2.1.5. Visszatesztelés	98
III.3.2.2. Eredmények	99
III.3.2.2.1. A biológiai mintaadók adatainak értékelése.....	99
III.3.2.2.2. A szivárványhártyák fényképezése, és a képfeldolgozás	101
III.3.2.2.3. DNS genotipizálás	104
III.3.2.2.4. A statisztikai kiértékelés és a szemszínbecslő modell felépítése	110
III.3.2.2.5. Visszatesztelés	111
III.3.2.3. Megbeszélés.....	119

III.3.2.3.1. A Pigment v1.0 szoftver működésének alapjai	119
III.3.2.3.2. A Pigment v1.0 szoftver szemszín-becslésének hatékonysága	120
III.3.2.3.3. A makró-modell működése: az emberi írisz szemszínének becslése	121
III.3.2.3.3. Lehetséges katonai alkalmazások	125
III.4. Következtetések	126
ÖSSZEGZETT KÖVETKEZTETÉSEK	128
ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	131
AJÁNLÁSOK.....	132
IRODALOMJEGYZÉK.....	134
TÉMAKÖRBŐL KÉSZÜLT PUBLIKÁCIÓIM.....	163

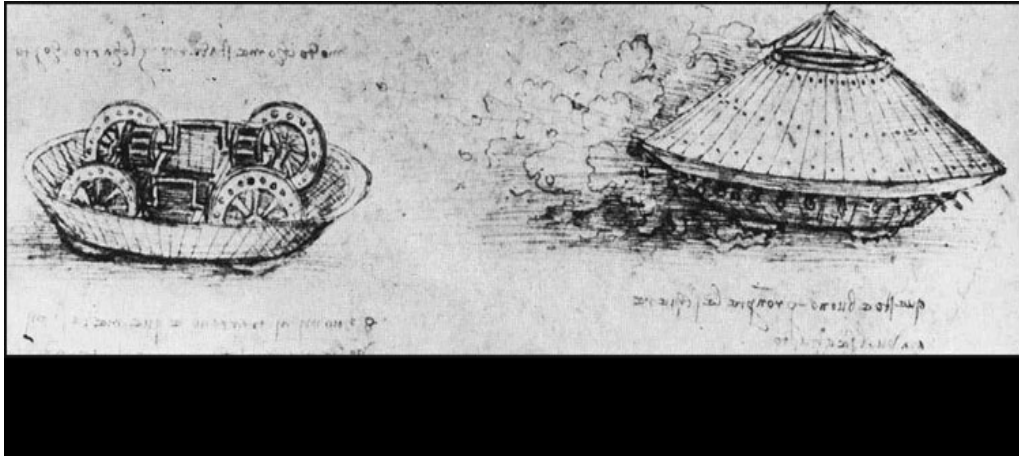
BEVEZETÉS

A TUDOMÁNYOS PROBLÉMA MEGFOGALMAZÁSA

A természettudományos megfigyelések és kutatások eredményeinek katonai célú alkalmazásai a modern ember történetét a kezdetektől jellemzik. A példák sokaságát lehet felsorolni a kőkorszaki, kezdetleges pattintott kövekkel történő eszközhasználattól, a bronzkori fegyverkészítésen, majd a középkori hadigépezetek említésén át, a XIX-XX. századi tudományos-technikai világforradalom eredményeinek hadászati alkalmazásáig, melyek ezt az állításom igazolják. A természet igazolt törvényszerűségeit magában foglaló, azokon alapuló találmányok, eszközök, gépek, majd bonyolultabb folyamatok, technológiák jelentős része, a bennük rejlő hatékonyság miatt, szükségszerűen vezettek katonai felhasználásokhoz. Fizikai valójuk, vagy a róluk szóló ismeretek birtokában sikeresebben lehetett küzdeni mindenkori aktuális ellenségeinkkel, megvívni csatákat, hódító háborúkat, de ha kellett ilyen eszközök, módszerek, technológiák megléte jelentett védernyőt – az elrettentés erejénél fogva – az ezeket birtoklók számára.

Kezdetben e fejlődést inkább az emberi elme találékonysága és kevésbé a megvalósításhoz szükséges anyagi erőforrások meglétének ténye, jellege, mennyisége vagy minősége határozta be. Erre Leonardo Da Vinci életművére – tekintetben elsősorban katonai célú találmányaira (1. ábra) – való rátekintés és elemzés szolgáltatja az egyik legjobb példát [1].

A tudomány és technika egészének, ezen belül a természettudomány vívmányain alapuló technológiáknak a fejlődése, bonyolultabbá válása, az ezt lehetővé tevő alap és alkalmazott kutatásokat egyre költségesebbé tette. A minél hatékonyabb, elrettentőbb, tökéletesebb technológiák (ezen belül a különleges katonai célú alkalmazások) megteremtésének igénye érdekeltté tették a mindenkori hatalom képviselőit, hogy közvetlen, vagy közvetett módszerekkel, szellemi és anyagi javak átcsoportosításával és koncentrálásával részt vegyenek e módszerek fejlesztésében. Erre a legkézzelfoghatóbb első példákat, a II. világháborút közvetlenül megelőző-, és a világháború alatti időszakban találjuk.



1. ábra: a felfegyverzett mozgó jármű (tank) Leonardo da Vinci eredeti vázlatán¹

Ismert történelmi tény, hogy 1937-ben Németország, Peenemündében (2. ábra) hozta létre, Werhner von Braun vezetésével, rakétatechnológia kutató-fejlesztő központját [2].



2. ábra: balra az Angol Királyi Légierő által 1943.06.12-én készített légifotó, a Peenemündei Katonai Kutató Központ VII. kilövőállványáról, jobbra makett ugyanerről²

Az Amerikai Egyesült Államok (USA) akkori elnöke, Franklin Delano Rooseveltt parancsára pedig, 1943-ban, az atombomba megalkotására, az úgy

¹ (Leonardo Da Vinci: Codex Arundel, folio 1030, drawing no 68: London, British Museum) (<http://leonardodavinci.stanford.edu/submissions/ghoe/leonardo.htm> 2014.02.11)

² A makett a *Deutsches Museum von Meisterwerken der Naturwissenschaft und Technik, München* múzeumban látható. (http://en.wikipedia.org/wiki/Peenem%C3%BCnde_Army_Research_Center 2014.02.10.)

nevezett Manhattan terv részeként alapítják meg a *Los Alamos Nemzeti Laboratóriumot* (LANL 3. ábra) [3].



3. ábra: LANL 3-as és 7-es teszt terület. Légifotó déli irányból³

A XX. és a XXI. században a természettudományok fejlődése három további, jellegében és jelentőségében jól elkülönülő területen indokolta a tudományos-, a kockázati tőke, és ezen belül is jelentős katonai anyagi erőforrások *losalamosi* mértékű koncentrálását, koncentrálódását.

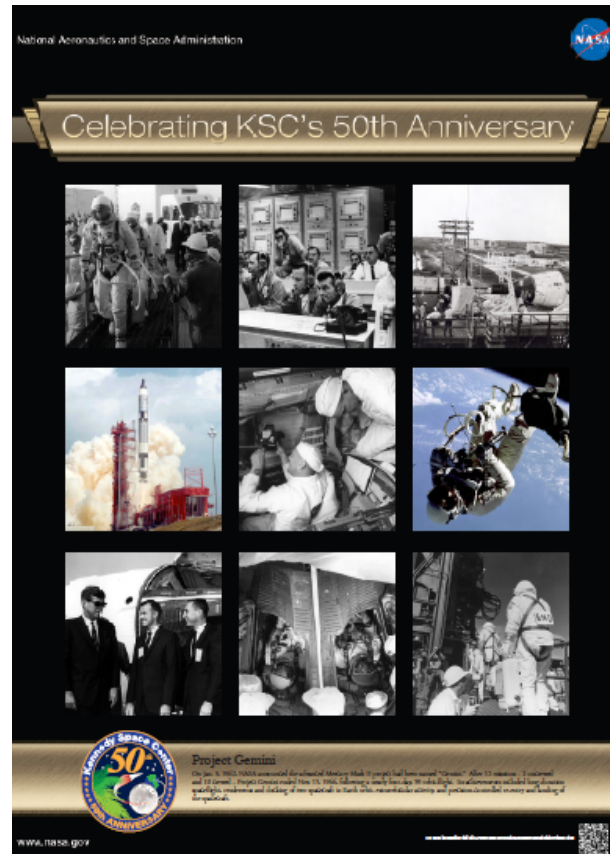
Az első ilyen területet, az 1950-es évektől kezdődően az informatikai és kommunikáció-technológiai alap és alkalmazott kutatások alakították ki⁴.

E fejlesztések következtében részben önálló fejlődésnek indult az űrkutatás, az USA-ban 1958. október 01-től a NASA (rövidítés az National Aeronautics and

³ (<http://www.lanl.gov/about/history-innovation/history-images/index.php> 2014.02.11., a *LANL Copyright Notice* alapján)

⁴ angol rövidítésben – mint ICT – terjedt el a használata: az information and communications technology angol rövidítéséből, illetve a legtöbbször már csak IT rövidítésben használjuk

Space Administration kifejezésből 4. ábra) [4]-, míg a Szovjetunióban, egy évvel korábban, Bajkonur megalapításával (elsődlegesen a világ első interkontinentális ballisztikus rakétájának, az R-7-nek a próbaindítására alapították) [5].



4. ábra: a NASA Kennedy Űrközpont alapításának 50. évfordulójára (1962-2012) készített poszter, fényképekkel a Gemini Projekt fontos történéseiről⁵

Másodsorban a legfontosabb IT alaputatásokra ún. *szilícium völgyek* jöttek létre a világ, kutatásban és innovációban élen járó, vezető ipari hatalmainak országaiban, melyben az egyik vezető szerepet, az '50-es évektől, részben ugyancsak az LANL játszotta, de helyét fokozatosan a közeli San Francisco-i Stanford Egyetem (California, USA) körül kialakult San Jose központú *Silicon Valley* vette át. Ázsiában hasonló anyagi erőforrás-koncentráció indult meg először Japánban, Tokió

⁵ (http://www.nasa.gov/centers/kennedy/about/history/poster_page.html 2014.02.11. A közlés a The National Aeronautics and Space Administration's Freedom of Information Act (FOIA) szabályozásra figyelemmel történt)

központtal, a múlt század '60-as éveitől, majd Dél-Koreában, Szöulban, a '70-es évektől, míg Kínában, Peking Haidian kerületében, a *Zhongguancun Tudományos és Technológiai Zónában* a '80-as évektől.

A Közel-Kelet Szilícium-völgye Izraelben, a '90-es évek közepétől épül ki, végül Oroszországban az első Szilícium-völgy építését (Skolkovo IT Cluster) 2010-ben kezdték meg Moszkva dél-nyugati városrészében, Skolkovo-ban.

Az Európai Unióban a támogatott fejlesztések színtere tagállami szinteken maradt, és egyfajta specializáció mentén valósulhatott meg az IT szektor fejlődése. Finnország, Svédország, Hollandia, Franciaország és Németország lettek a '90-es évektől az ilyen típusú innovációk hasznélvezői és nemzeti cégeiken keresztül érték el globális hatásukat (pl.: Nokia, Ericsson, Philips, Alstom, Siemens).

A második erőforrás-koncentráció a biotechnológiai kutatások és a kutatási eredmények katonai célú felhasználásának elősegítése területén valósult meg. Ennek titkos, vagy a nemzetközi jog határán egyensúlyozva viszonylag nyíltan vállalt katonai célú alkalmazásait jelentették az elmúlt évszázad utolsó évtizedeiben a biológiai és toxin fegyverek kutatásai. Az ezredfordulóra – részben e fegyverek előállítását és velük való kísérletezést is tiltó nemzetközi egyezmények szigorúbbá válása miatt – számos biotechnológiai felfedezés már nem fegyverként történő hasznosíthatóságban, hanem a hadsereg harckészültségének magasabb szintre emelésében, a kiképzett katonák fizikai adottságainak fokozásában, a harctéri biztonság fokozásában, a logisztika eredményesebbé tételében és a hadászati megelőzésben történő alkalmazásokban talált táptalajra.

Szükségessé vált ezért pontosabban megállapítani a magán, az egyéb kockázati és az állami tőke leghatékonyabb elosztásának érdekében a katonai biotechnológiai kutatások prioritási szintjeit.

A 2001-2026 közötti időszakra vonatkozó meghatározásra az USA vállalkozott először szövetségi szinten. Az Amerikai Tudományos Akadémia egy 16 tagú tanácsa, a Katonai Tudomány és Technológia Tanácsa (National Academy of Sciences, Board on Army Science and Technology) 2001-re tudományos

szakemberek bevonásával kidolgozta azt az Irányelvet, mely alapján a különböző kutatási irányokra súlyozva javasolja a katonai célú kutatástámogatások allokálását. A támogatandó katonai célú biotechnológiai kutatási prioritásokat az 1. táblázat tartalmazza [6]. A tanács végső véleménye szerint azonban csak öt olyan magas prioritású kutatási irány van, melyek költségigényük, de egyben stratégiai hatásuk miatt kizárólag katonai jellegű tőkebevonással megvalósíthatók.

Az alkalmazás	Jellemzés
Elrejtőzés, álcázás	"lopakodó" képességgel bíró biológiai anyagok, festékek, egyéb fedőanyagok alkalmazása
Harc közbeni azonosítás	biológiai jelek, melyek segítenek az ellenséges szándékú katonák kiszűrésében
Számítástechnika	DNS alapú számítógépek speciális igények megoldására
Adategyesítés	kiegészítő bimolekuláris memóriák kialakítása, mesterséges intelligencia
Funkcióval bíró ételek	táplálkozás-kiegészítők, emésztés fokozók, energiaraktározást növelők, harctéri azonosítás képessége, felismerhetőség csökkentők, ehető oltóanyagok, gyorsan növekedő növények
Egészség monitorizálás	egészségi állapotjelző eszközök, gyógyítási rangsor felállításának képessége, külső érzékelőkkel való állandó kapcsolat a környezet biológiai vegyi és egyéb ártalmainak felismerésére
Nagy kapacitású adattárolás	robusztus számítógép memóriák minden egyes katonának
Nagy felbontású képalkotás	alternatív biotechnológiai utak a félvezetőkön alapuló képalkotással szemben
Kissúlyú fegyverzet	a katonák és a fegyverzet védelmében öngyógyító biológiai rendszerek fejlesztése
Új anyagok	biológiailag hasznosítható fogyóeszközök, genetikailag módosított fehérjék, megújuló anyagok
Teljesítményfokozás	agyi implantátumok, számítógép beviteli és kijelző modulok alkalmazása, egyéni érzékelés növelése, ellenanyagok beépítése, génműködés ellenőrzése,
Sugárzás biztos elektronika	fehérje alapú komponensek alkalmazása, biomolekuláris vegyes rendszerek alkalmazása, biomolekuláris diódák, biológiai FET-ek alkalmazása (FET: field effect transistors) teljesítménynövelő gyógyszerek
Miniaturizálás	sejtszintű folyamatok, molekuláris elektronika, biochipek, nanotechnológia
Harctéri környezet letapogatása	biochip laboratóriumok: harctéri kémiai-, biológiai és egyéb környezeti ártalmak azonnali, molekuláris szintű érzékelése és azonosítása
Érzékelők hálózata	harci eszközök és katonák által szállított távirányítható érzékelők harctéri alkalmazása
Katonai gyógyszerek	shock elleni szerek, genetikai alapú gyógykezelési módok, oltóanyagok hatékonyságának optimalizálása
Hordozható erőforrások	biológiai alapú "fényelőállítás", sejtalapú energiaforrások
Célfelismerés képessége	Fehérje alapú mintafelismerő eszközök, mesterséges intelligencia
Oltóanyag-fejlesztés	Nem szokványos helyen történő hadviselés esetén, nem ismert kórokozók elleni oltóanyag gyors kifejlesztésének és gyártásának képessége,
Sebgyógyulás	Mesterséges bőr, és szervek előállítás, sebkezelésben a vérzésselállítás és a sebgyógyulás folyamatának gyorsítása

1. táblázat: a biotechnológiai eredmények lehetséges katonai alkalmazási területei az USA hadseregében 2001-2026 (Forrás: [6], 74. oldal, 8-1 sz. táblázat. *Fordította a szerző*)

Ezek a következők: 1.) háromdimenziós térfogati memóriák kifejlesztése robosztus adattárolás céljára, 2.) a sebgyógyulás öngyógyító technológiáinak fejlesztése, 3.) kis volumenű vakcina előállítási módszerek, 4.) shock gyógyszerek, 5.) génalapú rétegzett (többszörös védelmet nyújtó) vakcinációk kidolgozása.

A harmadik terület, ahol a kutatási, fejlesztési szellemi képességek és anyagi javak szokásostól eltérő mértékű koncentrációja megvalósult, a molekuláris biológia, a humán genetika.

a)

Keresett kifejezés	military genetics		military genetic research		genetic weapons	
	/1/	/2/	/1/	/2/	/1/	/2/
Kereső portálok						
Google	2770000	97700000	1790000	18700000	1870000	8480000
Yahoo	11200000	67400000	12000000	66400000	8970000	34600000
MSN Search	2700000	21300000	2580000	18500000	1620000	13000000
Összes találat a 3 keresőmotor eredménye alapján	16670000	186400000	16370000	103600000	12460000	56080000
%-os emelkedés a vizsgált időszakban: /2/:/1/%	1118		633		450	

b)

Keresett kifejezés	katonai genetika		katonai genetikai kísérletek		genetikai fegyverek	
	/1/	/2/	/1/	/2/	/1/	/2/
Kereső portálok						
Google	19700	3740000	12000	410000	15400	131000
Yahoo	24200	8410	2610	22700	13400	2870
MSN Search	983	8300	697	24900	1070	10000
Összes találat a 3 keresőmotor eredménye alapján	44883	3756710	15307	457600	29870	143870
%-os emelkedés a vizsgált időszakban: /2/:/1/%	8370		2989		482	

2.a és 2.b táblázat: a katonai genetika egyes kulcskifejezéseinek /a.) angol, b.) magyar/ beágyazottsága a világhálón. A találatok száma és változása 2009-2012 között a legismertebb keresőportálok használatával.

(a 2009.01.16-án /1/ és 2012.10.14-én /2/ történt keresések eredményei)

Az Emberi Genom Projekt [Függelék: App. 01., továbbiakban HGP] befejeződése azonban önmagában is hatalmas lendületet adott egy új tudományterület elkülönülésére, mely a *katonai genetika*.

Jelenleg azonban – áttekintve az elérhető szakirodalmat – a katonai célra is hasznosítható tudományos eredmények általában szerteágazva, specializált laboratóriumok kutatómunkái nyomán kerülhetnek megismerésre.

Az internet legismertebb kereső programjaival, a jelen értekezés tartalma szempontjából fontosnak tartott kulcsszavakat használva, böngészttem a PhD munkám kezdetén, és megtettem ezt közel négy évvel később is (2.a. és 2.b. táblázatok). Jól látható, hogy az elérhető magyar nyelvű oldalak jelentősen alulreprezentáltak ugyan az angol nyelvű portálokhoz viszonyítva, de az utóbbi években a magyar/angol hivatkozások arányában – 0,2 %-ról 1,2 %-ra történt – hatszoros elmozdulás figyelhető meg.

A nemzetközi szakirodalom további áttekintése során az alábbi alapegfigyeléseket tettem:

1. A genetika katonai célú alkalmazásainak átlátható egységes keretbefoglalása, tagolása nem található. A nemzetközi találatok jelentős száma és az emelkedés dinamikája alapján, valamint a találatok részletes áttekintése után azok tényleges relevanciája az adott témához, arra hívják fel a figyelmet, hogy ezen ismeretanyag összefoglalása és elemzése a katonai tudomány területén új ismereteket nyújthat kutatóknak, és más szakembereknek.
2. Elindulva a rendszerezés útján már kezdetben észleltem, hogy az ismertté vált katonai genetikai alkalmazások jelentős része tárgyak, folyamatok, személyek azonosítására, jelölésére alkalmazható hasonlóan a korábban említett biotechnológiai alkalmazásokhoz. Ezen genetikai jellegű vizsgálatok, technológiák a hadsereg harckészültségének magasabb szintre emelésében, a katonák adottságait figyelembe vevő optimális bevetési gyakorlat kialakításában, a harctéri biztonság fokozásában, a logisztika eredményessé

tételében, de a katasztrófavédelemben vagy a katonai konfliktusokban, balesetekben, tömegszerencsétlenségekben elhunytak személyazonosításában, illetve katonai titkosszolgálati feladatok tervezésében, a terrorizmus elleni harcban, a katonai operatív beavatkozások kivitelezésében tölthetnek be fontos előrejelző szerepet.

3. Saját szűkebb tudományos érdeklődési területem a 1990-es évek elejétől indult, mely az emberi örökítő anyag-, a DNS alapú emberi személyazonosítás magyarországi bevezetéséhez szükséges alapkatásokat jelentette.

Ezen vizsgálatok az emberi génállomány (genom) azon, mai tudásunk szerint információt nem hordozó, úgy nevezett nem kódoló régióinak, szekvenciáinak (általában tandem módon ismétlődő jellegek) vizsgálatát jelentették, melyek sokféleségük miatt alkalmasnak bizonyultak személyek között nagy erejű megkülönböztetésre, diszkriminációra.

Az elmúlt évtized fejlődése, különösen a HGP lezárulta viszont lehetőséget teremtett kódoló, információval bíró, különösen külsőleg (fenotípusosan) megjelenő emberi tulajdonságok (pl.: hajszín, szemszín, bőrszín, életkor, testmagasság, kopaszság, egyes betegségek) különbözőségének genetikai jellegű azonosítására és a modern genetikai technológiák prediktív jellegű alkalmazásokat is elérhetővé tettek.

Az emberi szivárványhártya (írisz) színének genetikai alapú meghatározása egy, az ilyen módszerek közül (DNS alapú fenotipizálás), melynek katonai célú alkalmazása is lehetséges. Az ezidáig közölt, és az USA Szabadalmi Hivatalához benyújtott szemszín becslő modell [7] megismerése után, annak továbbfejlesztésére és pontosítására lehetőséget láttam, észleltem ugyanis, hogy:

- a modell a kék és a barna szemszín becslésére alkalmas. A harmadik úgy nevezett intermedier szemszín-csoport predikciós ereje alacsony

(73 %), így a csoportot alkotó íriszek színösszetétele nem becsülhető megbízhatóan a modelltől.

- érzékelhető a modell felépítésében, hogy nem számol a zöld szemszín becsléssel, mely pedig szignifikánsan fordul elő a kaukazoid rasszban (Magyarországi mintákban 5% körüli a gyakorisága), mely részben magyarázhatja az intermedierként definiált csoport alacsony predikciós erejét.
- a modell egyik fontos statisztikai bemenetét megalapozó, az emberi szem szivárványhártyája színmeghatározását jelentő eljárás az ismert közleményben nem standardizált, nem automatizált, ezzel szemben az emberi tényező szerepét előtérbe helyező, szubjektív körülmények között történt.
- nyilvánvaló vált az is, hogy magyar populációs mintán ezidáig nem történt meg a genetikai vizsgálata, elemzése azon génlokuszoknak, melyek az emberi szemszín örökítésében szerepet játszhatnak.

Az előzőekben írtak alapján a következő kutatási célokat tűztem ki.

KUTATÁSI CÉLKITŰZÉSEK:

1. A molekuláris genetikai katonai célú alkalmazásainak átlátható keretekbe történő egységbefoglalását sürgetőnek tartottam.

A katonai genetikai ugyanis jól körülhatárolható irányok mentén magába olvasztja számos humán és nem humán alap és alkalmazott genetikai kutatási terület eredményeit, melyek közül többről úgy gondoltuk eddig csak a civil szférában hasznosulhat.

A már elérhető, és a bizonyosan megvalósítható alkalmazások szerves részét fogják képezni katonai stratégiák tervezésének, és a katonai genetikai

eredményeinek használói feltétlen előnybe kerülnek többek között a logisztikai tervezés, a felderítés, a harckészség (humán erőforrás), az önvédelem, a katasztrófavédelem, a hatékony és effektív reagálás és a katonai titkosszolgálati operatív feladatok területén, továbbá – a nemzetközi jog kereteit figyelembe véve – a nem halálos fegyverek tárházának bővülése következtében szinte a hadviselés minden szegmensében.

2. A csoportosítás elvégzése után indokoltnak tartottam katonai alkalmazásokon keresztül rámutatni az egyes elkülönülő részterületeken a tudományok közti kapcsolódási pontokra különösen a had- és orvostudomány, hadtudomány és genetikai kutatások összefüggéseire. A katonai genetikai összefüggések és kapcsolódások történelmi fejlődését térbeni és időbeni lefolyásában kívántam bemutatni példákon keresztül.
3. A genetikai alkalmazások közül a DNS alapú emberi külső tulajdonság-meghatározások egy része, különösen az emberi szemszín predikációs modelljének alkalmazása katonai célú felhasználási lehetőséget rejt magában.

A leközölt szemszín-becslő modell fejlesztésével lehetőséget láttam a zöld szemszín és az összetett szemszín hatékonyabb előrejelzésére, így a tudományos munka következő célkitűzése volt ezen tulajdonságok kimutatására is alkalmas, hatékony, informatikai-genetikai alapú szemszín-becslő modell felállítása magyar populációs mintán.

4. Az új szemszín-meghatározó informatikai-genetikai előrejelző modell kialakítása előtt sor került az emberi szemszín színmeghatározására alkalmas tudományos módszerek vizsgálatára is. Ezen analízisek e modellek számos fejlesztési lehetőségére mutattak rá. A tudományos munka negyedik célkitűzése egy megbízhatóan, kis szórással dolgozó, megfelelő biztonsággal reprodukálható eredményt adó, digitalizált, pixel alapú szivárványhártyaszínelemzésen alapuló szoftver felépítése volt, melynek a működése és a kinyerhető információtartalom jellege nem függ a vizsgáló személy szubjektumától.

5. A modellel annak a lehetőségét is meg kívántuk teremteni, hogy a zöld szemszín vizsgálatára alkalmassá váljon és az összetett szemszínek esetében, az alkotó egyedi színek jellege és aránya objektíven meghatározható legyen.
6. A tudományos szakirodalom szerint az emberi szemszín öröklésében jelentős számú génszakasz (lokusz) játszik szerepet. A kutatás célkitűzése volt a lehető legkevesebbre csökkenteni azon ezidáig leközölt – a szemszín örökítésében szereppel bíró – génlokuszok számát, melyek elégségesek az emberi szemszín-bebecslésre a magyar populációban, ezzel együtt a prediktív számítógépes modell hatékony működéséhez.

KUTATÁSI HIPOTÉZISEK MEGFOGALMAZÁSA

1. A humán genetikai kutatási eredmények katonai alkalmazásai a jövő hadviselésének megkerülhetetlen részét jelentik, és az ezzel kapcsolatos tudományos közlemények áttekintésével és elemzésével elkészíthető ezen elkülönült ismeretanyag tematikus rendszerezése, és bemutatathatók mindazon fejlődési lépcsők, melyek e határterületi tudományág, a katonai genetika kialakulásához vezettek.
2. A nemzetközi szakirodalom áttekintése, elemzése és a kinyert adatok csoportosítása alapján a katonai genetikai alkalmazások rendszerbe foglalhatók oly módon, hogy a kutatások, alkalmazások előrehaladásával a besorolás későbbiekben is megfelelően bővíthető legyen.
3. A DNS alapú genotipizálás mellett az emberi külső tulajdonságok biológiai mintákból történő előrejelzése, megbecslése, azaz predikciója fontos részét képezi a katonai célú biometrikus személy és tárgyazonosításnak.

4. Az emberi szemszín predikciós modell kialakításához elkészíthető egy olyan számítógépes program, mely a *HSV színskála Hue*⁶ értékének kicsi standard deviációját kihasználva, alkalmas az emberi szivárványhártya igen pontos, informatív, pixel alapú színelemzésére.
5. A DNS alapú emberi szemszín meghatározásban lehetőség van az emberi zöld szemszín becslésére is alkalmas prediktív modell elkészítésére, szemben az eddig ismert kizárólagos kék és barna szemszínt megkülönböztető predikciós modellel.
6. Az automatizált szemszín-analízis alkalmas az összetett szemszínnek egyes alkotó színelemeinek és ezek arányának becslésére.
7. Az emberi szemszín genetikai öröklődésében szerepet játszó génekből statisztikai módszerekkel kiválasztható az a legkevesebb lokusz szám, mely mellett a predikciós modell hatékonysága már szignifikánsan nem növelhető.
8. Elkészíthető magyar populációs mintán is egy szemszín predikciós modell, mellyel a jelenleg elérhető modellekhez viszonyított hatékonysággal becsülhető ismeretlen biológiai nyomhagyó személy szemszíne.

KUTATÁSI MÓDSZEREK⁷

A kutatási hipotézisekben felvázolt katonai genetikai ismeretanyag rendszerezésének elérésére:

- a vizsgálható, döntően nemzetközi szakirodalom részletes tanulmányozását, kutatását, mélyreható elemzését, katonai alkalmazások mentén történő

⁶ A HSV színtér a tér három irányában szervezett kúp alakban ábrázolható színmodell. A színskála értékét (V= value), a telítettséget (S=saturation) és a színárnyalat (H=Hue) értéket mutatja, mely utóbbi egy 360 fokos színcerék a kúp alapján körbefutva. A barna szín a 0-40-, a zöld a 60-180-, a kék (kékes-szürke) szín pedig a 180-240 fokok közötti körcikket reprezentálja (további részletek a 32. ábrán)

⁷ A fejezetben rövidítéssel jelölt módszerekről részleteket az értekezés II-III. fejezeteiben közölök.

rendszerezését tartottam elsődlegesnek. A témakör elemzése során az általános kutatási módszerek közül az analízist, szintézist, indukciót és dedukciót is alkalmaztam.

- felhasználtam a korábbi években a témakörhöz kapcsolódó angol és magyar nyelvű előadásaimban és publikációimban rögzítetteket, az ezekhez érkezett tudományos reakciók, észrevételek összegzett tapasztalatait.
- beépítettem szakkonzulensemnek az értekezés felépítésére, tagolására, szerkesztésére, a fejezetek súlypontozására vonatkozó ajánlásait, valamint a Katonai és Hadtudományi Doktori Iskola Elnökségének, a IV. Hadtudományi Doktorandusz Fórumon, 2011. október 27-én tartott előadásom után tett kritikai észrevételeit, melyek a témakörök szűkítésére, súlypontozására, a saját kutatási eredmények beépítésének fokozott indokoltságára vonatkoztak.

A genetikai-informatikai alapú prediktív szemszín előjelző modell elkészítéséhez:

- részben az emberi szemszín örökítésében résztvevő génlokuszokra vonatkozó szakirodalom áttekintését, elemzését végeztem el.
- magyar populációt reprezentáló biológiai mintagyűjtést végeztem nem rokon magyar személyektől.
- az emberi szemszínt reprezentáló genetikai lokuszok vizsgálatára úgy nevezett real-time⁸ Taqman[®] PCR alapú tesztek készítését.
- az emberi szivárványhártya színvizsgálatára, informatikai alapú szoftver kialakítási folyamatában vettem részt, melybe a Gimp 2.8.0 program és

⁸ real-time: valós idejű,

pixelalapú, a HSV színskála Hue értékét integráló vizsgálati modulok kerültek beépítésre.

- megismertem a modellkészítéshez használható R-project és MATLAB statisztikai adatbázisok kezelését.
- ROC analízis segítségével a modellbecslés hatékonyságát vizsgáltam.
- összehasonlító analíziseket végeztem a magyar populációs minta alapján felállított szemszín-becslő modell és a korábban publikált szemszín vizsgáló modell hatékonysága között.

VÁRHATÓ EREDMÉNYEK, AZOK FELHASZNÁLHATÓSÁGA

- A katonai genetika megismerhető, az információk jellege és fontossága miatt részét képezheti a jövőben graduális és posztgraduális képzésnek.
- A határterületi ismeretanyag elsajátítása, további kutatási projektek megvalósulása esetén a katonai genetikai tudás részét jelentheti katonai stratégiák tervezésének, és a katonai genetika eredményeinek használói feltétlen előnybe kerülnek többek között a logisztikai tervezés, a felderítés, a harckészség (humán erőforrás), az önvédelem, a katasztrófavédelem, a hatékony és effektív reagálás és a katonai titkosszolgálati operatív feladatok területén, továbbá – a nemzetközi jog kereteit figyelembe véve – a nem halálos fegyverek tárházának bővülése következtében szinte a hadviselés minden szegmensében.
- A genetikai-informatikai alapú prediktív szemszín-becslő modell magyar populációs mintán is hatékonyan működve, mindennapi részesévé válhat katonai alkalmazásoknak is, mint például a névtelenül vagy tömegsírban eltemetett katonák azonosítási folyamatának, vagy titkosszolgálati műveleteknek.

- A genetikai-informatikai alapú prediktív szemszín-becslő modell segítségével katonai bűncselekmény helyszínén hátrahagyott biológiai anyagmaradványokból ismeretlen tettesek vagy a sértettek fenotípusos jellegeinek meghatározása megvalósítható, jól kiegészítve az eddigi DNS genotipizáláson alapuló emberi személyazonosítási lehetőségeket.
- A felállított modell segítséget nyújthat humán evolúciós, migrációs, őstörténeti, vagy háborúk miatt szétszakadt családok tagjai esetén, családegyesítési célú kutatásokhoz, mivel a régészeti ásatások során feltárt, történeti és/vagy történet előtti korszakban élt emberek, katonák csontmaradványai „megszólalhatnak” az illetők fenotípusos jellegei (pl.: szemszín, bőrszín, életkor) „megkérdezhető”. *Jó lenne tudni például, hogy a honfoglaló magyar törzseknél milyen szemszín-kombinációk fordultak elő!*

I. FEJEZET: KATONAI GENETIKAI ALKALMAZÁSOK

I.1. FEJEZET: A MOLEKULÁRIS GENETIKA KIALAKULÁSÁNAK ÉS FEJLŐDÉSÉNEK MÉRFÖLDKÖVEI

I.1.1. Bevezetés

Az értekezés egyik alapja a hadtudomány és a természettudomány határán kialakult katonai genetika, mint elkülönülő tudományterület. A témakör bővebb elemzése nem nélkülözheti a humán genetikai felfedezések rövid áttekintését, tisztelegve sok XX. századi Nobel díjas tudós munkássága előtt. „Az emberiség egy nagyszerű ajándékot kapott...Az emberi genomot, melyet az élet könyvének hívtak eddig, de inkább kell az élet könyvtárának hívni, melyben kellő alázattal és kreativitással végzett felfedezésekkel találhatjuk meg azon könyveket, melyek segítenek bennünket Önnön magunk meghatározásában, és megtalálni pontos helyünket az Élet színes vásznán”.



5. ábra: a DNS duplahélix alapszerkezete (A: adenin, T: timin, C: citozin, G: guanin)⁹

Ezek a felvezető szerkesztői gondolatai a Science tudományos folyóirat azon számának [8], mely az emberiség eddigi talán legnagyobb vállalkozásának a HGP-

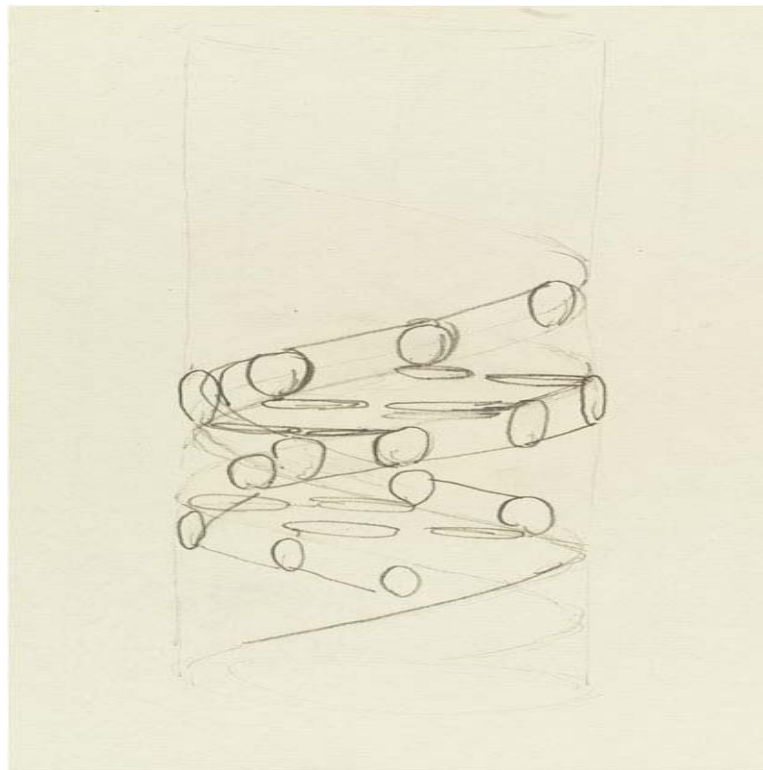
⁹ (<http://www.astrochem.org/sci/Nucleobases.php> NASA Ames Research Center 2014.02.09.)

nek sikeres befejezését közölte. Az emberi örökítő anyag négy különböző, ún. nukleotid bázisból (adenin, guanin, citozin, timin) egymásután (5. ábra), általában szabálytalanul, egyes helyeken szabályosan váltakozva felépülő sorrendiségét, a genom szekvenciáját sikerült feltérképezni, több mint 3,5 milliárd bázispár meghatározásával. Milyen előfeltételek kellettek a biológiai tudomány, és az emberiség története e csúcspontjának eléréséhez.

I.1.2. Mérföldkövek

- Charles Darwin 1859-ben közölte „A fajok eredete” [9], majd
- 1865-ben Gregor Mendel a „Növényhibridizációs kísérletek” című munkáját [10]. Mendel saját megfigyeléseinek fontosságát, melyek bizonyították: a jellegek öröklődéséért nem véletlenszerűen összeolvadó, hanem törvényszerűen viselkedő és diszkrét jellegű örökítő faktorok a felelősek, csak 1900-ban fedezték ismét fel [11-13].
- Sutton, W. S. a testi sejtekben és az ivarsejtekben jelen levő többszörös kromoszómákként (a sejtmagok megfestésekor tapasztalt színes testecskékként) azonosította ezeket a részecskéket 1902-ben [14].
- A genetika szót Bateson, W. brit biológus írta le először [15].
- A genetikai valószínűség számítások alaptörvényét, a Hardy-Weinberg törvényt 1908-ban megalkotják [16,17].
- Morgan, T. H. 1910-ben igazolja a gének közvetlen kromoszómakötődését [18].
- Sturtevant A. H. 1913-ban elkészíti az első kromoszómatérképet [19].
- 1927-től Müller, H. J. leírása után, a génekben végbement fizikai változásokat nevezzük mutációnak [20].
- Griffith F. 1928-ban egy molekulát fedez fel mely képes átjutni egyik baktériumból a másikba [21].
- Tatum E. L. és munkatársa Beadle, G. W. kimutatják, hogy a gének fehérjéket kódolnak (ez a genetika úgy nevezett centrális dogmája) [22].
- a DNS-t, mint önálló genetikai entitást, 1944-ben, Avery O. T., és társai izolálták [23].

- 1950-ben Chargaff, E. kimutatja, hogy a négy nukleotid nem állandó arányban található meg a nukleinsavakban, de a timin mennyisége közel áll az adenin báziséhoz [24].
- Watson, J. D. és Crick, F. H. közlik a DNS dupla hélix szerkezetét (6. ábra) [25].
- Tjio, J-H., és Levan, A. igazolják 1956-ban, hogy a humán kromoszómaszám 46 [26] (7.ábra).

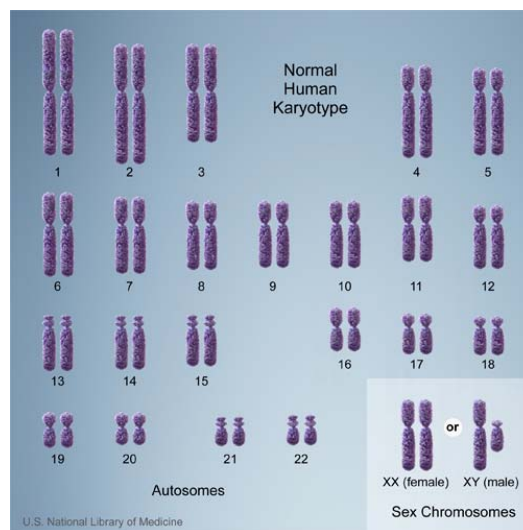


6. ábra: Francis Crick ceruzarajza a jobbra csavarodó DNS kettős hélixről. Az első képi megjelenítése az örökítő anyagnak 1953-ból¹⁰

- Crick, F. H. C. és munkatársai 1961-ben bizonyítják be, hogy a genetikai kód triplettekbe rendeződik, és elkezdődik a génszótárzás (8. ábra)[27].

¹⁰(<http://www.wellcomecollection.org/explore/life-genes--you/topics/genetics/images.aspx?view=dna-by-francis-crick>, 2014-02-11) DNA by Francis Crick by Wellcome Library: A kép szabadon használható a *Creative Commons Attribution 2.0 UK: England & Wales License* alapján

- Smith, H. O. és Wilcox, K. W. 1970-ben a Haemophilus influenzae baktérium tanulmányozása közben felfedezik a restrikciós endonukleáz enzimeket, melyek segítségével lehetővé válik a DNS molekula mesterséges elvágása [28].
- 1976-ban sikerült az első működő mesterséges gén előállítása, mely Khorana H. G. és munkatársai nevéhez kötődik [29].
- 1977-ben Sanger F., Gilbert W. és Maxam M. egymástól függetlenül DNS-t szekvenáltak [30,31].
- 1986-ban Mullis K. B. felfedezi a molekuláris biológia csodafegyverét, a polimeráz láncreakciót, mely lehetővé teszi egy kitüntetett DNS szakasz mesterséges megsokszorozását. A reakciót polimeráz láncreakciónak nevezte el, mely angol rövidítésében (polymerase chain reaction = PCR) elterjedve forradalmasította a XXI. századi alap és alkalmazott laboratóriumi kutatásokat [32]¹¹.
- 1986-ban Monaco A. és munkatársai azonosítják a Duchenne izomdisztrófia gén szerkezetét a X. kromoszómában [33].
- 1989-ben Kerem B. S. és munkatársai a cisztikus fibrózis genetikai öröklődésének alapját fedezik fel [34].



7. ábra: a normál emberi kariotípus. A 22 pár testi és az egy pár nemi kromoszómák megjelenése, alakja¹²

¹¹ A reakció alapjai a III. fejezetben olvashatók

¹² (<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/normalkaryotype> 2014-02-11). A kép felhasználható az USA Nemzeti Orvostudományi Könyvtárának szabad licensze alapján.

- 1995-ben az első élőlény, melynek genetikai bázissorrendjét rögzítik egy baktériumé, a Haemophilus influenzae baktérium genomja [35].
- 2001-ben a humán genom sorrendiség első eredményét párhuzamosan készíti el a HGP és a Celera Genomics cégcsoport a [36,37], majd 2003. április 14-én a HGP projekt sikeresen befejeződött.

A HGP befejeződése után a gének „annotálása” zajlik jelenleg, vagyis funkciójukat megismerve, egy adott emberi kromoszóma adott helyéhez kell rendelni azokat.

		Second letter				
		U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U C A G	
	UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys		
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop		
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp		
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U C A G	
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg		
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg		
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg		
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U C A G	
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser		
	AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg		
	AUG Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg		
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U C A G	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly		
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly		
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly		

8. ábra: a genetikai kódszótár és az ún. tripletek által meghatározott aminosavak¹³

E korszak három legfontosabb kutatási iránya: a „proteomika”; mely lehetővé teszi több ezer emberi fehérje genetikai sajátosságainak megismerését, a

¹³ a DNS-ben található T (timin) helyett U (uracil) szerepel, mert az RNS molekulákban, és így a mRNS esetében is, uracil található a timin helyett (<http://ttk.pte.hu/biologia/genetika/biotech/bt0.htm> 2014.03.10.). Az aminosavakból épülnek fel fehérjéink, melyek az alábbiak: Phe: fenil-alanin, Leu: leucin, Ile: izoleucin, Met: metionin, Val: valin, Ala: alanin, Thr: treonin, Pro: prolin, Ser: serin, Gly: glicin, Glu: glutaminsav, Asn: aszparagin, Arg: arginin, Lys: lizin, Gln: glutamin, Trp: triptofán, Tyr: tirozin, Cys: cisztein, His: hisztidin. A Stop jelentése: stop szignál

„funkcionális genomika”; mely bioinformációs eszközökkel (nevük microarrays, DNS chipek) a poligénes öröklődésű kórképek, tulajdonságok és többszörös mutációk elemzését végzi; és a „farmakogenetika”; a genetikai hibák felismerése után új genetikai alapú gyógyászati módszerek kidolgozása [38].

I.1.3. Következtetés

A molekuláris genetica XX-XXI. századi alap kutatásai a mindennapi élet számos területén megteremtették az alapját az eredmények széleskörű felhasználhatóságának. A gyógyászati, állat-, növény és humán orvostani alap kutatások mellett széles tárháza nyílt az alkalmazott genetikai kutatásoknak beleértve katonai alkalmazásokat, humán evolúciós-, migrációs-, őstörténeti kutatásokat, vagy háborúk miatt szétszakadt családok tagjai esetén, család egyesítési célú vizsgálatokat is. A XX. század elején kezdődő, és a század '50-es éveitől felgyorsuló kutatások hatására az emberiség 2001-ben elérte történetének, létezésének egy igen fontos állomását, megismerte a mindennapjait, társas kapcsolatait, megjelenését és szaporodását a Földön irányító molekulájának a DNS-nek teljes szekvenciáját a genom bázissorrendjét. Megteremtődött az ember, aki sok szempontból megismerni, irányítani, de megváltoztatni is képes a jövőjét. A “homo geneticus” született meg.

I.2. FEJEZET: A KATONAI GENETIKAI ALKALMAZÁSOK CSOPORTOSÍTÁSA

I.2.1. Bevezetés

Az I. fejezetben rögzítettem, a genetikai technológiák rendelkezésre állnak a XXI. században ahhoz, hogy katonai alkalmazások céljára is kinyerjünk információt a feltérképezett humán emberi, állati vagy növényi genomból, vagy vizsgálhassuk, különböző vegyi, környezeti ártalmaknak a genom szerkezetére gyakorolt hatását, vagy arra, hogy az emberi örökítő anyag előnyös vagy ártó jellegű mesterséges megváltoztatásával, egy mindenkor aktuális szándék mentén legyünk képesek mérnöki módon manipulálni a 2001-ben megtalált „életkönyvtárat”. A technológiai fejlettség jelen fokán a katonai alkalmazásoknak szinte csak a képzelet szabhat elméleti, és bizonyos nemzetközi egyezmények jogi határt.

A katonai genetikai alkalmazások rendszerezését a szakirodalom még nem tartalmazza. Ennek egyik oka, hogy az ilyen jellegű kutatások nem „felicímkezve” zajlanak, azaz ebben a tudományos szakaszban nehéz pontosan körülhatárolni a kizárólagosan civil vagy a biztosan katonai célú alkalmazásokat. A rendszerezést részben a nyíltan felvállalt katonai genetikai célú kutatási projektek, de leginkább már a felhasználás, alkalmazások után, a bevezetett technológiák megismerése segíti, ezek révén lehet a csoportosítást elvégezni. A jelen fejezetben egy olyan jellegű összefoglalásra törekszem, mely a tudomány előrehaladásával a későbbiekben is megfelelően bővíthető. A nemzetközi szakirodalom áttekintése, elemzése és a kinyert adatok rendszerezése alapján az alábbi csoportosítást tartom lehetségesnek alkalmazni:

A./ Katonai logisztikai alkalmazások

1. hamisítások elleni védelem: DNS alapú eredetjelölések
 - a. elektronikai logisztikai védelem
 - b. katonai felszerelések és ruházat védelme
2. katonai objektumok őrzése
3. katonai eszközök, tárgyak berendezések lopás elleni védelme

B./ Katasztrófavédelem

1. a kármentesítés (bioremediáció) új dimenziói

C./ Harcászati célú alkalmazások

1. az alkalmazott haditechnika fejlesztése:
 - a. a védelmi képesség fokozása
 - b. a támadó képesség fokozása
2. a katonák egyéni képességének legmagasabb szintű biztosítása:
 - a. genetikai szűrővizsgálatok
3. a katonai gyakorlatban alkalmazni kívánt vegyi anyagok vizsgálati lehetőségei a karcinogenezis, a mutagenézis és teratogenezis szempontjából

D./ Személyazonosítás:

1. katonai DNS adatbázisok alapítása, fenntartása és fejlesztése

2. háborús áldozatok egyedi személyazonosítása, holttest vagy testrészek alapján
 - a. harctéri áldozatok azonosítása,
 - b. katonai tömegsírok feltárása,
 - c. katonai tömegkatasztrófák (pl.: repülőgép-szerencsétlenség) áldozatainak azonosítása
3. katonai titkosszolgálati, felderítói alkalmazások:
 - a. harc a terrorizmus ellen (egyedi személyazonosítás) biológiai mintákból
 - b. emberi külső jegyek vizsgálata: DNS fenotipizálás

A csoportosítás alapjául szolgáló katonai genetikai tárgyú tudományos közlemények sokszínűsége miatt, továbbá az értekezés formai és tartalmi korlátai miatt nincs lehetőség minden elérhető alkalmazás felsorolására. A dolgozatban a személyazonosításban felhasználható katonai célú alkalmazásokra fókuszáltam. Használatuk a megelőzést, a harcászati felkészültséget vagy éppen a személyek, tárgyak beazonosítását majd adatbázisokkal való egyezőségük vizsgálatát ölelik át.

I.2.2. A katonai logisztika genetikai dimenziói

I.2.2.1. Elektronikai katonai genetikai alkalmazások

I.2.2.1.1. Bevezetés

A katonai hadászati technológiák nem nélkülözhetik bonyolult informatikai infrastruktúrák mindennapi alkalmazásait. Különösen fontos hogy az ezekben elhelyezett elektronikai alkatrészek, áramkörök, félvezetők, chippek a gyártók specifikációinak megfelelő, és a felhasználók által elvárt, megbízható módon működjenek. Ez ellen hathat a termékek illegális másolása, majd kereskedelme. Ma már bizonyos, hogy egy új elektronikai termék megjelenésével szinte egyidőben jelennek meg a hamisítványok, sok esetben nagyobb hasznot hozva a „kalóz” gyártóknak, mint a termék jogtulajdonosának. A Nemzetközi Kereskedelmi Kamara (ICC: International Chamber of Commerce) 2011. februári jelentése arra figyelmeztet, hogy a hamisítás mértéke a világkereskedelem 5-7 %-ra is rúghat és 4 éven belül elérheti az 1,7 trillió dollárt, évente 2,500.000 törvényes munkahelyet veszélyeztetve a világon [39].

Az USA Tengerészeti Minisztériuma az USA Kereskedelmi Minisztériumával együtt – a világon eddig elvégzett legnagyobb volumenű ellenőrzés keretében –, 2007-2010 között, megvizsgálta az USA védelmi minisztériumának elektronikai jellegű beszerzéseire és a termékek felhasználásra vonatkozó logisztikai útjait a hamisított elektronikai termékek használatának jellegére, mértékére vonatkozóan. A 2010. januári összefoglaló jelentés három legfőbb megállapítása volt [40]:

- Az USA hadseregének összes katonai logisztikai útja, mely elektronikai termékek beszerzésével és telepítésével, felhasználásával foglalkozik kivétel nélkül és közvetlenül érintett hamisított termékekkel.
- Az eddigieknél szorosabb ellenőrzési utak és belső protokollok kialakítása indokolt ezek megszüntetésére.
- A termékek eredetiségjelölésére minden eddigi törekvésnél biztonságosabb megoldásokat kell keresni a gyártók, közvetítők, és eladók bevonása mellett.

1.2.2.1.2 Az egyedi elektronikai termékjelölések: elvárások, megbízhatóság.

Az egyedi termékjelöléseknek hosszú ideig, megbízható módon kell lehetővé tenni a termékek egyedi ujjlenyomathoz hasonlítható, hamisíthatatlan jelöléseit, mindezt úgy, hogy saját kémiai összetételük semmilyen hatással se lehessen a jelölni kívánt elektronikai alkatrész specifikus jellemzőire. Az egyediséget tovább erősítheti, hogy a termék bármely részösszetevője – függetlenül annak anyagától, szerkezetétől – jelölhető legyen, és a jelölés a kereskedelmi, katonai logisztikai útvonal esetleges szélsőséges környezeti hatásaival szemben is ellenálló legyen (pl.: szállítás közben előforduló jelentős hőmérséklet-, légnyomáskülönbségek, repülőtéri átvilágító szerkezetek röntgensugárhatásai, tengerek sós-, párás környezeti hatásai, többszöri átrakodás mechanikai traumái). Az eddig alkalmazott holografikus eredetjelölők, vagy egyéb, a külső csomagoláson alkalmazott jelölések önmagukban is könnyen hamisíthatók, a belső jelölések közül pedig az ásványi anyag molekulákkal történő jelölések, vagy a nanotechnológiában kifejlesztett ferrit ionos jelölések [41] felhasználása – a fenti elvárások figyelembevételével – limitált.

1.2.2.1.3. A DNS alapú elektronikai azonosítók alkalmazhatósága

Ma már köztudomású is, és a joghatóságok által az egész világon elfogadott tézis, hogy a DNS alapú ujjlenyomat-technika egyedi személyazonosítást tesz lehetővé. A mai standardizált laboratóriumi technikákkal minden olyan biológiai anyag, melyben az egyén sejtmagja megtalálható (nyál, haj, vér, izzadság, vizelet, szövetdarab) alkalmas ezen egyedi információ kinyerésére. Sejtmaggal azonban a növényvilág egyedei is rendelkeznek. Az ezekből nyert DNS szakaszok, tekintettel a növényi egyedek sokszínűségére, ugyancsak alkalmasak az egyedi jelölésekre, és megfelelő technológiákkal stabilitásuk extrém körülmények között is megteremthető.

Az Applied DNA Sciences (Stony Brook, NY., USA: hivatalos rövidítése: APDN vagy ADNAS) cég 2009-2010 között fejlesztette ki növényi DNS eredetű jelölő technológiáját, mely minden eddigi, az elektronikai alkatrészek eredetiségjelölésével kapcsolatban felállított, megkövetelt feltételnek megfelel (3. táblázat) [42].

Teszt	A kísérlet jellemzői	Eredmények
UV behatás	Denver várost 350 év alatt érő UV hatással azonos erősség	Stabil
Röntgen besugárzás	repülőterek röntgen szkennereihez mért 4 x-es sugárerősség	Stabil
γ -sugárzás	30 kGy (kilo-gray) erősségű behatás sterilizáló készülékkel	Stabil
pH hatás	1 napos behatás különböző pH erősségű oldattal (pH 1- pH 14)	Stabil
Hőhatás	250 Celsius fokos maximum hatásig vizsgálták	Stabil

3. táblázat: az APDN által alkalmazott növényi DNS alapú jelölők stabilitásvizsgálata (Applied DNA Sciences, Inc.)¹⁴

14

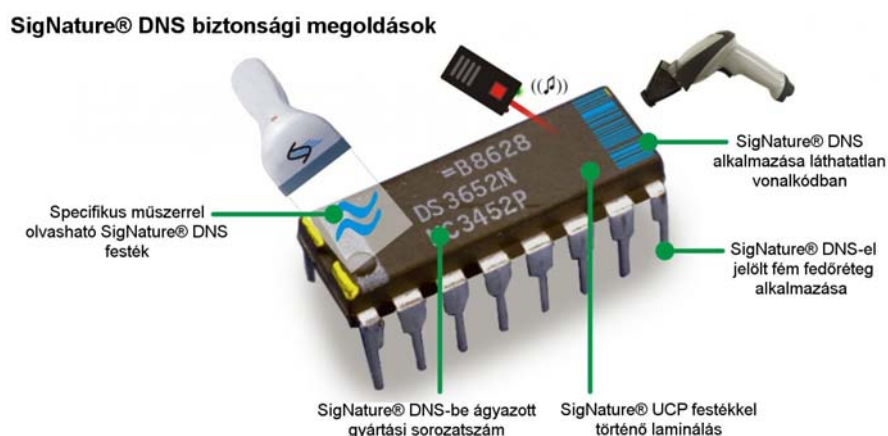
(forrás:<http://www.adnas.com/sites/default/files/files/DNA%20to%20Safeguard%20Electronics%20Against%20Counterfeiting%20June%202011%281%29.pdf> 2011.06.28.)

Az elhelyezett azonosító nem másolható, és biogenetikai manipulációkkal (pl.: complementer DNS szál felépítése) sem reprodukálható. A gyár legújabb szabadalma lehetővé teszi az ipari technikában mindenütt alkalmazott cián-akrilát tartalmú ragasztókba való beágyazását e növényi DNS jelölőknek, és a ragasztóból való visszanyerést is [43].

E növényi eredetű egyedi DNS szakaszok nem igénylik a gyártási folyamatok megváltoztatását, szinte bármely hordozó felületre felvihetők, és jelenlétük egyszerű módon – kézi ultraibolya-sugárzást kibocsátó készülékkel – feltárható (9. ábra).

Az ily módon azonosított eszközök, alkatrészek egyedi vizsgálata a fejlesztő cég laboratóriumában lehetséges, mivel a detektálási technológiai folyamat is szabadalmi oltalom alatt áll.

Az USA Védelmi Minisztériuma javaslatára, kétéves teljes körű megfelelési vizsgálatot követően, a Védelmi Logisztikai Hivatal, 2011-től, 1 millió dolláros projekt keretét nyitott meg a cég számára, melyet az USA minden kormányzati szerve elektronikai logisztikai beszerzési láncában a növényi eredetű DNS alapú (SigNature®DNA)¹⁵ eredetjelölés megvalósítására kell fordítani [44].



9. ábra: DNS alapú jelölések lehetőségei mikroszepeken¹⁶

¹⁵ A Signature®DNA az Applied DNA Sciences (ADNAS) védjegye

¹⁶ forrás: <http://www.adnas.com/Blog/electronic-and-electrical-components> 2011.06.28)

A projekt eredményes befejeződése után, 2012. július 08-án, az Amerikai Hadsereg Logisztikai Ellátó Szolgálat az elektronikai mikroáramkörök logisztikai láncában, az ezen időszakot követő beszerzésekben kötelezően előírta az ADNAS cég által kifejlesztett DNS alapú jelölés alkalmazását [45].

I.2.2.2. Katonai felszerelések, termékek útjának DNS alapú azonosítása a kereskedelmi láncban: a CustoMerQ™ DNS festék és a digitalDNA™ rendszer

2011 júniusában a Nissha japán festékipari vállalat bejelentette, hogy az APDN céggel közösen kifejlesztette a nyomdafestékekbe épített növényi eredetű DNS jelölés technológiáját (CustoMerQ™) [46]. Tizenegy hónappal később, 2012. májusában, az ADNAS pedig az informatikai technológiában széles körben elterjedt quick response (QR¹⁷) mobiltelefon-technológiai platformra adaptálta a Nissha DNS jelölő technológiát (digitalDNA™ 10. ábra) [47]. Mindezek a részben láthatatlan jelölések (taggant) bizonyosan forradalmasítják a különböző logisztikai láncokban alkalmazott eredetmegjelölési módszereket.

A digitalDNA™ technológia lényege, hogy a gyártótól a felhasználóig tartó lánc során – és bármely köztes kereskedelmi, vagy elosztási ponton – a gyártó, a szállító, vagy a viszonteladó, a vevő számára minden kétséget kizáróan tudja biztosítani és bizonyítani az áru eredetét, azt hogy nem történt hamisítás.

A termékre kétdimenziós (2D) QR vonalkód kerül nyomtatásra, oly módon, hogy az adott logisztikai lánc brandstabilitásáért felelős gyártó egyedi növényi eredetű gén, génszakasz, vagy nem kódoló DNS szakasz alapú festékekkel látja el a termékeket.

A termékjelölés pillanatában az egyedi DNS szekvenciát a megjelölt terméken QR kódban tartalmazó mobilkód, mint termékspecifikus digitális

¹⁷ QR: quick response- A QR-kódot, ami lényegében kétdimenziós vonalkód, a japán Denso-Wave cég fejlesztette ki 1994-ben. Neve az angol Quick Response kifejezésből ered, mely utal a kód gyors leolvashatósági sebességére. Japánban JIS szabványként is bejegyeztették 1994-ben, majd 1999-ben ISO/IEC szabványként is elfogadták [48].

információ egy nagyteljesítményű adattároló szerverre kerül (cloud=felhő technológia).



10. ábra: a digitalDNA[®] technológia reklámlogója az ADNAS honlapján (<http://www.adnas.com/products/digital-dna> 2014.02.14.)

A logisztikai lánc bármely pillanatában egy hordozható QR olvasásra alkalmas mobil eszközzel és szerverhez való hozzáférési jogosultsággal együtt a 2D kód tartalma azonnal beazonosítható.

A QR kódok másolhatatlanságát a festékbe épített DNS jelölők önmagukban is biztosítják. Bármely jogi kétely esetén a jelölő DNS szekvencia az ADNP központjában visszanyerhető, és PCR vizsgálóeljárással a termék eredetisége igazolható.

I.2.2.3. Katonai ruházat és épített infrastruktúra DNS alapú védelme

Az előzőekben ismertetett DNS alapú jelöléseken alapuló infrastruktúra, tárgy valamint ruházatvédelmet is kidolgozott a technológiát szabadalmaztató cégcsoport (smartDNA[™], DNAnet[®], Signature[®]T, fiberTyping[®]) [49].

A tárgy és infrastruktúra védelmi alkalmazások esetén az egyedi növényi DNS jelölés a katonai létesítmények bejáratánál, vagy épületek biztonsági helyiségeinek ajtóí felett elhelyezett permetezőfejekből pára formájában kerül a levegőbe, az illetéktelen behatolás pillanatában történt aktiválódást követően, mely pára az elkövetők ruházatára és testrészeire száll, majd onnan bármely olyan felszínre átkerül, amellyel a behatoló személy érintkezett (eltulajdonított értékek, tárgyak, fegyverek stb.)

A technológia lehetőséget ad továbbá a katonai ruházati logisztikai láncban, már a megrendelt ruházat gyártásakor használt pamutszálak, egyéb ruházati

alkotóelemek (pl: gombok, váll-lapok) eredetiségjelölésére. Katonailag értékes tárgyak eszközök lopás elleni védelmére fejlesztették ki azt a megoldást, melynek során a DNS tartalmú jelölőfestéket az adott tárgy, eszköz megfelelő pontjára festik, amely eltávolíthatatlan a felszínéről.

A kétséget kizáró azonosítás első lépéseként egy UV detektorral érzékelhető a DNS taggantba épített, UV fényre érzékeny jelölő, így az elkövető és az eltulajdonított értékek beazonosíthatók. Ezt követően egy akkreditált DNS laboratóriumban rutin vizsgáló eljárás keretében a DNS jelölő szekvenciája azonosítható, mellyel a pozitív bizonyítás érhető el, azaz az elkövető(k) és az eltulajdonított eszköz(ök) közötti közvetlen kapcsolat igazolható.

I.2.2.4. Következtetés

A növényi DNS szekvenciákat tartalmazó jelölőfestékek 2010-től forradalmasították a katonai elektronikai és egyéb logisztikai (eszközök, ruházat beszerzési útvonalak) beszerzési láncok termékbiztonságát.

Alkalmazásuk lehetővé teszi, már a gyártás pillanatától, a katonai megrendelésre gyártott termékek egyedi megjelölését, melyek a specificitásukon túl eltávolíthatatlanok az alkalmazási felszínekről.

A termék életútja során bármikor lehetővé teszik a gyártó, vagy tulajdonos azonosítását, jogviták esetén az egyedi szekvenciájú növényi DNS szakaszok visszanyerhetők és az eredmény genetikai ujjlenyomatként megcáfolhatatlan bizonyítékként felhasználható.

Az eszközmegjelölések a katonai létesítményeket és az egyéb infrastruktúrát védik nagyobb biztonsággal a lopásoktól, de katonai titkosszolgálati feladatok ellátásában is informatív, értékes bizonyítási módszert jelenthetnek.

A katonai logisztikai utak brandstabilitásának biztosítása nélkülözhetetlen a modern hadviselésben. A növényi DNS alapú prediktív technológiák kidolgozásra kerültek, szabadalmi oltalom alatt állnak. Ezen jelölők alkalmazásával a katonai

kereskedelmi utak a katonai elektronikai logisztikai beszerzési láncolatban, a katonai ruházat és eszközök a gyártástól konkrét katonai eszközökbe történő közvetlen alkalmazásig zárttá tehető megvédve ezen érzékeny technológiákat a hamisítástól, melynek nemzetbiztonsági haszna magától értetődő.

I.2.3. A katasztrófavédelem katonai genetikai dimenziói: biológiai lebontás és kármentesítés

I.2.3.1. Bevezetés

A hatályos nemzetközi egyezmények – különösen a Biológiai és Toxin Fegyverek Konvenciója (BTFK) [50] és a Cartagena Biobiztonsági Protokoll (CBP) [51] – egyértelműen tiltják emberek, állatok vagy növények elpusztítására alkalmas anyagok, molekulák, élőlények támadó céllal történő előállítását, tartását, kereskedését vagy ilyen célból a természetben élő biológiai élőlények módosítását.

A szabályozás önvédelmi célból való alkalmazásokat azonban - az egyezmények szövegét szó szerint értelmezve - deklarálva nem tilt. A mai tudományos publikációkban így tettenérhetők olyan kutatási eredmények, amelyek például környezetünk anyagai ellen felhasználható genetikailag módosított-, vagy előállított mikroorganizmusok (baktériumok, gombák: továbbiakban mikrobák) kutatását, biogenetikai módosítását, és a hatékonynak bizonyuló gyakorlati alkalmazását célozzák.

A védelmi célból történő felhasználás irányába megengedőbb elméletek képviselői szerint megfelelő biztonsági szintek felállítása esetén, ha garantálható, hogy az anyagpusztító technológiákra vonatkozó, katonai célú kutatások és alkalmazások kizárólag önvédelmi megoldásokat jelentsenek, akkor az ilyen irányú fejlesztéseket el kell fogadni.

Ezen érvelés alapja, hogy csak így lehet felkészülni olyan esetleges támadásokra, amelyek ilyen technológiát alkalmazó eszközökkel történhetnek olyan fél (országok, csoportok) által, ahol ezen anyagok, támadó katonai célú fejlesztését jogszabály nem tiltja, vagy olyan országok részéről, amelyek nem aláírói a nemzetközi tiltó egyezményeknek.

A szabályok és a folyamatok felpuhított értelmezései azonban oda is vezethetnek, hogy egyes folyamatok kicsúszhatnak a tudomány és a békés katonai alkalmazás berkeiből és végeredményben ezen anyagok úgy nevezett biológiai anyagpusztító fegyverek kifejlesztését szolgálhatják.

Ugyanazok az új genetikai jellemzők, amelyek alkalmassá, és hatékonyá teszik a génmódosított mikroorganizmusokat a békés célú alkalmazásokra (kárelhárítás, biológiai tisztítás, katasztrófavédelem), ugyanezen jellemzőik alapján válhatnak alkalmassá *nem halálos fegyverként* való alkalmazásra is.

I.2.3.2. A katasztrófavédelem és a genetika kapcsolata

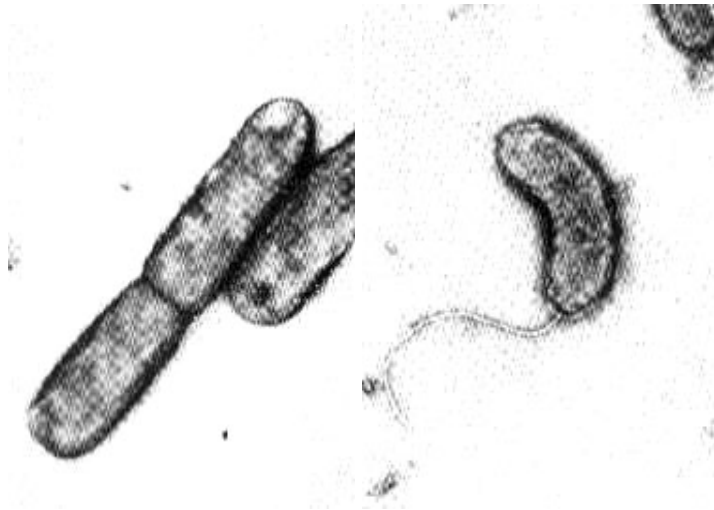
A tudományos publikációk alapján meggyőződéssel állítható, hogy az ember alkotta tárgyak, épített infrastruktúra elemeinek mindegyike ellen kifejleszhető olyan biológiai reakció, mely ezeket elpusztítja. A *Thiobacillus ferrooxidans* nevű baktérium egy úgy nevezett *kemoautotróf* élőlény, mely életéhez szükséges energiát nem szerves molekulák oxidációjából nyeri, így vas-, réz-, arany-, kobalt, de akár cink fémionokat halmoz fel az élettani folyamatai során [52]. A mikroba katonai haditechnikában az elektronikai berendezések, chippek beláthatatlan következményekkel járó pusztításait eredményezheti nem gondos felhasználás esetén (11. ábra).

Aszfaltból épített katonai infrastrukturális elemeket, legfőképp utakat a szénhidrogéneket kedvelő baktérium emészthet el [53].

Az *Aspergillus fumigatus* képes elindítani a haditechnikai eszközökön, különösen a katonai repülőgépekben alkalmazott speciális üzemanyagtartályok, vagy a hadsereg üzemanyag-ellátó rendszerei egyes elemeinek (csövek, tartályok, tankerek) lebontását, vagy károsítását mediáltni [54].

A beton szintén egy olyan anyag, amelynek károsítása, lebontása hatalmas katasztrófavédelmi problémát is jelenthet [55].

Az ismert mikrobák közül számos képes viszonylag gyors és hatékony lebontásra, pl. szénhidrogének, műanyagok, néhány esetben fémek egy-két hét, vagy egy-két hónap alatti lebontására [56].



11. ábra: 5000 x-es (balra) és 20000 x-es nagyítás a Thyobacillus ferrooxidans állandó helyen növő és vándorló formájáról. A baktérium energiatermeléséhez szükséges molekulákhoz (vas, kén) vándorlás megsegítésére növeszt ostort a baktérium¹⁸

A lebontó mikroorganizmusokat hasznos célra is alkalmazhatja az emberiség, és a katonaság pl. szennyező anyagok lebontására, átalakítására, azaz a kármentesítésre. Ezt a szakirodalom bioremediációnak (biológiai kármentesítésnek) hívja, mely folyamaton azt kell érteni, hogy bizonyos mikrobák képesek egy adott szennyező anyagot – egy összetett közegben – célzottan lebontani, olyanokat is, amelyeket más módon szinte lehetetlen [57].

Természetes valójukban az e célra használható mikrobák igen lassú folyamatok során hatnak, de a biotechnológia képes olyan genetikai módosításokat

¹⁸ (Le Roux, N.W., North, A.A. and Wilson, J.C. (1974), *Bacterial Oxidation of Pyrite*, Proc. 10th Internat. Min. Proc. Congr. 1973, Inst. Min. Met., London, 1051-1066.)

létrehozni, hogy ez a funkciójuk felgyorsuljon. És itt már kézzel foghatóvá válik a bevezetőben említett preventív célú alkalmazásokban rejlő veszély. A tisztítókapacitás vagy potenciál felerősítése esetén az elfogadható katasztrófavédelmi felhasználás mellett könnyen felcsillan egy eltérő alkalmazhatóság lehetősége is, ezen módosított mikrobák fegyverként való alkalmazása hadászati céllal a szembenálló fél által épített vagy elfoglalt műtárgyak-, vagy egy elfoglalni kívánt terület anyagainak lebontása céljából.

A világ országainak egyező az álláspontja, hogy erősen szennyezett környezetet eredményező katasztrófa helyzetben – anyagpusztító természetű mikrobák használatával – a katonai szerepvállalásnak, akár ipari méretű folyamatok alkalmazásával is helye lehet a kellő hatékonyságú védelmi, elhárítási feladatok biztosításában. Ilyen megjelölt környezeti problémák, beleértve a sugárfertőzöttséget, szénhidrogénekkal vagy egyéb kémiai anyagokkal történő kontamináció elhárítását, lehetőséget adtak a múltban is és jelenleg is olyan kutatások végzésére, amelyek az előzőekben említett mikroorganizmusoknak a szennyezés elpusztítására való hatását, hatékonyságát vizsgálták, vagy ilyen irányú fejlesztéseket lehetővé tettek.

Ilyen példaként hozható a TNT (2,4,6-trinitro-toluol) által okozott szennyezés megszüntetése fertőzött környezetben. Ilyen eset békeidőben katonai lőszergyárakat, vagy lőszerraktárakat ért katasztrófa helyzetekben, vagy katonai gyakorlóterületeken, vagy katonai háborús helyzetben hadászati cselekményeket követően állhat elő. Ilyen TNT bekebelező mikrobák közül a tudomány már számosat izolált [58].

A természetben előforduló, anyagbontó mikrobák alapvetően azonban hatástalanok, alkalmatlanok biológiai kármentesítésre, azaz csak rendkívül lassan, előre nem szabályozható sebességgel és ideális környezeti körülmények esetén képesek kifejteni ilyen területen hatásukat. A biotechnológia és a genetika lehetősége (egyben veszélye) abban rejlik, hogy megtalálják azokat a genetikai kódokat, géneket, amelyek egy adott mikroba hatékony célmolekuláját, vagy a funkciógyorsaságát kódolják, és ezek megváltoztatásával az előbb említett célokra hatékony törzseket állítsanak elő.

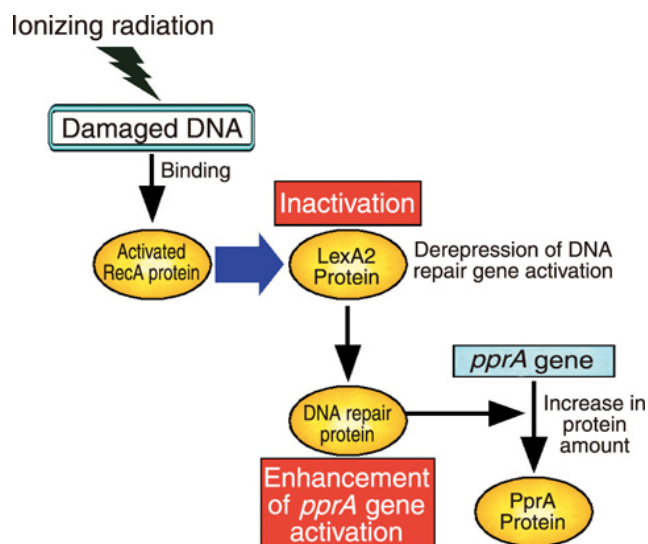
Az élő organizmusok szabadalmi oltalommal való védhetőségében az Amerikai Egyesült Államok mérföldkőnek számító alapesete egy olajbontó – genetikailag módosított –baktériumra beadott szabadalom volt (US Patent 4259444, 31.03.1980) [59]. Később a kutatások a természetben előforduló baktériumok szelekcióját, illetve a megfelelőnek talált törzsek szaporítását, nagy tömegben történő gazdaságos előállítását célozták.

Számos kutatás középpontjába a radioaktívan szennyezett területek megtisztításának problémája került. 1996-ban közölték a radioaktív környezetnek ellenálló baktérium, a *Deinococcus radiodurans* genomszekvenciájának egy részét [60], majd 1999-ben az egész szekvenciát. Az eredeti publikációban elkövetett hiba miatt¹⁹ csak 2006-ban vált ismertté a molekuláris genetika háttere ennek a különleges képességnek (12. ábra) [61].

Mások szén-tetraklorid és nehézfém mérgezések esetén ezen anyagok lebontásában szerepet játszó mikroorganizmusokat tenyésztettek, vagy genetikailag módosított mikrobákat alkalmaztak PCB-k (poliklórozott bifenil molekulák) lebontására [62].

További kutatások pedig olyan mikroorganizmusokat is találtak, amelyek ún. inklúziós testecskéket, só, fém vagy műanyag tartalmú granulákat képesek előállítani élettani folyamataik során, amelyek az alkalmazott hadászati technika alapköveinél, az integrált áramköröknél, processzoroknál fejtik ki hatásukat, ezzel okozva közvetlen, vagy közvetett környezeti katasztrófát [63].

¹⁹ A *lexA2* (locus for X-ray sensitivity) gén szekvenciájának közlésében ejtett egyetlen hibát K. Satoh és munkatársai igazolták [61], majd a javítás után elvégzett kutatásokkal felfedték milyen mechanizmus vezet a baktérium radioaktív sugárzással szembeni ellenállásához.



12. ábra: a *Deinococcus radiodurans* baktérium DNS hibajavító génjének aktiválódási útvonala radioaktív sugárzás hatására²⁰

A kutatások fontos iránya a módosított baktériumok és gombák életfunkciói megszűnésének tervezhetősége. Ez utóbbi területen az áttörést a *Streptomyces avidinii* streptavidin génjének beültethetősége jelenti az élő organizmusok genomjába, mellyel az adott élőlények gyors, programozott halálát lehet előidézni bármely olyan esetben, ahol az adott mikroba nem talál saját környezetében az alapfunkciójának ellátásához szükséges molekulákat. A technológia – egy furcsa történelmi véletlen(!?) – épp azon a napon kapott szabadalmi védelmet az USA-ban, amikor az meghirdette a terrorizmus elleni harcának kezdetét, 2001. szeptember 11-én (US Patent 6287844) [64,65].

Különleges katasztrófavédelmi feladat továbbá az ezeket a genetikailag módosított élőlényeket előállító laboratóriumok, gyárak védelmi rendszerének

²⁰ A radioaktív sugárzás DNS károsodást okoz. A RecA fehérje (Rec=Recombinase) aktiválódik a sérült DNS szakaszra történt kötődése által, majd inaktíválja a LexA2 fehérjét, mely addig gátolta az úgy nevezett *pprA* gént (Pleiotropic protein promoting DNA repair), mely egy DNS helyreállításában kulcsszerepet játszó előmozdító, serkentő fehérjét kódol. A gátlás alól felszabadult gén aktiválja a DNS javító mechanizmust. (<http://jolisfukyu.tokai-sc.jaea.go.jp/fukyu/mirai-en/2007/pdf/4-4.pdf>, (2014.02.12.)

tervezése, a biztosítás megszervezése, vagy egy katasztrófa esetén e speciális fertőzöttség felszámolásának biztosítása.

I.2.3.3. Következtetés

Az anyagpusztító természetű genetikailag módosított molekulákban rejlő gazdasági és katonai potenciál szinte beláthatatlan. Kifejleszhetők a mai technológiai színvonalon olyan mikrobák, amelyek minden korábbinál hatékonyabban válnak alkalmassá szénhidrogének, műanyagok, természetes vagy szintetikus gumi, a fémek és kompozit anyagok lebontására, vagy képesek lerombolni hidakat, autópályákat – legyen az betonból vagy aszfaltból – fém alkatrészeket, fedőanyagokat, gumit vagy fegyverek más alkotóelemeit, közlekedési eszközöket – beleértve repülőgépeket – és az ezeket kiszolgáló felszereléseket. Képesek tönkretenni az üzemanyag utánpótlást, magát az üzemanyagot vagy az ezt helyettesítő energiaforrásokat, vagy dugulást előidézve szűrőberendezéseket, filtereket. Mesterségesen előállított, összetett ötvözeteket, festékeket, védőrétegeket vagy akár modern műanyag alkotórészeket pusztíthatnak. Mindezek a kutatások elérhető közelségbe hozták nem csak a hatékony civil alkalmazásokat, hanem a kifejezett katonai alkalmazási lehetőségeket is. A katonai célú alkalmazások esetén azonban hangsúlyt kell helyezni arra, hogy ezek a kutatások védelmi célt szolgál(ja)nak és ennek minden jogi biztosítékát meg kell teremteni tekintettel arra, hogy a hatályos nemzetközi egyezmények bármilyen támadó célú alkalmazását az ilyen mikroorganizmusoknak tiltják.

I.2.4. Harcászati célú genetikai alkalmazások

I.2.4.1. Bevezetés

A hadászati, harcászati cselekmények tervezésének – a sikeres támadás, vagy az eredményes védekezés fő elvei mellett – az egyik legfontosabb eleme, hogy a hadműveletek a lehető legkevesebb katonai veszteséggel járjanak a katonák életére és katonai infrastruktúrára egyaránt vonatkoztatva.

E tervező munkát a DNS molekulák bizonyos tulajdonságain alapuló, modellkészítő technológiák is segítik.

Mindezekén túl a „tökéletes katona mítosza” is foglalkoztatja a katonai tudományos életet [66]. A biogenetikai eredmények közvetlen felhasználása a katonai szűrővizsgálatokban kézzelfogható közelségbe hozta, hogy a fantáziából valóság lehessen.

Azokban az országokban azonban, ahol nem különül el az állampolgárok genetikai információival kapcsolatos önálló rendelkezési joga attól függően, hogy civil vagy katonai jellegű alkalmazásról van szó, a mítosz még sokáig mítosz marad.

Az USA 2008-ban elfogadott genetikai információs törvénye²¹ azonban a genetikai információk korlátlan-, illetve a személy beleegyezése nélküli felhasználásának tilalmát a katonai alkalmazásokra közvetlenül nem terjesztette ki. Mindez lehetővé teheti, hogy a katonai szolgálat létesítésének pillanatában a katonák által az USA-ban kötelező jelleggel adandó DNS minták, ne csak a mindenki számára 1991 óta ismert célból (katonai áldozatok genetikai alapú személyazonosíthatóságának megteremtése az USA Katonai DNS Adatbázisa alapján) vagy a Nemzetvédelmi Törvény 2003-as kibővítése utáni célból (bíróági jogi eljárásban, megalapozott gyanú esetén, ha más biológiai bizonyíték alapján nem lehet egy ügyet befejezni felhasználható egy személy USA katonai DNS adatbázisában raktározott mintája az adott jogi eljárásban), hanem prediktív genetikai szűrésre is felhasználhatók legyenek [67].

I.2.4.2. Antennatelepítések-, konvojmozgások-, felderítésben alkalmazott mobil eszközök felhasználásának optimalizálása a DNS rekombináció szabályán alapuló tervezéssel

A természetben élő organizmusok a DNS molekulájukban meglévő információs csomagok (gének) hatására születnek meg, érnek, osztódnak és pusztulnak el. A bennük lévő genetikai információ optimalizálásával generációkon át eléri azt, hogy aktuális környezetükhöz akár más élőlények számára elviselhetetlen feltételek mellett is a leghatékonyabban adaptálódjanak. Ezen élőlényeket a tudomány

²¹ Genetic Information Nondiscrimination Act: USA, Public Law (2008) 110-233, 122 Stat. 881 (érvényben 2008.május 21-től)

extremophile organizmusoknak hívja [68]²². Az adaptációs folyamatban jelentős szerepet játszik az anyai és apai génszakaszok cseréje illetve a mutációk megjelenése, azaz olyan új információ kialakulása, mely közvetlenül egyik szülőben sem volt felfedezhető. Ezen genetikai változékonyság alapvetően az örökítő anyag, a DNS felépítésében szerepet játszó nukleotid bázisok szekvencia variációjából adódik. Az ebből felépülő gének illetve formálódó kromoszómák megfelelő rendezettségben és szabályok szerint örökítődnek (rekombináció) át az utódokba.

A katonai hadászati alkalmazásokban a több determinánsból adódó optimalizációs problémamegoldásokra koncentráló matematikai algoritmusokkal dolgozó programok kerültek a DNS rekombináció matematikai modellezése alapján alkalmazásra. A szakirodalomban ezeket egyszerű genetikai algoritmusoknak (simple genetic algorithms=SGAs), vagy kompetens genetikai algoritmusoknak (competent genetic algorithms=CGAs) nevezik. Ezek segítségével megvalósítható például egy titkos katonai akció zárt kommunikációt biztosító rendszeréhez szükséges antennakapacitás jellegének és telepítési területének optimalizációja [69], egy katonai logisztikai útvonalon a konvojmozgás lehetőségeinek, szabályainak és szállítókapacitásnak ismeretében a leghatékonyabb szállítási útvonal tervezése, vagy egy elfoglalt nehéz domborzati viszonyokkal rendelkező terület legoptimálisabb katonai műveleti lefedésének, ellenőrzésének megtervezése akár telekommunikáció hiányában is [70].

22



Thomas D. Brock, az Indiana Egyetem Mikrobiológia Tanszékének professzora 1966-ban felfedezte a *Thermus aquaticus* baktériumot a Lower Geyser Basin területi Mushroom Spring hőforrásban a Yellowstone Park Great Fountain régiójában. A jelen értekezés alapját képező kísérletekben alkalmazott DNS építő enzim az úgy nevezett hőrezisztens Taq DNS polimeráz enzim volt, mely nevét a gazdabaktériuma nevéből rövidítéssel kapta. A baktérium képes 90 fok feletti hőforrásokban, gejzirekben élni, így enzimjei kiválóan alkalmasak a PCR reakciókhoz is szükséges 90-95°C-os működési tartományban is hatásukat kifejteni. A Taq DNS polimeráz enzimet a világ vezető, természettudományos lapja a Science 1989-ben „Az év molekulájának” választotta)

http://lifesciencesfoundation.org/magazine-polymerase_chain_reaction_thirty_years_on.html
(2014.02.13.)

I.2.4.3. A humán katonai erőforrás képességének legmagasabb szintű biztosítása a genetikai predikció alkalmazásával

A genetikai előrejelzésnek hadászati jelentősége van, mely az alábbiakban foglalható össze:

1. Minden katonai operációban a lehető legalkalmasabb (genetikai és testi értelemben a lehető legegészségesebb) katona kerüljön bevetésre.
2. Egyébként kiváló katonákat ne alkalmazzunk olyan speciális környezetben, amely a meglévő genetikai adottsága alapján egy kórkép, betegség kifejlődésének nagyfokú valószínűségét rejt magában.
3. Ne alkalmazzunk katonai szolgálatra egyáltalán olyan személyt, akinek genetikai adottságai alapján a szolgálat (annak alaptermészetéből adódóan) igen nagy valószínűséggel okoz maradandó egészségkárosodást.
4. A prediktív genetika más oldalról továbbá segítséget jelenthet a katonai szolgálat alatt kialakult betegségek utáni, polgárjogi kártérítési igények pontosabb elemzéséhez, és egyes országokban az ilyen típusú pénzbeni kifizetések (járadékok, nem vagyoni kárigények) mértékének mérsékléséhez.

Az elérhető – elsősorban az amerikai hadsereg gyakorlatára – vonatkozó források alapján három csoportba sorolhatók a katonai alkalmazások:

1. Az alábbi kórképekre genetikai szűrés történik [71a]:
 1. Glükóz-6 foszfát dehidrogenáz enzimhiány és
 2. Sarlósejtes vérszegénység

2. Az alábbi kórképek katonai genetikai értékelése megtörtént adott jogesetek kapcsán, de rutinszerű predikciók állandó alkalmazására nincs egyértelmű adat [72a]:

- a. Von Hippel-Lindau szindróma
- b. Gyűjtőér-rögösödés, és tüdőembólia bekövetkeztenek esélyét emelő genetikai mutációk vizsgálata:
 - ba) aktivált protein C (APC) rezisztenciát okozó Faktor V R506Q (FV Leiden) mutáció,
 - bb) prothrombin gén G20210A mutációja,
 - bc) a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim génjének pontmutációja (C677T),
 - bd) a cisztationin-béta-szintáz (CBS) gén mutációja.

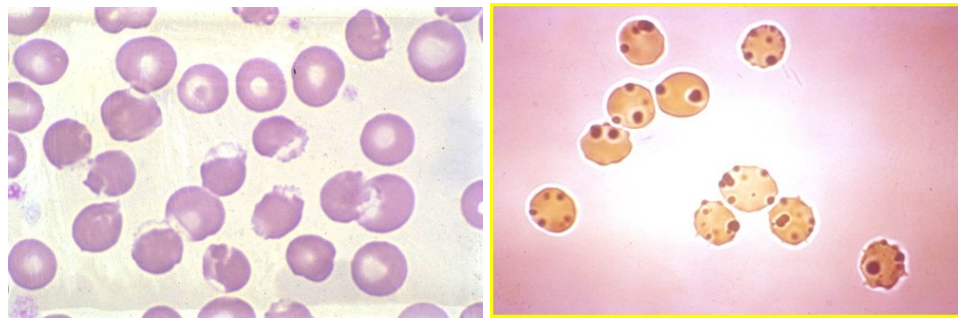
3. Az alábbi multigénes öröklődésű kórképek részletes vizsgálata, a genetikai és környezeti hatások arányának meghatározása céljából folyamatban van. Világszerte ezen kórképek esetén a legmagasabb a leszerelés után megítélt és fizetett járadék-, és kártérítési összeg:

- a. Poszttraumás stressz betegség [73,74]
- b. Csukló alagútszindróma (az alkari középidég motoros és/vagy érző funkciójának tartós károsodása) [75]

1.2.4.3.1 A Glükóz-6 foszfát dehidrogenáz (G6PD) enzimhiány katonai jelentőségéről

Glükóz-6 foszfát dehidrogenáz (G6PD) enzimhiány: Az X kromoszómához kötötten (a gén a hosszú kar Xq28 pozíciójában található), recesszíven öröklődő betegség, mely a világon kb. 400 millió embert érint. A hibás allélok előfordulási gyakorisága, melyeket intronmutációk okoznak, szoros kapcsolatot mutat a világ maláriafertőzött területeinek határával. A betegekben az oxigénszállító vörösvértestek széteséséhez társuló haemolitikus krízis következik be, sokszor halálos veseelégtelenséggel

szövődve, melyhez egy sokáig tünetmentes egyénnél számos stresszorhatás vezet (13. ábra).



13. ábra: G6PD enzimhiány esetén kialakuló vörösvértest károsodás formái: balra a széteséskor megjelenő megrágott (bite) vagy felfűvódott, hólyagformájú (blister) sejtek, jobbra a szétesett és kicsapódott hemoglobin fehérjezárványok a vörös vértetek felszínén, az ún. Heinz testcskék. (<http://quizlet.com/18495470/heme-path-pics-1-flash-cards/> 2014.0213.)

Akár maláriaellenes szerek (primakvin, pamakvin, klorokin), vagy szulfonamidok (szulfanilamid, szulfamethoksazol, mafenid), tiazó-szulfonátok, metilénkék, naftalin, számos fájdalomcsillapító (aszpirin, fenazopyridin, acetanilid), de a hennafestés alkalmazása, vagy bizonyos ételek fogyasztása (mediterrán régiókban a fava bab) is előidézhetheti a betegség tüneteit.

Ismert katonai biogenetikai gyakorlat: Az USA hadseregébe belépő személyek mindegyikét kötelezően vizsgálják G6PD hiányra. A pozitív (hibás gént hordozó) esetekben ennek tényét a katonák orvosi dokumentumában és „dog tag”²³-jén is rögzítik.

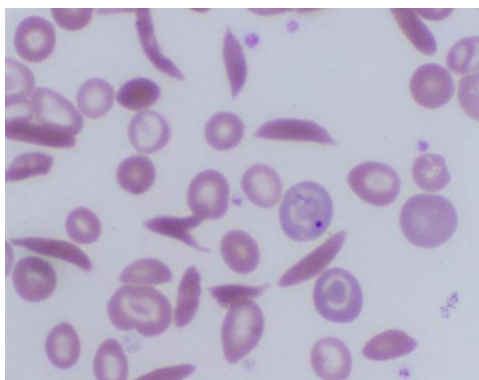
Ilyen előzmények esetén a katonát nem küldik bevetésre malária fertőzött területekre, ahol primakvin, pamakvin, klorokin szer adására van esély, esetleges gyógykezelésüknél az oxidatív stresszor gyógyszerek adását kerülik [71b].

²³ dog-tag: a katonai szlengben „dögcédula”, hivatalos nevén személyi igazolójeget az 1949. évi I. Genfi Jegyzőkönyv 16. és 17. cikkelyek szabályozása alapján terjedt el állandó katonai alkalmazása. Okmányértékű azonosító, amely a fegyveres erők háborús sebesültjeinek és halottjainak azonosítására szolgál.

1.2.4.3.2. A Sarlósejtes (sickle cell anaemia) vérszegénység katonai jelentőségéről

Autoszómális recesszív módon öröklődő pontmutáció okozza a hemoglobin béta génben, a 11. kromoszóma 11p15.5 pozíciójában, mely a hemoglobin S (HbS) termelődéséhez vezet. A hemoglobin a vörösvértestekben (VVT) található fehérje, vas iont tartalmaz, melyhez kötődő oxigént elszállítja a tüdő légúterektől a szervezetünk sejtjeihez. A hemoglobin gén mutációja a VVT belsejében található folyadékban kevésbé oldódó hemoglobin képződését eredményezi, amely az oxigénszállítás normális szakaszai során átalakul és szerkezeti átalakulása miatt képtelen lesz az oxigéntranszportra, így az megszűnik.

A rettegett szövödmény az úgynevezett „sarlósejtes krízis”, amely elsősorban a hosszú csövescsontok fájdalmát jelenti (14. ábra).



14. ábra: sarlósejtes vérszegénységben jellegzetes károsodások: a károsodott hemoglobin láncok miatt a vörösvérsejtek jellegzetes sarló alakot öltenek, vagy ún. céltábla sejtek formájában mutatkoznak.
(WebPath® picture: RBC and Bone Marrow Disorders: Picture No 29. A copyright tulajdonos Edward C. Klatt MDBMP Program Director, Professor of Pathology, School of Medicine, Mercer University, USA írásbeli engedélye alapján)

Leggyakrabban az oxigén kínálat csökkenése, fertőzés, kiszáradás, (földrajzi) magassági változás, és hőmérsékleti szélsőségek provokálják a tünetet.

A sarlósejtes vérszegénységben három további szövödmény, amelytől leginkább tartani kell: az agyvérzés, a heveny mellkasi szindróma, és a fertőzések.

Ismert katonai biogenetikai gyakorlat: Az USA hadseregébe belépő személyek mindegyikének genomját kötelező jelleggel vizsgálják sarlósejtes vérszegénység irányába. A pozitív (hibás gént hordozó) esetekben ennek tényét a katonák orvosi dokumentumában és „dog tag”-jén is rögzítik.

Ilyen előzmények esetén a katonát, az adott haderőnem követelményeire figyelemmel, vagy fel sem veszik a szolgálatba, vagy szolgálatát felfüggesztik, vagy kiképzéskor a stresszor tényezőket kiiktatják, pl.: magaslati táborokba nem küldik őket, külön figyelnek a fizikális tréningek során fellépő tüneteikre (egyes kiképzőhelyeken piros karszalagot viselhetnek, mellyel jelzik kiképzőtisztjüknek genetikai érzékenységüket stresszor hatásokra) [71c].

1.2.4.3.3. A von Hippel-Lindau szindróma (VHL) katonai jelentőségéről

von Hippel-Lindau szindróma (VHL): Autoszomális domináns öröklődésű kórkép, mely a 3. kromoszóma 3p26-p25 pozíciójában egy hírvivő RNS-t kódol. Ez a sejt citoplazmájában egy fehérje meghatározásában vesz részt. Hibás allélok esetén, a normál sejtműködés több pontján, okoz e fehérjehiány zavart, de nem ez, hanem rosszindulatú daganatok kialakulásban betöltött szerepe teszi igazán veszélyessé a betegséget. Az érintett személyek 75 %-ában vesekarcinóma, 70 %-ában központi idegrendszeri éreredetű daganat (haemangioblasztóma), kisebb részükben szem ideghártya vagy középfül eredetű haemangioblasztóma alakul ki.

Ismert katonai biogenetikai eset: A prediktív katonai genetika alapesetének számít a *Jay Platt versus United States Marine Corps* eset. A tengerészeti kiképzőtisztnél 15 év szolgálat után, 32 éves korában, 1998-ban diagnosztizálták a VHL-t, és az akkor érvényben volt belső szabályozás szerint (US Department of Defense Instruction 1332.38/1996/E.3.P.4.5.2.2./) semmilyen további egészségügyi ellátást nem fizettek részére, szolgálatát anyagi kompenzáció nélkül megszüntették – fizikai alkalmatlanságra hivatkozva – az alapján, hogy esetében a daganatos betegség előfeltételei már 17 éves korára bizonyosan kialakultak. Platt, többszöri agy és veseműtét után, fél szemére megvakulva magaslati hegyi túrarekordokat állított fel, karját és lábát átkötve harmadikként a világon átúszta a San-Franciscói Alcatraz öblöt, de nem tudott újra szolgálatba lépni. A későbbi jogi eljárásnak két döntő következménye lett a későbbi általános gyakorlatra:

1./ Az USA Haditengerészete elfogadta azokat a tudományos érveket, hogy esetében a genetikai adottság manifesztálódásához a 15 év

szolgálat alatt, a kiküldetésekhez társult többszörös vakcináció, valamint a fegyverek tisztításához használt anyagok toxikus hatása is hozzájárulhatott.

2./ 2005-ben az USA hadügyminisztériuma módosította a 1332.38 direktíváját, és 8 év minimális katonai szolgálati időhöz kötötte az anyagi kompenzáció, és orvosi ellátás fizetésének lehetőségét a genetikai alapú, de a szolgálat kezdetekor még nem manifesztálódott betegségek kialakulása esetén [71d, 72b].

1.2.4.3.4. Gyűjtőér-rögösödés, és tüdőembólia bekövetkezésének esélyét emelő genetikai mutációk katonai jelentőségéről

- *Az aktivált protein C (APC) rezisztenciát okozó Faktor V R506Q (FV Leiden) mutáció:* A mutáció miatt egy aktivált véralvadási faktor – az V. faktor – fehérjeláncát az aktivált protein C (APC) nevű enzim nem képes bontani. Az alvadási elősegítő faktorok lassabban bomlanak, az érintetteknek fokozottan alvadásközpontú a vére, így vérrögképződés okozta érelzáródások gyakrabban fordulnak elő. A FV Leiden mutáció a vénás vérrögképződés bekövetkezésének valószínűségét heterozigóta (azaz egy mutáns és egy normál génhordozás esete) formában mintegy 7-szeresre, homozigóta formában 80-szorosra növeli.
- *A prothrombin G20210A mutáció jelentősége:* A prothrombin az úgy nevezett véralvadási kaskádban központi szerepet betöltő, a fibrinogén-fibrin átalakulást katalizáló thrombin (II. faktor) előalakja. A prothrombingén 3' nem transzlálódó régiójának pontmutációja következtében ugyan nem változik az átíródó fehérje szerkezete, viszont a keletkező prothrombin szintje kb. 30%-kal emelkedik. Ennek következtében fokozódik a véralvadási rendszer aktivitása, és nő mind a vénás (gyűjtőeres), mind az artériás (verőeres) thrombózisra való hajlam.
- *A metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) enzim génjének pontmutációja (C677T):* A vér homocisztein-koncentrációjának emelkedése (hyperhomocysteinaemia) független tényezőként fokozza az ischémiás szívbetegségek, az agyi érbetegségek, a perifériás arteriosclerosis, a mélyvénás thrombózis kockázatát. Az MTHFR enzim C677T-es mutációja az enzim fokozott

hőlabilitását eredményezi.

- *A cisztationin β -szintáz (CBS) enzim génjének mutációja:* A homocisztein-anyagcsere fontos enzimjének, egy gyakori, inszerciós mechanizmusú mutációja (844ins68) következtében alternatív intron-hasítási (“splice”) hely keletkezik, és így a normálissal egyező méretű fehérje képződik. Az MTHFR C677T mutációjával kombinálódva fokozza a hyperhomocysteinaemia mértékét.

Ismert katonai biogenetikai eset: A prediktív katonai genetika egy másik alapesetének számít annak az amerikai hadseregben szolgáló helikopterpilóta nőnek az esete, akinek terhessége alatt – kímélete céljából – elrendelt irodai munkavégzése során mélyvénás alsóvégtagi rögösödése alakult ki, melynek háttérében, kivizsgálása után meglévő Leiden mutációjára derült fény. Genetikai öröksége miatt a katonaság leszerelte, további egészségügyi ellátásához nem járult hozzá, kártérítést részére nem fizetett. Bár később vizsgálóbíróság a katonaság részbeni felelősségét megállapította az egészségkárosodása, és felmentése háttérében, de a 2005 óta érvényben lévő USA Védelmi Minisztériumi Állásfoglalás alapján kártérítését megtagadták, mert az USA hadseregében csak 7 évet szolgált, szemben az utasítás által ilyen esetekben megkövetelt 8 éves minimális szolgálati jogviszony helyett (US Department of Defense Instruction 1332.38/2005 /E.3.P.4.5.2.2./) [71e, 72c].

I.2.4.4 Kémiai hatóanyagok, vegyi anyagok alkalmazhatóságának katonai genetikai összefüggései: a karcinogenezis, a mutagenézis és teratogenezis

I.2.4.4.1. Bevezetés

„Armis bellum non venenis geritur.”

A jelen fejezet célja bemutatni a genetika, és részben a biotechnológia eredményeinek katonai alkalmazhatóságát a biológiai hadviselésben, fókuszálva néhány vegyi fegyverként számon tartott mérgező anyag biológiai és mutagén hatásaira.

A mai szakirodalom a millennium óta CBRNE rövidítéssel illeti azokat az incidenseket vagy fegyverhasználatot, mely a rövidítésben megjelenő bármely elem – **chemical** (kémiai), **biological** (biológiai), **radiological** (sugárzással elért), **nuclear** (nukleáris), és **explosives** (robbanószerekkel elért) – alkalmazásával valósul meg.

Ezen elemek hatásai általában rövidtávon érvényesülnek, hisz így valósítható meg a legtöbb katonai cél, a késői – legtöbbször igen súlyos egészségkárosító – hatások előidézése általában nem tervezett, a legtöbbször nem szándékoltan előidézett folyamatokról van szó.

Van, hogy ilyen késői oki kapcsolat csak véletlenszerűen, van, hogy hosszabb tudományos vizsgálódás után kerül felismerésre. Ilyen hatások tipikusan a biológiai-szomatikus, a karcinogén-daganatképző, a teratogén-magzati fejlődést érintő, vagy a mutagén, a DNS (emberi örökítő anyag) szekvenciákban bekövetkező biogenetikai változások.

Jelen fejezet célja az ezekkel kapcsolatos ismeretanyag rövid történeti összefoglalása, a szakirodalomban elérhető fejlődési mérföldkövek rövid ismertetése, végezetül néhány vegyi anyag hatására bekövetkezett biológiai, karcinogén, mutagén és teratogén hatás bemutatása.

1.2.4.4.2. Történelmi mérőföldkövek a biológiai hadviselésben

Az emberiség a történelme során ellenségei elpusztítására számos egyéb anyag, eszköz használata mellett törekedett arra is, hogy a neki nem tetsző embertársait, vagy azok élelmi forrásait, ivóvizét vegyi és/vagy biológiai úton semlegesítse. Mérgekkel vívott hadi eseményekre a Krisztus előtti időtől találunk példákat indiai, kínai, görög eposzokban, ősi törvénykönyvekben vagy az asszírok akár a mongolok hadi cselekedeteit elemezve [76-81].

A kísértésnek legjobban tán a rómaiak álltak ellen, ők a fegyvervas erejével igazták le ellenségeiket, amint ezt a mottóban is idézem, bár ők is inkább méregtani ismereteik hiányosságai miatt mellőzték ezeket. A kortárs nemzetek sem nagyon törődtek ezen fegyverek hosszú távú hatásaival, különösen, hogy ezt előre vizsgálják, de azokban az időkben, a földrajzilag szűk területen csekély mennyiségben bevetett fegyvereknek ilyen hatásai nem voltak, nem lehettek túl szembeszökőek, s ha voltak is, az emberi genom viszonylag hamar, egy-két generáción belül ki is heverte őket. A tömeges megsemmisítés helyett a háborúk célja is más volt: az anyagi javak mellett az ép emberi munkaerő (pl. rabszolga) megszerzése.

Napjainkra mindez megváltozott, jóllehet a katonai hardverek fejlődése mellett eltörpül a vegyi fegyvereké. A tömeghadseregek megjelenése, majd a civil lakosság kiirtásának igénye létrehozta ezeket az eszközöket, de borzalmas hatásuk eredményeként már az 1. Hágai Egyezmény II. Nyilatkozata (1899) [82] megpróbálta betiltani őket. Más oldalról, a hadvezetésnek gyors hatásra volt mindig is szüksége, a vegyi (majd biológiai) fegyverek alkalmazásakor, különösen a műveleti sebesség felgyorsulásával, a "Blitzkrieg" megjelenésével [83].

A biológiai és vegyi fegyverek fejlesztése három fő irányt vett, egyik az ellenség megsemmisítése irányába használható molekulák kifejlesztése (hólyaghúzó, tüdő-károsító anyagok, ideggázok, és egyéb anyagok, pl. herbicidek) [84], másodsorban ugyanilyen célból nagy letalitású élő szervezetek: baktériumok, vírusok és gombák tömeges előállítására fermentációs, vagy genetikai módszerek segítségével [85], míg a harmadik a tömegek féken tartására használható vegyszerek fejlesztése (könnygáz, hánytató ágensek) irányába mutat [86].

1.2.4.4.3. Biogenetikai hatások

A történelemben, sok esetben előzetesen károsnak nem tartott molekulákkal, izotópokkal, gyógyszerekkel, vagy egyébként a gazdasági folyamatokban rutinszerűen alkalmazott vegyszerekkel, vegyi anyagokkal történt, ártó szándék nélküli, tartós alkalmazások, felhasználások kapcsán derült fény súlyos egészségkárosító hatásokra, beleértve a szomatikus, a teratogén, karcinogén és a mutagén hatásokat is.

Ilyen összefüggések közül tudományosan igazolt az idült azbesztexpozíció és a mellhártyarák (mesothelioma) [87] közti közvetlen karcinogén-, az anilintartalmú festékexpozíció (o-toluidine és anilin) és a húgyhólyagrák [88] közti közvetlen karcinogén, vagy például a nikotinexpozíció és a kissejtes tüdőrák kialakulása, fejlődése közötti közvetlen mutagén és karcinogén hatás [89-90a]. Kisdózisú poliklórozott-bifenilek (PCB) és a di-benzo-furánok (PCDF) által szennyezett rizsolaj által Japánbanelőidézett, 1968-ban kitört, 14000 ember súlyos egészségkárosodását okozó, Yousho-betegség, vagy az 1979-ben hasonló szennyezés okozta Yu-Cheng betegség is ráirányította a figyelmet e szoros környezeti expozíciós összefüggésekre [91]. A történelemben azonban a két leginkább ismert, és talán legsúlyosabb biogenetikai károsodás a thalidomid és a higany expozíciókhoz köthető.

1.2.4.4.3.1. A Contergan-thalidomid botrány

A károsult személyek ma is élnek, de születésüktől fogva testi vagy szellemi sérültek. 1957. október 1-jén a Német Szövetségi Köztársaságban a düsseldorfi Grünenthal cég gyártani kezdte és forgalomba hozta a CONTERGAN nevű gyógyszert. (A készítmény abban az időben 20 féle néven több országban is alkalmazásra került.) A szer használható volt köhögés, pánikbetegség, migrén ellen, és egyéb lelki traumák kezelésére nyugtatószerként. Az összetett hatásának megfelelően sokan szedték, közel 4 éven át szabadon hozzáférhető, nem vényköteles gyógyszer volt. A terhes kismamák számára sem volt ellenjavallt, a gyógyszer egyik jelentős célcsoportja éppen az áldott állapotban levő anyák voltak. Irodalmi adatok szerint 1958-ban 20 millió tablettát adtak el havonta. 1958 második felétől

növekedett a halva vagy embrionális fejlődési rendellenességgel született gyermekek száma. Jellemzően érzékszervi károsodás, a végtagok fejlődési elváltozásai voltak megfigyelhetőek. Kimagaslóan magas volt a rendellenes szülések száma olyan anyáknál, ahol a gyógyszeralkalmazására a terhesség 27-30. napja között került sor. 1961-ben dr. Widukind Lenz orvos-genetikus nyilvánosságra hozta megfigyeléseit a gyógyszer káros mellékhatásairól. Az állatkísérleteken tesztelt gyógyszerhatóanyag, a thalidomid, bizonyítottan súlyos káros mellékhatásokkal rendelkezett. 1961. november 27-én a gyógyszert betiltották és büntetőeljárást indítottak. Dr. Lenz minden állítása helytállónak bizonyult, közel 15 éves bírósági hercehurca indult meg [92]. Ennek kapcsán nem a vállalatot, hanem a kutatókat marasztalták el. Napjainkban megközelítően tízezer 40 év feletti ún. Contergan-bébi él Németországban.

A Contergan hatóanyaga az alfa-ftálimido-glutártárimid, melynek molekulá szerkezetét régóta ismerték. A molekula ún. optikai izomerrel rendelkezik. Az egyik izomer hatásmechanizmusa alapján valóban képes nyugtatni, a másik károsan hat a sejtekre, teratogénízist indukál. A gyógyszer gyártása során mindkét izomer létrejön(tt) 50-50%-ban.

A legutóbbi levéltári kutatások szerint a molekulát a második világháborúban náci koncentrációs táborokban, emberkísérletekben is használták, ideggáz-mérgezések esetén antidótumként, ellenszerként adták. A molekulát azonban a háború után évekkel később szabadalmaztatta a Grünenthal cég [93].

A thalidomid a végtagok fejlődését irányító fehérje molekula a celebron működését befolyásolja, melyet Takumi Ito és kutatócsoportja géntechnológiai módszerekkel igazolt. Zebrahalak és csirkeembriók esetén csökkentették a celebron szintet, melynek hatására végtaghiánnyal születtek az embriók hasonlóan az egyébként normál celebron szintű, de thalidomiddal kezelt egyedtársakhoz.

A felfedezés segítségével megnyílt a elméleti és gyakorlati lehetőség olyan thalidomid szerű hatóanyag-fejlesztésre, amelyek megőrzik az eredeti molekula előnyös tulajdonságait, de nem rendelkeznek a végtagkárosító hatással [94]. A thalidomide használata újra engedélyezett az Európai Unió egyes országaiban,

szigorú orvosszakmai indikáció alapján, kizárólag súlyos daganatos betegségekben szenvedőknél, mert szignifikánsan növeli a betegek túlélési idejét.

I.2.4.4.3.2. A Minamata betegség

1956-ban Japán egy kis falujában, Minamatában egy ikerpárnál kóros idegrendszeri elváltozásokat tapasztaltak. Később más felnőtt és gyermek esetében a gyenge szimptomáktól erős reszketésen át, a bénulásig terjedő tünettan nyert igazolást és esetenként halálesetek is bekövetkeztek. Sok csecsemő tragikusan eltorzultan és mentális sérüléssel jött világra. A vizsgálatok az elváltozások hátterében higanymérgezést bizonyítottak.

A Chisso vegyigyár a későbbi számítások szerint- 1932 és 1968 között mintegy 27 tonna higany szulfátot vezetett az öbölbe. A higany-szulfát a vízben rosszul oldódik és a feltevés az volt, hogy az üledékben "örökre" eltemetődik. A vizsgálatok kimutatták, hogy ez a vegyület a még rosszabbul oldódó higany-szulfiddá redukálódott, amit azonban az üledékben található baktériumok erősen toxikus metil-higany kationná alakították át. Ez utóbbi anyag a vízben oldódva ugyan csak $\mu\text{g/l}$ koncentrációban volt jelen, de feldúsult a táplálékláncban: a halat és kagylót fogyasztó emberek szervezetében pedig veszélyesen sok mérgező anyag halmozódott fel [95].

A japán Környezetvédelmi Minisztérium, Minamata Betegség Nemzeti Intézetének naprakész adatbázisa szerint [96] 3000 körüli személynél nyert bizonyítást a betegség fennállása Kumamoto, Kagosima, Niigata prefekturátusokban együttesen. 2001-ben közülük már 1784 személy meghalt.

Az életben maradtak és az örökösök 22 évnyi pereskedés után az Oszakai Tartományi Bíróság és a Japán Legfelsőbb Bíróság jogerős ítéletei után kártérítést kaptak. A gyár 2001-ben 2,18 millió-, a Japán kormány 2004-ben 703 ezer dollárt fizetett az áldozatoknak [97].

1.2.4.4.4. Katonai genetikai hatások

Vegyí anyagok hosszú távú alkalmazása az ellenség egészségi szomatikus állapotának tudatos megromlására, komoly stratégiai gondolkodást igényel, s hosszú időre számvetést igénylő feladat [98] két irányban képzelhető el: a kábítószeres elterjesztésével, valamint az élelmiszerek, a víz tudatos szennyezésével, vegyí anyagokkal.

Ezzel szemben a biológia és kémiai fegyverekkel végrehajtott támadások legfontosabb célja általában a hirtelen előidézett elrettentés. A békeidőben elégséges orvosi és infrastrukturális erőforrások hirtelen elégtelenségére a lakosság pszichológiai reakciója sokkal súlyosabb, mint konvencionális fegyveres támadás esetén. Jellemző ezért, hogy a legtöbb katonai védekezési stratégia is erre irányul [99]. Mindkét típusú alkalmazás következménye a tömeges áldozat.

Jelen fejezet fő sodrában a vegyí fegyvereként is alkalmazott molekulák hosszú távú hatásai közül, melyek messze túlnyúlnak ezen fegyverek alkalmazásának normál körülményein és időkorlátain, a genetikai ártalom vizsgálata áll, mely egy viszonylag ritkán tárgyalt terület.

A biológiai és a vegyí harcanyagok hosszú távú hatásait a következőképpen csoportosíthatjuk: idült betegségek és késői szomatikus-idegrendszeri hatások (tünetek), új fertőző betegségek endémiássá válása, ökológiai változások mediálta hatások.

Krónikus betegségek tekintetében néhány vegyí harcanyag hosszú távú hatása meglehetősen jól ismert. Az I. világháború alatt és után számos közlemény jelent meg a mustárgáz expozíció miatt kialakuló tüdőbetegségekről [100]. Az áldozatok követéses vizsgálatai a tüdő (idült hörghurut, tüdőtágulat, asztmás hörghurut, tüdőfibrózis, és a légutak elzáródása), a szem (késői, mustárgáz okozta szaruhártya gyulladás vaksággal párosulva), és a bőr (száraz, viszkető bőr, számos másodlagos komplikációval, pigmentációs, valamint a hipertrófiától az atrófiáig terjedő rendellenességek) károsodásait írták le. Kevésbé szerencsés áldozatok még napjainkban is szenvednek, s halnak meg idült myelocitás fehérvérűség következtében [101].

A katonai beavatkozásokkal való összefüggést számos összetett tünettannal bíró kórkép nevében is őrzi. Az Öböl-háborús szindróma vagy betegség (Gulf War Syndrome vagy Gulf War Illness) a szakirodalomban már rövidítéseiben „él”, mint GWS vagy GWI. Bizonyítékon alapuló kutatások igazolták a közel 700.000 ezer szolgálatot teljesítő mai veterán több mint harmadánál a GWS kialakulását, mely több tünetet ölel át, néhány ezek közül: izomgyengeség, étvágytalanság, az egyensúlyi rendszer idült károsodása, sokizületi fájdalmasság, idősült fejfájás, irritábilis bélszindróma, memóriavesztés, immunológiai legyengülés [102]. Ugyancsak igazolt a GWS-es betegek utódjaiban a halmozott fejlődési rendellenességek megjelenése, azaz a teratogén hatás [103].

A háborúban a katonák egészségkárosodásához a megelőző mentesítés vagy a konkrét harci cselekmények során történő kontamináció vezetett többek között: sugárzó izotópban szegény urániummal, pyridostigmin-bromiddal (ideggáz elleni védőszerként, tablettában alkalmazták), szerves-foszfáttartalmú rovarölő-szerekkel, az égő olajfúrótornyok permetével, a kevert szennyezéssel bíró sivatagi homokkal. Több éves hivatalos vizsgálódás indult a Kamisiyah-i biológiai fegyverlerakat felszámolásában résztvevő katonák egészségkárosodásával kapcsolatban, akik a szarinszerű ideg-, és az ott fellelt mustárgáz környezetbe jutása miatt általuk vélten bekövetkezett tüneteik, betegségeik miatt fordultak az USA Kormányához [104].

A biztosan vegyi harcanyagként nyilvántartott mustárgáz (bis/2-Chloroethyl/) sulfide) és dioxin (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin) késői hatásai közül a karcinogenezis bizonyosan ismert.

A mai ismereteink szerint a daganatok kialakulásában az emberi genomban bekövetkező többezeres számú mutációnak van jelentős szerepe, alapvetően azoknak, melyek a genom úgy nevezett fehérjekódoló szekvenciáit érinti. A nem kódoló régiók bekövetkezett mutációinak pedig annyiban, hogy ezek számosságuk esetén kimeríthetik a sejtek DNS mutációjavító mechanizmusait, így a kódoló szekvenciákban bekövetkező hibák javítása – melyre az élő sejtek a legtöbb energiát fordítják – már nem lesz kellően hatékony.

A fentebb már hivatkozott, a modernkori daganatkutatásban történelmi mérföldkőnek számít, a Wellcome Csoport, Sanger Intézetének (Hinxton, UK) 2010 januárjában a Nature folyóiratban közölt eredményei jól mutatják [90b], hogy a biztosan kissejtes tüdődaganatban (mely típus 97%-a dohányzással összefüggő okú) szenvedő ember teljes genomja (bármely kezelés megkezdése előtt) 22910 ki nem javított mutációt szenvedett el a daganat kialakulásáig, amelyből azonban csak 134 esett a fehérjekódoló szekvenciákra. Megfordítva, a kódoló szakaszokra eső kevés mutáció is elégséges a daganat kialakulásához.

Minden olyan szer, mely a DNS szerkezetére, különösen annak purin és pirimidin bázisminőségére-, bázisszámára vagy akár a kromoszóma egészére generalizált módon tud hatni potenciálisan karcinogénnek tekinthető. Az alkilálószer, így a mustárgázok ilyen szerek [105]. Ezek a szerek kovalensen kötődnek a DNS, RNS molekulához és a fehérjékhez, melynek következtében mutációkat, kromoszómaaberrációkat és direkt DNS lánckárosodásokat hoznak létre [106]. Bizonyosan humán rákkeltő szerként 1980 óta tartják nyilván a mustárgázt.

A daganatképzés másik elméleti lehetősége, hogy a normál sejtosztódás szabályozásában szerepet játszó szignálrendszerek működését reguláló, fehérjék mediálta szabályozó folyamatok közvetlenül sérülnek receptorális szinten. Ilyen károsító mechanizmusa miatt soroljuk ide a dioxin csoportba tartozó kémiai ágenseket is. A 70-es években, Vietnamban, kiterjedten alkalmazott Agent Orange lombtalanító szer ilyen molekula (klórozott dioxin: TCDD) [107].

Ezek a szerek az úgy nevezett Ah(aryl-hydrocarbon) receptorokhoz kötődve vezetnek daganatképződéshez. E receptorok a humán lét alappillérei, döntő szerepet játszanak a sejtosztódásban (szignál transzdukcióban és a génátírások aktiválási folyamatában) [108]. Mutagén, azaz DNS kódszintű hatása a dioxin vegyületeknek nem igazolt [109]. Bizonyosan humán rákkeltő szerként 2001 óta tartják nyilván a TCDD-t. Alkalmazásának jellegéből adódóan tipikus példája az ökológiai változások mediálta késői típusú humánbiológiai hatásnak.

Napjainkban az U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program a felelőse annak a számítógépes

adatbázis-építésnek, mely a biztosan (jelenleg 55 ilyen hatás elismert), illetve a mai tudásunk szerint nagy valószínűséggel (közel 150 hatás) humán daganatkeltő környezeti hatásokat, anyagféleségeket és kémiai hatóanyagokat rögzíti, rendszerezi és összegyűjti az ilyen összefüggéseket igazoló tudományos publikációkat. A program 1978 óta fut 2-4 évente frissítve az adatokat tudományos igénnyel. Jelenleg a program 11. revíziója érvényes [110].

I.3. KÖVETKEZTETÉSEK

A biotechnológiai XXI. századi eredményei és a HGP befejeződése megteremtették az alapját egy új tudományterület elkülönülésére, mely a *katonai biogenetika*. Ez jól körülhatárolható irányok mentén magába olvasztja számos humán és nem humán alap és alkalmazott biotechnológiai és genetikai kutatási terület eredményeit, melyek közül számosról úgy gondoltuk eddig csak a civil szférában hasznosulhat.

A már elérhető, és a bizonyosan megvalósítható alkalmazások szerves részét fogják képezni katonai stratégiák tervezésének, a katonai biogenetika eredményeinek használói feltétlen előnybe kerülnek a felderítés, a harckészség (humán erőforrás), az önvédelem, a katasztrófavédelem, a hatékony és effektív reagálás területén, és – a nemzetközi jog kereteit figyelembe véve – a nem halálos fegyverek tárházának bővülése következtében szinte a hadviselés minden szegmensében.

A katonai biogenetika teljes potenciáljának jogi és társadalmi elfogadtatása – túl az anyagi nehézségeken – azonban kétséges. Sokan (személyek, országok) vallási, erkölcsi, vagy etikai okokból alapvetően elleneznek minden próbálkozást, amely a növények, állatok és az ember genetikai állományának bármilyen fokú megváltoztatására és vagy használatára irányul.

Civil szervezetek, és jogvédők ellenérvrendszerének szilárd alapja alapvetően az országok alkotmányaiban (törvényeiben, egyéb jogszabályaiban) vagy nemzetközi egyezményekben közvetlenül, vagy közvetetten rögzített *genetikai diszkrimináció, és katonai támadó célú felhasználás tilalma*.

Ezzel szemben a biogenetikában megengedőbb jogszabályi környezettel rendelkező országok, csoportok a genetikai forradalom érájában lépéselőnyre tehetnek szert az alap katonai genetikai kutatási eredmények alkalmazhatóságának, kipróbálásának engedélyezésével.

A katonai típusú alkalmazások tárházának bővülése pedig azok körében, akik életpályaként választják a katonaságot, egy másik következménnyel járhat. *A jövőben az ember, saját genetikai állományában rögzített információival való rendelkezésének joga, – mely alapvetően a személy önrendelkezéséhez kötött – sérülhet a katonai szolgálatba lépés pillanatában.*

Áttekintve a fejezetben rögzített adatokat jól látható az is, hogy a legtöbb katonai gyakorlatban alkalmazható kémiai anyag valójában kémiai hatóanyag. Előállításuk a mai technológiai színvonalon gyakorlatilag bárhol a világban lehetséges.

A nemzetközi tiltó protokollokat az önvédelem mezejénél kijátszó, annak pajzsát maguk előtt toló csoportok esetén csak a józanság és mértéktartás, a potenciális agresszorok oldalán elsősorban akarati és pénzügyi kérdés csupán, hogy kémiai és biológiai ágensek mikor és milyen módon válnak, válhatnak ugyanúgy, mint a mustárgáz vagy a dioxin fegyverré, tovább veszélyeztetve a humán genom integritását.

II. FEJEZET: EMBERI SZEMÉLYAZONOSÍTÁS: „DNS ALAPÚ GENOTIPIZÁLÁS”

II.1. A történelmi mérföldkövek

II.1.1. RFLP, VNTR, STR rendszerek

A személyazonosítás terén is felhasználható DNS technológia szülőatyjának Sir Alec Jeffreyt tartják, aki a Leicesteri egyetem professzoraként, 1985-ben, a *Nature*

hasábjain közzétette módszerét és az első alkalmazást egy megkérdőjelezett angol állampolgársági esetben²⁴ (15. ábra). Ez az a pillanat amikortól a DNS alapú azonosítás a joggyakorlat részévé vált. Tőle származik az angol nyelvi környezetben a mai napig alkalmazott két legfontosabb kifejezés a technológiára: a DNA fingerprinting, és a DNA profiling (magyarul DNS ujjlenyomat-technikaként fordították) [111,112].

Jeffrey, az abban az időben elérhető tudományos módszert, a restrikciós fragmenthossz-polimorfizmust (RFLP) alkalmazta, hibridizációs technikával, radioizotóppal jelölt próbákkal. Vizsgálata a DNS nem kódoló régióinak, több ezer bázispár hosszú, többszörös egymásutáni szakaszismétlődésekből felépülő (tandem repeats), ún. többlokuszú miniszatellit rendszereinek (multilocus DNA fingerprint probes) elemzésére volt alkalmas, de a laboratóriumi protokollok időben lassúak, körülményesek voltak és kézi detektálást igényeltek.

A módszer a '90 es évek elejéig még fejlődött, hisz számos rövidebb és egylokuszú (két allél által meghatározott) miniszatelliteket is felfedeztek Y. Nakamura és munkatársai, melyek könnyebb interpretálhatóságot tettek lehetővé (variable number of tandem repeats: VNTR próbák) [113].

A rendszerek használata azonban az 1990-es évektől gyakorlatilag megszűnt, mert helyüket a XX. századi genetikára – a Watson, Crick és Jenkins által leírt DNS molekulaszervezet után – a második legnagyobb hatással bíró felfedezésként számon tartott polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction=PCR) (16. ábra) vette át [114-117].

²⁴ Nevéhez fűződik az első olyan DNS polimorfizmuson alapuló bizonyító igazságügyi genetikai szakértői vélemény is, melyet bíróság ítékezésének alapjául elfogadott. Egy kettős nemi erőszak és gyilkosság vádjával bíróság elé került személyt ítétek el 1987-ben a helyszínen hagyott ondóminta és a gyanúsított DNS kimutatott azonossága alapján. Ez a híres Colin Pitchfork eset.



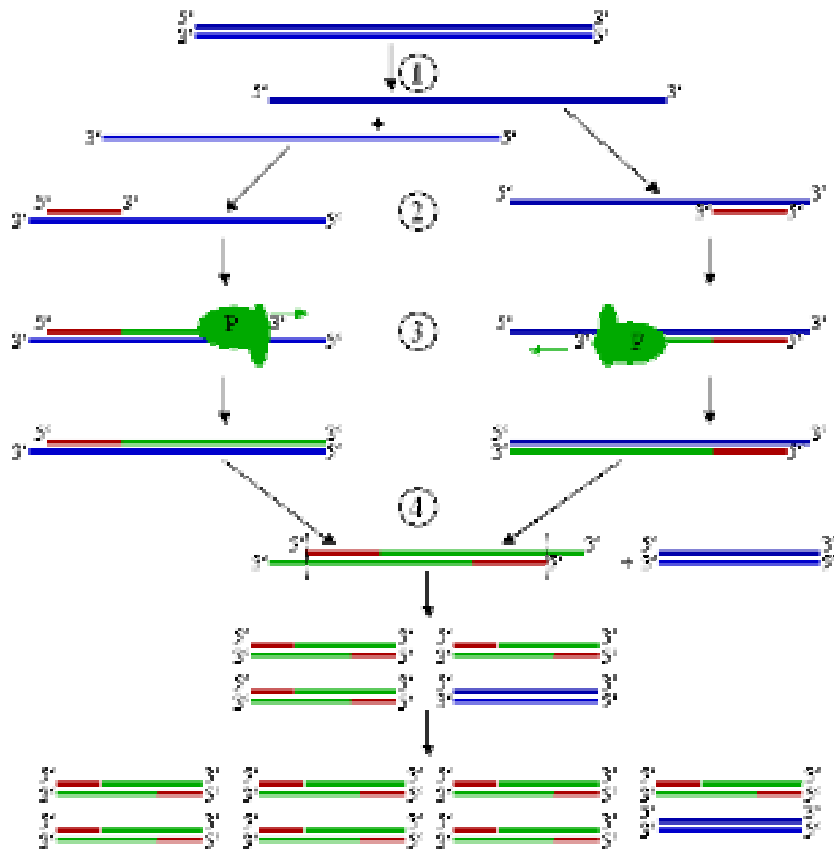
15. ábra: Sir Alec Jeffrey keze a Colin Pitcfork esetben készített radioizotóp technikán alapuló RFLP DNS ujjlenyomatok felett²⁵

Felfedezője, és a szabadalom birtokosa Kary Mullis, a díjak történetében gyakorlatilag egyedülálló módon, a technológia szabadalmi publikációjától számított hatodik évben, 1993-ban kémiai Nobel-díjban részesült.

A polimeráz láncreakción alapuló alkalmazások fejlődésére az is nagy hatással volt, hogy egyre rövidebb tandem repeateket fedeztek fel, melyeket mikroszatelliteknek hívunk, és amelyek a PCR módszerrel kiválóan vizsgálhatók.

A mai tudományos közlemények egységes nevezéktanában ezek a próbák az STR (short tandem repeat) nevet kapták.

²⁵ U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 http://www.nlm.nih.gov/visibleproofs/galleries/cases/jeffreys_image_2.html 2014.02.14. A kép az USA Nemzeti Orvostudományi Könyvtárának szabad licensze alapján került publikálásra.



16. ábra: a PCR-ciklus sematikus ábrája. (1) denaturálás 96 °C-on. (2) primer kötődés 68 °C-on. (3) meghosszabbítás 72 °C-on (P=polimeráz). (4) az első ciklus vége. Az eredményül kapott két DNS-szál a következő ciklus templatja lesz, azaz minden ciklusban megkétszereződik ez a DNS mennyiség. (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/56/Pcr.png> 2014.02.10.)

A legfontosabb rendszereket – részletes említésüket azért tartom fontosnak, mert ezen lokuszok eltérő, de többszörös kombinációjából épülnek fel világszerte a nemzeti DNS adatbázisok – a 4. táblázatban foglaltam össze (Szármatatott táblázat a forráshonlapon – http://www.cstl.nist.gov/strbase/str_fact.htm#Original – elérhető adatokból (leoltás 2012.10.28).

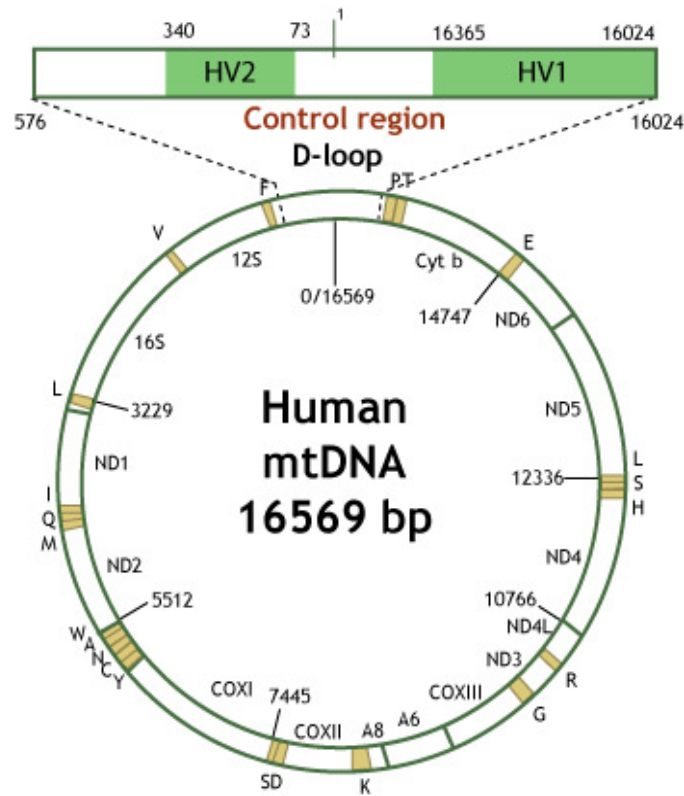
II.1.2. Mitokondriális DNS (mtDNS) alapú polimorfizmus

A DNS alapú személyazonosítás egy újabb fejezetét akkor nyitották, amikor lehetővé vált az emberi sejt energiaraktárának számító mitokondriumok önálló, anyai öröklődésű, cirkuláris DNS molekulájában rejlő sokszínűség vizsgálata.

STR lokusz neve	Kromoszóma lokalizáció a GenBank®* hivatalos bejegyzése szerint (fordítást nem alkalmaztam)	GenBank® hivatalos bejegyzése szerinti további érdemi adat (fordítást nem alkalmaztam)	Eredeti közlés
ACTBP2 (SE33)	q14 ; β -actin related pseudogene chr 6; 89.043 Mb (May 2004, NCBI Build 35)	V00481; has 26.2 repeats	[118]
D16S539	16q24.1 Chr 16; 84.944 Mb (May 2004, NCBI build 35)	G07925; has 11 repeats AC024591.3; has 11 repeats	[119]
D13S317	13q31.1 Chr 13; 81.620 Mb (May 2004, NCBI build 35)	G09017; has 13 repeats AL353628.2; has 11 repeats	[120a]
D8S1179	8q24.13 Chr 8; 125.976 Mb (May 2004, NCBI build 35)	G08710; has 12 repeat units AF216671; has 13 repeat units	[121]
D5S818	5q23.2 Chr 5; 123.139 Mb (May 2004, NCBI build 35)	G08446; has 11 repeat units AC008512; has 11 repeat units	[120b]
CD4	12p12-pter	M86525; has 9 repeats	[122]
D3S1358	3p21.31 Chr 3; 45.557 Mb (May 2004, NCBI build 35)	AC099539 has 16 repeats	[123]
D7S820	7q21.11 Chr 7; 83.433 Mb (May 2004, NCBI build 35)	G08616; has 12 repeat units AC004848; has 13 repeat units	[124]
D2S1338	2q35 Chr 2; 218.705 Mb (May 2004, NCBI build 35)	AC010136; has 23 repeats if T/G SNP is included G08202; has 17 repeats	[125]
D12S391	Chr 12; 12.341 Mb	G08921; has 20 repeats	[126]
D18S51	18q21.33 Chr 18; 59.100 Mb (May 2004, NCBI build 35)	X91254; has 21 repeats AP001534; has 18 repeats	[127]
D21S11	21q21.1 Chr 21; 19.476 Mb (May 2004, NCBI build 35)	M84567; has 26 repeat units AP000433; has 29.1 repeat units	[128]
F13A1	6p24-p25	M21986; contains 7 repeats	[129]
F13B	1q31-q32.1 ; human blood coagulation factor XIII b subunit gene	M64554; contains 10 repeats (181 bp)	[130]
FES/FPS	15q25-qter ; human c-fes/fps proto-oncogene	X06292; has 11 repeats	[131]
FGA (FIBRA)	4q28 ; located in the third intron of the human alpha fibrinogen gene Chr 4; 155.866 Mb (May 2004, NCBI build 35)	M64982; has 21 repeats	[132]
HPRTB	Xq26	M26434; has 12 repeatsv	[133]
LPL (LIPOL)	8p22 ; intron 6 of the lipoprotein lipase gene	D83550; has 8 repeats	[134]
TH01	11p15.5 ; intron 1 of human tyrosine hydroxylase gene Chr 11; 2.149 Mb (May 2004, NCBI build 35)	D00269; has 9 repeat units	[135]
TPOX	2p25.3 ; intron 10 of human thyroid peroxidase gene 1.472 Mb (May 2004, NCBI build 35)	Chr 2; M68651; has 11 repeats	[136]
VWA (vWF)	12p13.31 ; von Willebrand Factor, 40 th intron Chr 12; 5.963 Mb (May 2004, NCBI build 35)	M25858; has 18 repeat units	[137]

4. táblázat A leggyakoribb STR lokuszok jellemzői és az eredeti közlemények hivatkozásai.

Az alkalmazott módszerek a tekintetben egységesek, hogy a 16569 nukelotidból álló molekula ún. D-loopjában (ez egy 1100 bázispár hosszú, nem kódoló szakasz, melyet kontroll régióknak is hívnak) elhelyezkedő sokszínű (hypervariabilis) szakaszok (HVRI, HVRII) szekvenciaanalízisével teremtik meg a lehetőséget a személyazonosítás vizsgálatára (17. ábra) [138].



17. ábra: a mitokondriális DNS ún. kontroll régiója és a hipervariábilis szakaszok elhelyezkedése (http://www.nfstc.org/pdi/Subject09/pdi_s09_m02_01_a.htm Letöltve: 2014.02.14.)

Figyelemmel arra a tényre, hogy minden emberi sejt egy sejtmaggal (következésképp egy mag DNS-el) bír, míg minden egyes sejtben a magon kívül akár ezres kópiaszámú mtDNS van jelen, a vizsgálat igen hatékony degradált, vagy súlyosan roncsolódott DNS minták (pl: égés, rothadás, extrém környezeti ártalmakban sérült DNS minták), illetve részleges biológiai maradványok megőrződése estén (pl. csontvázlelet- részletek) is pozitív azonosításra.

A szigorú laboratóriumi protokollok költségigénye miatt csak kevés helyen terjedt el rutinszerű vizsgálatként a kriminalisztikában, de ezzel szemben antropológiai vizsgálatokra, növénytani és állattani kísérletekben az evolúcióanalízis legkedveltebb módszere [139].

Az USA-ban 2000-től részét képezi a humán katonai DNS adatbázisnak is a mtDNS alapú vizsgálat.

II.1.3. Single nucleotid polimorfizmusok (SNPs)

A HGP 2003 évi befejeződése utat nyitott a DNS kódoló szakaszai szekvencia-polimorfizmusainak vizsgálatára. Az emberi betegségek öröklődése, adott kórképekre való egyéni érzékenység, daganatok kialakulásának lehetséges genetikai okai, gyógyszerérékenység vizsgálatok, vagy a különböző környezeti ártalmak hatásai az emberi szervezetre (pl. dohányzással összefüggő kórképek), csak néhány példája a megindult tudományos kutatási irányoknak.

Az emberi külső jegyek örökítésében (pl.: hajszín, szemszín, bőrszín, kopaszság) szerepet játszó gének mutációinak vizsgálata is intenzíven megkezdődött. E kutatásoknak ugyancsak közös lényege, bizonyos génekben olyan mutációk kimutatása, melyek kapcsolatban állhatnak kóros állapotokkal, vagy látható polimorfizmusokkal. Az intenzív fejlesztések a vizsgáló eljárások forradalmát is megteremtették.

„Az utóbbi évek nagy technikai fejlesztése, a "microarray" – vagy "biochip" – technológia ma már lehetővé teszi, hogy a sejtekben lezajló különböző biológiai folyamatokról – mint mutációk létrejötte, gén-, és fehérjekifejeződés, a genomban történő változások, illetve a különböző fehérje-fehérje kölcsönhatások – átfogó képet nyerjünk” [140].

Ugyancsak módot ad akár 1 bázispár cserével magvalósuló mutációk vizsgálatára is az úgy nevezett real-time PCR vizsgálóeljárás. A legtöbb e célra vizsgálatba vonható polimorfizmus tehát, már nem STR lokusz, hanem úgy nevezett Single Nucleotid Polimorfizmus (SNP), azaz olyan DNS szekvencia-pontmutáció, amikor egy adott genompozícióban egy bázispár egy másik bázispárra cserélődik. Akkor tekinthetjük a variációt polimorfizmusnak, ha az a populáció legalább 1%-ában megjelenik.

Ezek a genomban előfordulhatnak nem kódoló régiókban (intronokban vagy gének között) és kódoló régiókban is.

A legtöbb SNP-t két allél reprezentálja, melyek allélfrekvenciája eltérő egy adott populációban. Találhatunk úgy nevezett ritka allélt (minor allél), mely az alacsonyabb allélgyakorisággal bír az adott lokuszon. Az SNP gyakoriságok földrajzi területek között, és emberi rasszokon illetve ezen belül különböző népcsoportokon belül is eltérőek lehetnek.

Minden egyén, a vizsgálható SNP-k minor és major alléloszlása alapján egyedi genotípus-mintázattal rendelkezik. Az SNP alapú mutációk a humán genetikai variációk mintegy 90%-áért felelősek, és megközelítően 1000 bázispáronként található SNP mutáció az emberi genomban. Az SNP-k mutációs rátája: 10^{-8} /bázis/generáció.

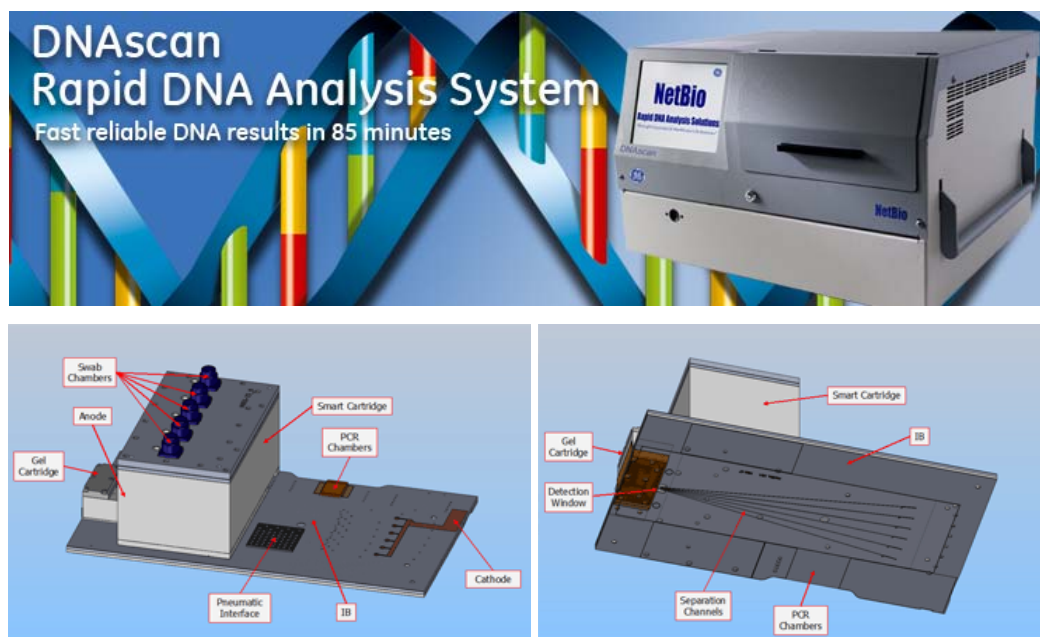
Az SNP-k molekuláris markerként jól használhatók az orvostudományban betegség gének térképezésére, a farmakológiában a személyek közötti genetikai variabilitások miatt személyes gyógyszerfejlesztésre, továbbá igazságügyi genetikai vizsgálatokban – különösen a nemkódoló régiókban lévő mutációk – jól használhatók ún. DNS-ujjlenyomatként.

II.1.4. A Rapid-DNS vizsgálat (DNAscan™ Rapid DNA Analysis™ System, NetBio, General Electric (GE) Healthcare Life Sciences)

2012 júniusa jelentős fejlődési mérföldkövet jelent a DNS alapú detektálási technológia történetében. Az Amerikai Védelmi Minisztérium, az USA Belbiztonsági Szolgálata és az FBI 2010 és 2012 közötti anyagi támogatásával történt fejlesztő munka lezárultával, a NetBio és GE Healthcare Life Sciences cég közösen, a világon először, beindította a kereskedelmi forgalmazását annak az analízáló berendezésnek (*DNAscan™ Rapid DNA Analysis™ System*), mely a közeljövőben bizonyosan forradalmasítja a DNS alapú humán és nem humán vizsgálati projekteket, protokollokat.

A módszer lényege, hogy a készülék, teljesen zárt rendszerben, 2 órán belül teljes STR-DNS profilt képes adni humán szájnyálkahártya-törletből (vér és egyéb DNS tartalmú biológiai minták vizsgálati protokollja jelenleg fejlesztés alatt áll).

A vizsgálat automatizáltsága azt jelenti, hogy a mintabeadás után, további reagenszerek bevitelére és technikus beavatkozására nélkül – ún. cserélhető *DNAscan BioChipSetCassette* alkalmazásával, mely minden a komplett STR analízishez szükséges reagenst és technológiát tartalmazza: DNS izolálás, fluoreszcens jelölés utáni PCR amplifikáció, elektroforézis, lézeres detektálás – történik az eredmények kiértékelése, és a protokoll szerinti 120 percen belül, akár működő DNS adatbázisok számára is megbízhatóan használható, digitalizált információcsomag jelenik meg a gép szoftverében (18. ábra).



18. ábra: a DNAscan™ Rapid DNA Analysis™ System reklám logója (fent) és a DNAscan BioChipSetCassette felépítése felül és alulnézetből (lent) (https://promo.gelifesciences.com/na/K12242/home.asp#.UwHu_mJdW70 2014.02.10.)

A rendszer jelenleg az amerikai nemzeti DNS adatbázis 13 STR lokuszát (CODIS lokuszok ls.: III.2.3.1.1) a Penta D, Penta E, és az Amelogenin („nem” meghatározó) STR lokuszokat képes elemezni (integrált PowerPlex™ 16 kit a Promega cégtől).

A módszer alkalmas büntetőjogi esetekben gyanúsítottak DNS profiljának gyors előállítására, az eredmények azonnali összevetésére a működő DNS adatbázisok adataival, katonai és titkosszolgálati műveleti aktivitás eredményességétében, bevándorlási és apasági ügyekben, államhatárok védelmi feladatának ellátása során, tömegkatasztrófa áldozatok gyors azonosítására.

A készülék tervezésekor – a jövőbeli katonai alkalmazást szem előtt tartva – figyelemmel voltak az USA hadserege által megkövetelt belső standardok betartására is (US Military 810F standards: Department of Defense test method standard for environmental engineering considerations and laboratory tests) [141,142].

II.2. Katonai alkalmazások

II.2.1. Mengele csontmaradványának azonosítása

Az Auschwitz-i koncentrációs tábor SS tisztje, egyben orvosa, Josef Mengele a háború befejezése után Hollandián, és Olaszországon keresztül Dél-Amerikába, Argentínába szökött, kezdetben orvosként praktizált, majd 1970-től Paraguayba telepedett le, és ott, mint később kiderült, Wolfgang Gerhard néven élt a brazil határ közelében. Ez a személy 1979-ben vízbe fulladt.

A gyanú, hogy az eltemetett személy azonos a néhai Mengelével erősödött és kellő erejű hiteles bizonyíték összegyűjtését követően, a Brazil kormány engedélyt adott az Embu das Artesi sír felnyitására. A sírból vett csontmaradványok vizsgálatára Sir Alec Jeffeyt kérték fel. A “Halál angyalá”-nak hívott Josef Mengele csontmaradványait munkatársnőjével Erika Hagelberggel vizsgálta.

Az akkor még élő Mengele családtagok (felesége, gyermeke) DNS mintáival történő összehasonlítás után, 1990-ben, a kétséget kizáró azonosítás megtörtént. PCR-STR rendszereket (di, és tetranukleotid rendszerek) alkalmazásával, 99,9 %-os bizonyossággal mondták ki az azonosságot [143].

Ez a tény végérvényesen a PCR-STR technológia jogi és társadalmi elfogadottságát eredményezte a világon. Érdekes fejlemény, hogy bár a bizonyítékok alapján a háborús bűnösök felkutatását végző Berlini Simon Wiesenthal Központ a Mengele utáni kutatást befejezettnek tekintette, a hozzátartozók nevezett csontmaradványaira nem tartottak igényt. Azok temetetlenül a Sao Paolói Igazságügyi Orvostani Intézetben vannak elhelyezve.

II.2.2. Robert W. McKee amerikai katona halála 1944. december 17-én: a magyar kapcsolat

1943 végétől a Balkánon, Európa déli részén, illetve a Kelet- és Közép-Európában fekvő hadműveleti célokat az Egyesült Államok Szárazföldi Haderőinek 15. Légi Hadserege támadta.

Dél-olaszországi légi bázisokról több alkalommal esetben magyar célpontok ellen indultak a gépek. A bombázógépek fedélzetén fiatal repülők ezrei repültek mélyen az ellenséges terület fölé nap, mint nap [144a].

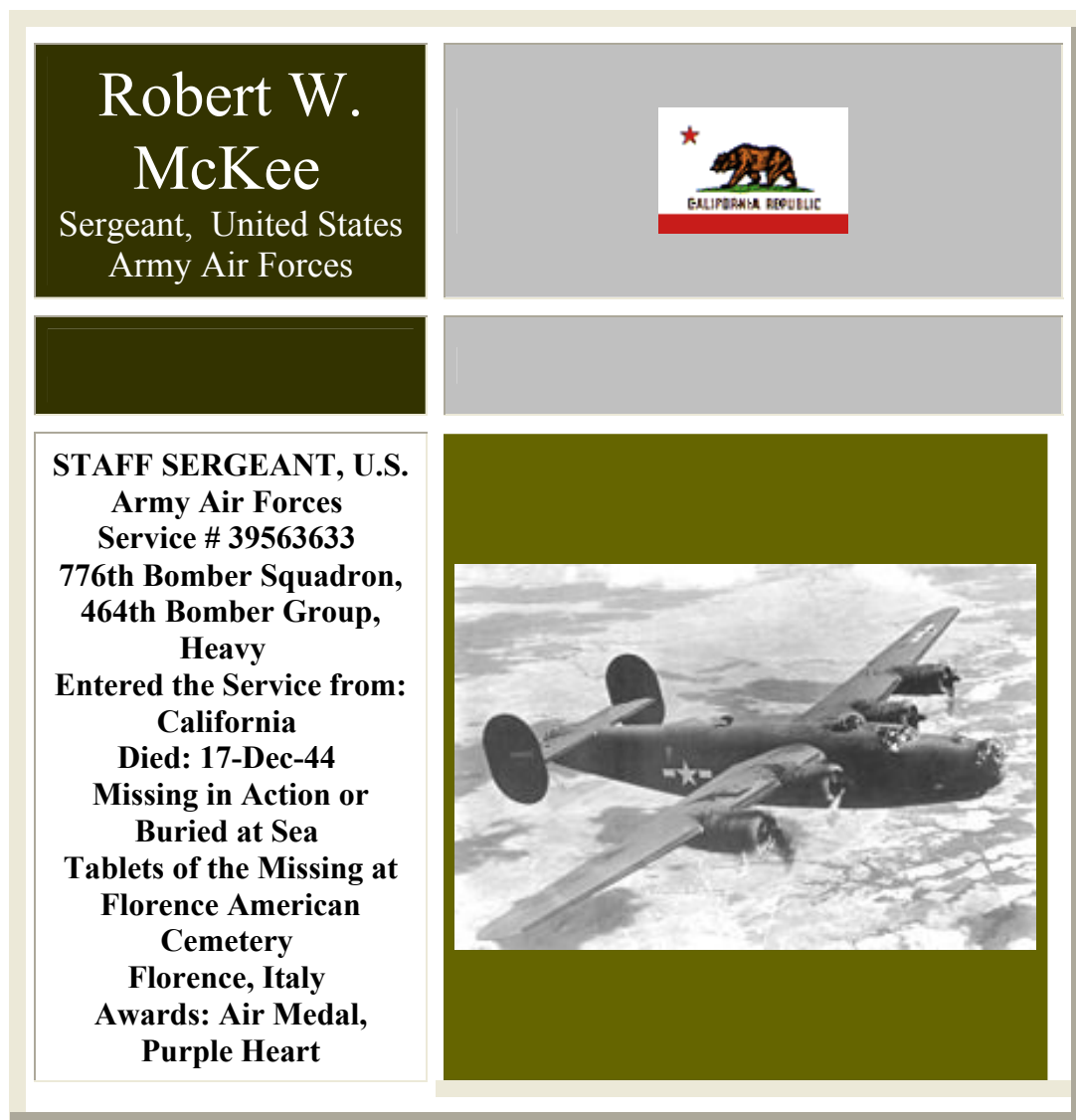
1944. december 17-én egy B-24 “Liberator” fedélzetén, 10 társával együtt teljesített szolgálatot Robert W. McKee törzsőrmester, aki az olaszországi Pantanellából szállt fel, hogy a németországi Blechhammert bombázza (19. ábra).

A gépet Magyarország felett lelőtték, 9 fő a legénységből ejtőernyővel földet ért és hadifogságba került. McKee valamint egy társa lezuhant és eltűnt.

A 2000-es években Jánkfalvi Zoltán, amatőr roncskutató, az Amerikai Nemzeti Levéltár által őrzött, úgy nevezett veszteségi kartonok²⁶ közül, melyek tartalmazzák az Amerikai Légierő eltűnt gépeivel kapcsolatos dossziékat, kikereste az A.1114-es listát, melyben rögzítik, hogy Robert W. McKee törzsőrmester és Borys Kany hadnagy Böhönye környékén hősi halált haltak [145].

²⁶ Ezen jegyzőkönyvekben rögzítették a gépek fegyver és motorszámait, a legénység adatait, és a fogságból hazatért pilótákkal felvett kihallgatási jegyzőkönyvek eredeti példányait. Az amerikai alaposagra jellemző, hogy több esetben az ügyszóhoz kapcsolódó német hadifogoly-táborokból származó zsákmányolt jelentések, sőt az amerikaiakkal kapcsolatba került magyar személyek iratai is csatolásra kerültek. A listán minden gép egy MACR- számot kapott (Missing Air Crew Report =Jelentés Eltűnt Repülőgép Személyzetéről), mely alapján a kutatók megrendelhetik egy adott gép jegyzőkönyveinek mikrofilm másolatait [144b].

1991-ben a Német Szövetségi Köztársaság Katonasírokat Felügyelő Tanácsa, a magyarországi sírgondozás folyamata kapcsán, a felsősegsdi temetőben (9 km-re délre Böhönyétől), a német áldozatok mellett, a sírok kihantolásakor egy amerikai katona szinte teljes csontvázát megtalálta, mellette amerikai fém pénz, egy iránytű, fésű, légifegyver-alkatrész, katonai zubbony-szövetdarab is feltalálható volt.

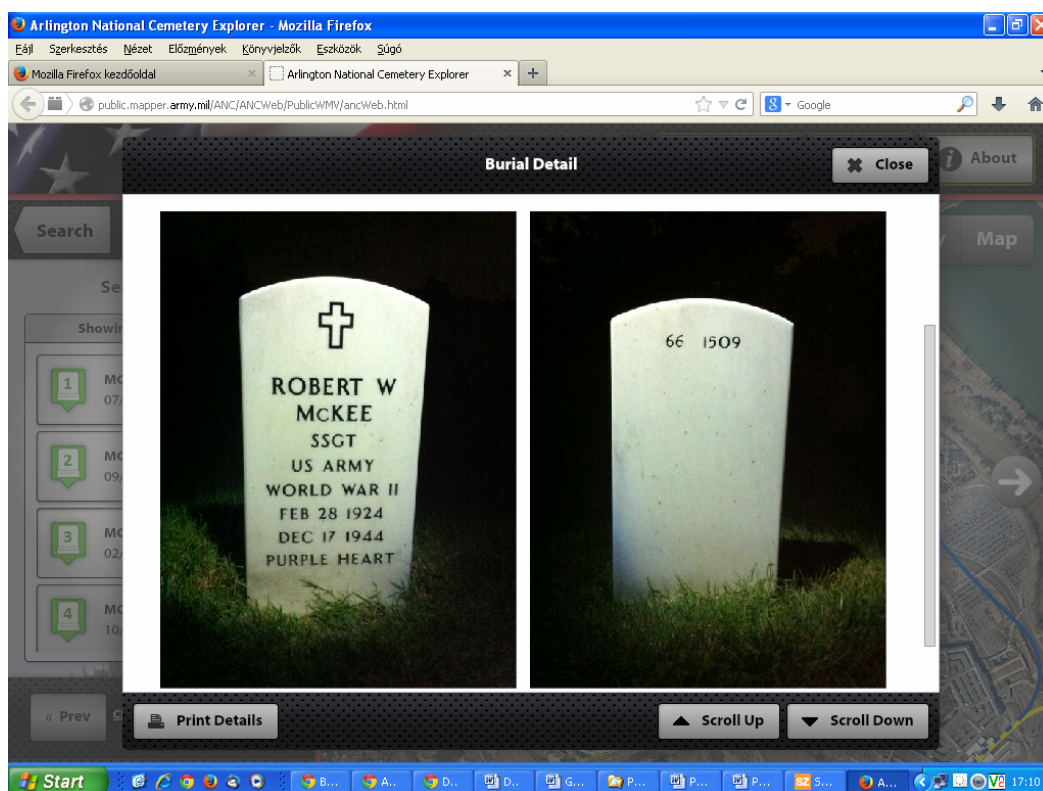


19. ábra: Robert W. McKee nyilvántartási lapja az Arlingtoni Temetőben 2005-ig (balra) és egy B-24 Liberator bombázó (jobbra)

(<http://www.arlingtoncemetery.mil/> és http://hu.wikipedia.org/wiki/Port%C3%A1l:Hadtudom%C3%A1ny/Katonai_rep%C3%BCI%C3%A9s_alport%C3%A1l (2014.02.17.))

A maradványokat, 1992-ben, Hawaira küldték, ahol 2003-ig azonosítatlanul feküdtek a JPAC²⁷ Central Identification Lab at Hickam Air Force Base in Hawaii Központjában.

2003 májusában, Mohos Nándor magyar történész egy listát küldött meg a laboratóriumnak, a Magyarország területe felett lelőtt amerikai katonákról. Ugyanekkor, Dennis Friedbauer, a Parancsnokság képviselője náci archívumban talált olyan adatokra, melyek szerint McKee-t, Böhönye község magasságában lötték le biztosan.



20. ábra: Robert W. McKee fejfa felirata az Arlingtoni Katonai Temetőben
<http://public.mapper.army.mil/ANC/ANCWeb/PublicWMV/ancWeb.html> (2014.02.17.)

²⁷JPAC, pontosabban Joint POW/MIA Accounting Command=Joint Prisoners of War, Missing in Action Accounting Command: Az USA eddig viselt háborúiban hadifogságba esett és bevetésben eltűnt katonáinak felkutatására és azonosítására létrehozott Parancsnoksága az USA Hadügyminisztériumának, melynek Központi Azonosító Laboratóriuma (Central Identification Lab) a legmodernebb DNS vizsgáló eljárásokat alkalmazza. Székhelye: Joint Base Pearl Harbor-Hickam, Hawaii.

A hatóság vérmintát szerzett be nevezett unokahúgától, és teljes azonosságot sikerült igazolni a csontmaradványból és a vérmintából vett mtDNS elemzésével.

2004. december 1-én a katonaság a pozitív azonosítás után lezárta McKee aktáját [146], azaz egy újabb személynél teljesült a Parancsnokság küldetése “Until they are home”²⁸. Robert W. McKee végső, katonai tiszteletadás melletti temetésére 2005. április 12-én került sor az Arlingtoni Temetőben (20. ábra).

II.2.3 Nemzeti és Katonai DNS adatbázisok.

A DNS vizsgálóeljárások technikai és technológiai folyamatainak standardizálása, és a világszerte elvégzett populációgenetikai összehasonlító vizsgálatok [147] a '90-es évek közepére, a fejlesztésben élenjáró országokban megteremtették a lehetőséget nemzeti STR alapú DNS adatbázisok felállítására. Az elsők között Angliában, Wales-szel közösen és Új Zélandon 1995-ben, majd az USA-ban és Európa több államában (Németország, Franciaország, Hollandia, Ausztria) 1998-ban építették ki az adatbázisok hátterét.

2007-től jogszabályok által meghatározott keretek között a legtöbb EU tagállamban – Málta, Portugália, Lengyelország, Spanyolország, Olaszország, Görögország és Írország kivételével – működik ilyen adatbázis [148], és 2005-től az EU tagállamai a Prümi Konvenció alapján egymás között is megoszthatják a DNS adatbázisok tartalmát vitatott bevándorlási esetekben, terrorcselekményekkel összefüggésben vagy kriminalisztikai esetekben [149]. Alapvetően tehát bűncselekmények elkövetőinek azonosítása céljából hozták létre ezeket a világban nemzetországok szintjén.

A kutatási módszerek, és ezek érzékenységeinek fejlődése a 2000-es évek elejétől egyéb DNS alapú adatbázisok felépítésére is megteremtették a tudományos lehetőséget. Ezek közül a mitokondriális DNS (mtDNS) ún. hipervariábilis régióinak szekvenciapolimorfizmusán alapuló-, illetve a humán Y kromoszómán található STR és az ún. single nucleotid polimorfizmusok (SNP-k) vizsgálatán alapuló rendszerek

²⁸ “Until they are home”- Joint POW/MIA Accounting Command mottója: szószerint: „...amíg haza nem érnek” szabadabban fordítva : „, a végső megnyugvásig” (a szerző)

bizonyultak a legalkalmasabb módszereknek. Mind az mtDNS sokszínűségén alapuló rendszer (ld.:a fejezet további részében részleteiben), mind az Y kromoszóma polimorfizmusok mára részét képezik nemzeti és/vagy nemzetközi adatbázisoknak.²⁹

Az USA-ban, egyedülállóan a világon, civil DNS adatbankon felül a hivatásos katonai szolgálatba lépő vagy onnan leszerelő személyek DNS profiljának tárolására önálló Katonai DNS adatbázist építettek (Department of Defense, DNA Registry, Dover, Delaware), továbbá ugyanitt – 2001. szeptember 11-e után – terrorizmussal összefüggő cselekmények helyszínéről és terrorista gyanús személyektől megőrzött biológiai mintákból DNS profilt alkotnak, mely önálló adatbázisba kerül (JFAADD: ls. később). Az FBI ezen túlmenően eltűnt személyek, vagy nem azonosított személyek későbbi azonosíthatóságára (FBI: National Missing Person DNA Database: ls. később) külön adatbázist is létrehozott. Az USA DNS adatbázisainak elemzésén mutatom be a különböző szintű szabályozásokat.

II.2.3.1. Az USA civil DNS adatbázisa és szintjei: CODIS és mtDNS adatbázis, és a National Missing Person DNA Database (NMPDD)

II.2.3.1.1. CODIS

Az USA 1994-ben elfogadta a DNA Identification Act of 1994 (42 U.S.C. 14132) törvényét, melyben az FBI-t felhatalmazták a nemzeti DNS adatbázis felépítésével. 1998-ig tartó 4 éves munka után kialakult az ún. CODIS (Combined DNA Index System) rendszer [150].

A CODIS nem csak DNS profilraktár, hanem egy olyan egységes technológia (a mintavételtől az adatszolgáltatásig), melynek standardizálásával elérhető volt, az egyes tagállamok gyakorlatában létező DNS adattárolás nemzeti egységesítése. Hatására a városi laborokban, rendőrségi laborokban keletkező (LDIS: Local DNA Index System) DNS adatok, az állami vezető DNS laborokig jutnak (SDIS: State

²⁹ Az Y kromoszóma STR markereinek haplotípus referencia adatbázisa a Berlini Orvostudományi Egyetem (Charite), Igazságügyi Orvostani Intézete kutatóinak (Sascha Willuweit és Lutz Roewer) felügyelete alatt valósult meg 2000-től, mely mára a legnagyobb Y-STR adatbázis gyűjtemény a világon. Az ún. Y Chromosome Haplotype Reference Database (YHRD) adatbázis részletei a <http://www.yhrd.org/> honlapon olvashatók (2014.06.01)

DNA Index System), majd innen a nemzeti egységes adatbázisba melyet a CODIS számítógépes hálózata üzemeltet (NDIS: National DNA Index System). A rendszer 13 STR lókuszt integrál (CSF1PO, FGA, THO1, TPOX, VWA, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11) és a „nem” meghatározó Amelogenin rendszert is tartalmazza. Bármely szinten is keletkezik DNS profil (rendőrhatóság, katonaság, egyes tagállamok nemzeti DNS laborjai) mindegyik profiladatot kötelezően a CODIS rendszerben tárolják.

II.2.3.1.2. mtDNS adatbázis

Ugyancsak az FBI tartja fenn az USA mitokondriális DNS adatbázisát (Scientific Working Group on DNA Analysis Methods (SWGDM) mtDNA database). Az adatbázisban ezidáig standardizált formában már tízezret meghaladó populációspecifikus mtDNS szekvenciát őriznek [151].

II.2.3.1.3. National Missing Person DNA Database (NMPDD) adatbázis

Az FBI II. számú DNS Analizáló egysége, 2001. május 4-én kezdte meg célzottan az adatgyűjtést és csoportosítást, felhasználva a CODIS rendszerét, olyan személyekre vonatkozóan, akik személyazonossága a megelőző hivatalos vizsgálatokkal nem nyert igazolást, vagy akiket eltűntként tartanak nyilván.

Ezen személyek családtagjai is mintát adnak a NMPDD-be, de ide kerülnek a nem katonai jellegű események, és nem terrorcselekmények során feltalált emberi szervrészletekből származó biológiai minták is. Mindezen mintákból STR és mtDNS profil is készül.

II.2.3.2. Az USA katonai DNS adatbázisa

Az Amerikai Védelmi Minisztérium 1993-ban (DoDD 5154.24 and DoDI 5154.30 számú utasítás és ajánlás figyelembevételével) megalapította (a világon először) és felügyeli a Katonai DNS adatbázisokat. Ez a rendszer két fő részből áll. Az operatív feladatokat, a DNS vizsgálatokat az Armed Forces DNA Identification Laboratory, azaz az AFDIL végzi. A DNS minták standard körülmények közötti

tárolását pedig az AFRSSIR (Armed Forces Repository of Specimen Samples for the Identification of Remains) biztosítja.

Jelenleg több mint 5.000,000 mintát tárolnak fizikailag is a Nemzetvédelmi Minisztérium DNS repozitóriumában (Department of Defense, DNA Registry, Dover, Delaware) [152]. A Katonai DNS adatbázis-kezelésben két egyedi jelleg is látható.

A világon szinte egyedülálló módon a terrorizmus elleni harc jegyében – az FBI-al együtt – egy speciális DNS adatbázist építenek, mely a Szövetségi Hivatalok Egyesített Terrorizmusellenes DNS adatbázisa, a JFAADD (Joint Federal Agencies Antiterrorism DNA Database) [153]. Ez összegyűjti azon személyek DNS profilját, akik vélhetően vagy bizonyítottan terrorista merényletet követtek el, vagy ilyen merényletek elkövetésére potenciálisan gyanúsak minősülnek.

Ez az adatbázis ezért számos forrásból épül, így része többek között ennek:

- eszközökön talált biológiai minták elemzése: Az USA iraki és afganisztáni szerepvállalása során a katonák ellen számos, házilag készített robbanóeszközzel elkövetett merénylet történt (IED: improvised explosive device), mely esetek száma fokozódott. Válaszként 2003-tól az FBI-on belül felállították, a „Terrorista merényletekben használt robbanószerkezetek vizsgálati központját” (Terrorist Explosive Device Analytical Center /TEDAC/).
- az öngyilkos merényletek megmaradt emberi szövetmintái
- szökésben lévők és terrorcselekmény utáni büntetésből szabadulók DNS profilja
- titkos katonai akciókban elhunyt személyek maradványainak vizsgálata a kimentésük után
- titkos bevetések, titkosszolgálati operatív feladatok során célszemélyektől gyűjtött biológiai minták elemzése

Szintén unikális, hogy a repositórium, elkülönült szekcióban, önálló mitochondriális DNS adatbázist is fenntart, mely teljeskörűen ellátja az élőszemélyek (katonai szolgálatba lévő hivatásos állomány minden tagjának kötelező a mintaadás [67b]) mintáinak, és a katonaáldozatok bomlott, degradált, részben megőrződött, de személyhez köthető biológiai maradványainak elemzését is.

II.2.3.3. Magyarország DNS adatbázisa.

Magyarországon először az 1999. évi LXXXV. törvény „A bűnügyi nyilvántartásról és a hatósági erkölcsi bizonyítványról” majd a 2009. évi XLVII. Törvény “A bűnügyi nyilvántartási rendszerről, az Európai Unió tagállamainak bíróságai által magyar állampolgárokkal szemben hozott ítéletek nyilvántartásáról, valamint a bűnügyi és rendészeti biometrikus adatok nyilvántartásáról” 55.§-66.§-a rendelkezik a kriminalisztikai célú nemzeti adatbázis létrehozásáról és működtetéséről.

A rendszer 5 éves előkészítés után 2004-től kezdte meg működését. A Belügyminisztérium Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézetében a Genetikai Osztály DNS Adatbázis és Nyilvántartó Laboratóriuma felelős a biológiai minták tárolásáért és az adatszolgáltatásért.

A DNS profilmeghatározást, 2013. január 01-től az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek, Budapesti Orvosszakértő Intézetének DNS Laborja látja el anonimizált formában, *A szakértői nyilvántartó szerv, valamint a büntetőeljárás alá vont és az elítélt személy DNS-profiljának meghatározásában közreműködő szerv kijelöléséről* szóló 401/2012. (XII. 28.) Korm. rendeletben nevesített közreműködő szervként.

A digitalizált információk titokgazdája a törvény értelmében továbbra is a Belügyminisztérium. A magyar DNS adatbázis az alábbi lokuszokat vizsgálja D10S1248, vWA, D16S539, D2S1338, D8S1179, D21S11, D18S51, D22S1045,

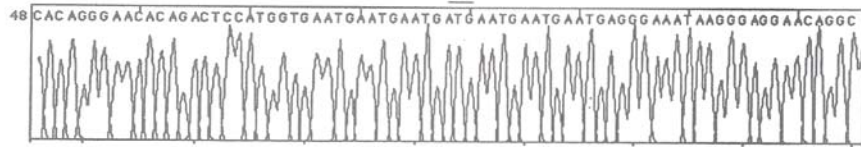
D19S433, TH01, FGA, D2S441, D3S1358, D1S1656, D12S391 és Amelogenin³⁰ amely az öt új ESS (European Standard Set) lokuszt is tartalmazza (19/2010. (IV. 30.) IRM rendelet).

A magyar nemzeti DNS adatbázis felállításának megkezdését több éves kutatómunka, és a gyakorlati alkalmazások készségszintű elsajátítása előzte meg. Ezen megelőző folyamatok során magyar populációgenetikai és szubpopulációs genetikai vizsgálatok történtek, mely a ma is aktív, humán DNS vizsgálatot végző intézményrendszerek kutatóinak úttörőmunkája révén valósult meg.

A DNS öröklődő tulajdonságainak magyarországi vizsgálatait Dr. Lontainé Dr. Santora Zsófia vezetésével a Belügyminisztérium, Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézetében kezdték meg. Az orvostudományi egyetemek kutatói is az elsők között voltak, akik STR rendszereken alapuló populációgenetikai eredményeket közöltek. Szegeden, mai nevén Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Igazságügyi Orvostani Intézetben Varga Tibor és munkatársai: Beer Zsuzsanna, Feketéné Csete Klára [154] a DNS vizsgálatok apasági ügyekben történő alkalmazásában is úttörő munkát végeztek. Lászik András Budapesten, a Semmelweis Egyetem Igazságügyi Orvostani Intézetben végezte kutatásait [155], míg Pécsen, a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Igazságügyi Orvostani Intézetben Harsányi László, majd Bajnóczky István és munkatársai, Kozma Zsolt, Angyal Miklós, Sétáló Judit német és japán társintézetekkel végzett közös munka révén járultak hozzá ezen kezdeti folyamatokhoz [156-159]. Ma a CODIS rendszer részét képező TH01 STR rendszer 6.3 variáns alléljének izolálása, szekvenálása és első közlése is ezen nemzetközi együttműködés eredménye (21. ábra) [160].

³⁰ Személyes közlés Dr. Pamjav Horolmától az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek Budapesti Orvosszakértői Intézet, DNS Laboratóriuma vezetőjétől

Figure 2 The histogram of the tandem repeat region of allele 6.3 obtained after direct sequencing analysis. The lines at the top of the letter bar indicate the fourth repeat motif consisting the A deletion.



21. ábra: az SQ-5500-S DNA Sequencer (Hitachi Electronics Engineering, Tokyo, Japan) által készített hisztogramrészlet egy magyar személy DNS mintájának, a TH01 STR lokusz tandem ismétlődő régiójából. Jól látható, hogy a 7x-es ismétlődő AATG motívum 4. ismétlődésében A (adenin) deléció következett be (ATG). Az allél a *6.3 allélvariáns* nevet kapta. Az eredeti közlemény [160] 2. ábrája (a szerző munkája).

A Belügyminisztérium Bűnügyi Szakértői és Kutató Intézete kutatói csoportja (Pádár Zsolt, Füredi Sándor, Woller János majd Egyed Balázs és munkatársaik) nemzetközileg is magasra értékelt populációgenetikai összehasonlító közleményeik és eredményeik hazai és nemzetközi elfogadása után megkapták a lehetőséget a Magyar Nemzeti DNS adatbázis felépítésére, szabályainak kidolgozására és a bevezetésére [156b,159b,161].

Az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek, Budapesti Igazságügyi Orvostani Intézete, Genetikai Laboratóriuma, Pamjav Horolma, Zalán Andrea és Völgyi Antónia munkássága révén, az igazságügyi apasági-, az igazságügyi antropológiai-, humán evolúciós-, migrációs-, őstörténeti és családgyesítési célú DNS vizsgálatok elvégezhetőségének alapjait teremtette meg, majd az intézet e kutatási területek nemzetközileg is elismert központjává vált [162-165].

II.3. Következtetések

A DNS alapú vizsgálóeljárások a felfedezésük óta eltelt, 1985 óta íródó, tudományos lépték szerint rövid történelmi időszak ellenére, meghatározó részévé váltak a mindennapi humán genetikai személyazonosításnak. Az emberi populációkban a rendkívüli genetikai sokszínűséget hordozó szekvenciákat a kutatások feltárták, a leghatékonyabb vizsgálóeljárások is kifejlesztésre kerültek.

Mindezek után megkezdődött azon adatbázisok felépítése, melyek megbízható civil alkalmazásokra is lehetőséget adtak. A jelen fejezetben felvázoltam azokat a folyamatokat, melyek a mai katonai alkalmazások alapjait is jelentik.

Az itt felsoroltakon túl a mindennapi hírek, nap mint nap, tartalmaznak részleteket arról, milyen körben vált abszolút bizonyítékká a humán genom sokszínűségének vizsgálata a katonai személyazonosítás során. Az utolsó, a bolsevikok által 1918-ban kivégzett orosz cár, II. Miklós (és családja) – aki az I. Világháborúban, 1915. augusztus 21-én a harcoló orosz csapatok élére főparancsnokként állt – személyazonosságát csontmaradványainak DNS alapú vizsgálataival igazolták 1991 és 2007 között [166]. A balkáni háború tömegsírba temetett áldozatainak személyazonosítása [167], de Oszama-Bin Laden halála után személyazonosságának [168] kétséget kizáró azonosítása is katonai DNS technológiával történt.

A magyar kutatók a kezdetektől részt vettek a DNS polimorfizmusok hazai vizsgálhatóságának kialakításában, referencia adatbázisok felépítésében és mára nemzetközileg is elismert műhelyek alakultak ki. A 2004 óta működő magyar kriminalisztikai DNS adatbázis mellett az igazságügyi apasági-, az igazságügyi antropológiai-, humán evolúciós-, migrációs-, őstörténeti és családgyesítési célú DNS vizsgálatok is világszínvonalon elvégezhetők a nagyívű fejlődés eredményeképp.

Magyarország a Robert W. McKee esettel kapcsolatosan részesévé vált a prediktív katonai genetikai alkalmazásoknak.

III. FEJEZET: EMBERI KÜLSŐ TULAJDONSÁGOK ALAPJÁN TÖRTÉNŐ SZEMÉLYAZONOSÍTÁS:

III.1. Bevezetés

A XXI. század molekuláris biológiai forradalma és az informatika fejlődése lehetővé tette emberi biológiai minták genetikai vizsgálata alapján a mintaadó személy bizonyos külső, úgy nevezett fenotípusjegyeinek predikcióját, meghatározását. Ennek az az alapja, hogy egyes szekvencia sokszínűségek (polimorfizmusok) kapcsolatosan öröklődnek a fenotípust meghatározó génekkel. E polimorfizmusok és fenotípusok statisztikai kiértékelése után lehetséges az adott jelleg előrebecslése és a tévedés valószínűségének meghatározása [169].

III.2. DNS tulajdonságok alapján vizsgálható külső emberi tulajdonságok

III.2.1. Az életkor

Annak lehetősége, hogy egy adott biológiai mintából meg lehessen állapítani, vagy jó közelítéssel becsülni a nyomhagyó személy életkorát, már régóta foglalkoztatja a tudományt. Számos próbálkozás után részben genetikai, részben biokémiai megközelítések váltak ismertté.

Genetikai lehetőségként a mitokondriális DNS delécióinak felszaporodása, illetve az emberi kromoszómák végein elhelyezkedő, úgy nevezett telomer régiók, életkorral arányosnak talált, rövidülése kecsegtetett gyakorlati alkalmazási lehetőséggel. Biokémiai úton az L és D aszparaginsav-izomerek viszonyában, a szintén az életkorral arányos, a D izomer irányába való eltolódás, jó megközelítéssel alkalmazható. Ezen módszerek azonban jelentős technikai beruházást igényelnek, és becsléspontosságuk alacsony [170].

2010-ben, D. Zubakov és munkacsoportja a T limfociták érésekor megfigyelhető sejt-receptor gének újrendeződési folyamatában találta meg azt a vizsgálati lehetőséget, mely az emberi külső jegyek becslései közül az ezidáig

legrobosztusabb eredményhez vezetett. Módszerével generációs életkorbecslés érhető el, minden olyan biológiai mintából, mely vért tartalmaz (a vizsgált és validált életkorcsoportok: 0-20 év, 20-40 év, 40-60 év, 60- év feletti).

A módszer alaplényege, hogy a csecsemőmirigyben, az életünk során a szervezetünkbe kerülő idegen ágensekkel szembeni speciális védekezés kialakítása céljából a T limfociták egyfajta érési folyamaton mennek át, melynek során egyedi specifikus T sejtfelszíni receptorok alakulnak ki. Az ezt kódoló génszakaszokon kívüli, köztes DNS részek (intronok) viszont elpusztulnak, és felcsavarodva cirkulárisává válnak (tudományos nevük: signal joint TCR excision circles = sjTREc). A csecsemőmirigyünk, életünk során elsorvad, ezzel együtt az sjTREc szint is arányosan lecsökken. A kidolgozott sjTREc analízáló módszerrel 88-97 % közötti, életkoresoportha vonatkozó predikciós pontosságot értek el [171].

III.2.2. A hajszín

2011 áprilisában W. Branicki és munkacsoportja közölte az emberi hajszín becslésének prediktív modelljét [172a]. Munkájukban az eddigi tudományos közleményeket áttekintve összefoglalták azokat a géneket, melyekben bekövetkező módosulások, leginkább egyetlen bázispárnyi mutációk (SNPk), felelősek az emberi hajszín variabilitásáért.

A modellépítés során 385 személy hajvizsgálatára került sor. Hét kategóriába sorolták az emberi hajszínt (szőke, sötétszőke, barna, szőkésvörös, vörösbarna, vörös és fekete). Tizenkettő, korábbi tanulmányokban az emberi hajszín öröklődésében bizonyított szerepet játszó gén (tudományos regiszter szerint: *SLC45A2*, *IRF4*, *EXOC2*, *TYRP1*, *TPCN2*, *TYR*, *KITLG*, *SLC24A4*, *OCA2*, *HERC2*, *MC1R*, *ASIP*) 45 SNP lokuszát elemezve, multinomiális regresszív analízissal 73-94 % közötti becslési pontosságot értek el csoportonként. Legerősebb a vörös, leggyengébb a sötétszőke hajszín modellbecslése volt.

III.2.3. Az emberi szivárványhártya (írisz) színe

2009-ben, Liu és munkatársai [173], 3804 személy szemszínének meghatározása után 24, az írisz színének meghatározásában a korábbi kutatások, tanulmányok alapján bizonyított szerepet játszó SNP lokuszt vizsgált, melyek 8 génen helyezkednek el.

Az adatok multinomiális logisztikus regressziós analízise segítségével szemszín különbözőségeen alapuló fenotípus-kategóriákat hoztak létre, melyek jellemző α és β paramétereit kiszámolták és ennek segítségével a hat leginformatívabbnak bizonyult SNP lokuszt, mely hat génen helyezkedik el, elkülönítették.

Ezen hat lokusz elemzése után S. Walsh és munkatársai 2010-ben egy programot hoztak létre, amelyben 6 SNP marker genotípusainak kódolt beírása után egy lépésben meghatározható egy személy íriszének valószínűsített színe. A modell *kék, barna és intermedier szemszínre vonatkoztatva 91%-os, 93%-os és 73%-os* pontosságú becslést tesz lehetővé. A modell forenzikus célra történő validálása is megtörtént, és az IrisPlex[®] kit kifejlesztésével kereskedelmi forgalmazása is elindult [174,175].

Az értekezés további részében, a fentebbiek közül az írisz sokszínűségével és a személyazonosításban betöltött szerepével foglalkozom.

III.3. Az írisz polimorfizmusa

III.3.1 Az írisz szerepe a biometrikus személyazonosításban

III.3.1.1 Bevezetés

Az emberi szem csodálatos – látható és szerkezetében rejlő – bonyolultsága vagy másképp fogalmazva rendezett összetettsége, már az elmúlt évszázadokban számos teológus, művész, természettudományos elme, tudós, vagy a metafizikai világban hívő gondolkodására hatott. A klasszikus gondolat „*a szem a lélek tükré.*”, már az Új Testamentum bibliafordításaiban is megjelenik [176 és App.02]. William Paley (1743-1805) teológus a XIX. század kezdetén kiadott alapművében [177] a szemet az

emberi látáshoz szükséges, megmagyarázhatatlanul összetett olyan „eszköznek” nevezte, mely önmagában bizonyítja egy „Alkotó”, nézete szerint, a teremtő Isten létezését. Charles Darwin alapműve is tartalmaz bizonyos önkritikai elemet evolúcióelméletének megbízhatóságával kapcsolatban, melyben az emberi szem bonyolultsága miatt, annak természetes szelekcióval történő fejlődésében kételkedik [178].

A XIX. és XX. századi orvostudomány a szem anatómiájának leíró, és működésének lényegét rögzítő funkcionális vizsgálatait elvégezte. A szem egyes alkotóelemeinek egyedisége, egyben a sokszínűsége pedig megteremtette a lehetőséget önálló biometrikus technikák kifejlesztésére.

A szem ideghártyájának (retina) érszerkezete, és rétegtrendje, a szemideg szemfenéki kezdeti szakaszának egyedi felépítése a mai legmodernebb technikákkal (OCT: optical coherence tomography) automatizált retina, illetve szemfenék (fundus) vizsgálat alapján történő egyedi személyazonosítást tesz lehetővé [179,180]. Hasonlóan a szem szivárványhártya (írisz) szerkezetében rejlő egyediség is mindennapjainkban, biometrikus azonosítóként történő alkalmazásokhoz vezetett (IrisCode) [181,182a].

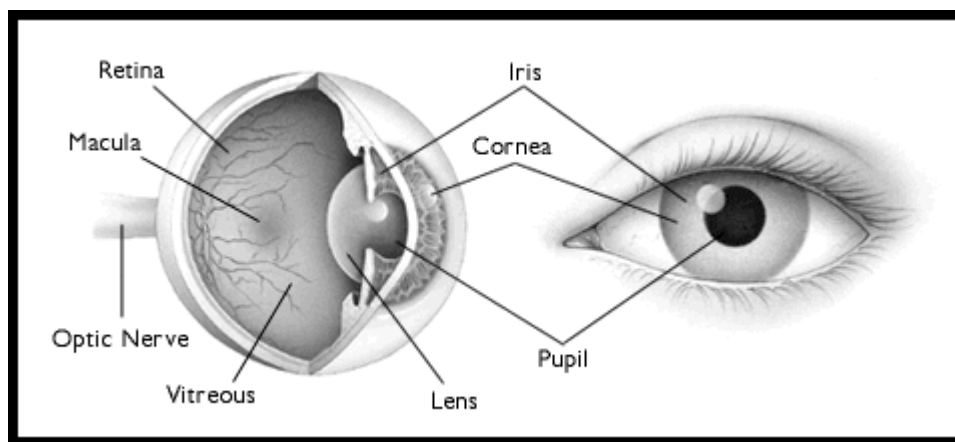
A HGP befejeződésével, a XXI. század első évtizedében a genetikai és biotechnológiai alap és alkalmazott kutatások során – az emberi genom feltérképezésének birtokában – az emberi külsőjegyek, az emberi tulajdonságok genetikai öröklődésének törvényszerűségeit is vizsgálták. Mindez a genetikai alapú személyazonosítás új területét is megnyitotta. (Ezt a kutatási irányt DNS alapú fenotipizálásnak hívják.) Az elemzések első hullámába az emberi szemszín öröklődésében szerepet játszó génlokuszok elemzései is bekerültek [183].

E DNS alapú fenotipizáláson alapuló kutatások végső célja, hogy referencia adatbázisok, majd prediktív modellek felállításával lehetővé váljon bármely ismeretlen eredetű biológiai mintából kinyert genetikai eredményhez vagy mintázathoz a nyomhagyó külső humán tulajdonságainak megbízható hozzárendelése (pl: a nyomhagyó barna hajú, kék szemű, sötétbarna bőrű, 20-40 év közötti kopasz férfi).

III.3.1.2. Az írisz szerkezeti felépítése: színek és mintázatok

Az emberi szem szivárványhártyájának fejlődése a terhesség 3. hónapjában kezdődik, részben az úgy nevezett neuroektodermális eredetű szemtelepből, részben a mezodermából. A szem színének kialakulása, azaz a szivárványhártya pigmentálódásának folyamata egy kettős köbhámrétegben, az úgy nevezett írisz pigment epitélben (IPE) még az első életév végéig folytatódik. A kifejlődött írisz (a szemlencsével együtt) az emberi szemgolyót két zárt csarnokra osztja: (1) az elülső szemcsarnokra: mely a szaruhártya és a szivárványhártya közötti tér, (2) a hátsó szemcsarnokra: mely a szivárványhártya és a szemlencse között alakul ki. (22. ábra).

Az írisz az ideghártyára irányuló fénysugarak erősségének szabályozásában vesz részt. Az IPE igen magas pigment tartalma, és a szembogár sajátos egyedi tulajdonsága, hogy az szűkülni és tágulni képes az íriszt tágító és szűkítő izomcsoportok működése által szabályozottan, megakadályozza, hogy a szembe eső fény közvetlenül az ideghártyára jusson. Az írisz alapszerkezete rendkívül bonyolult.



22. ábra: az emberi szem szerkezete
(Forrás: <http://web.princeton.edu/sites/ehs/laserguide/index.htm>
(megnyitva, letöltve 2012.06.16-án)³¹

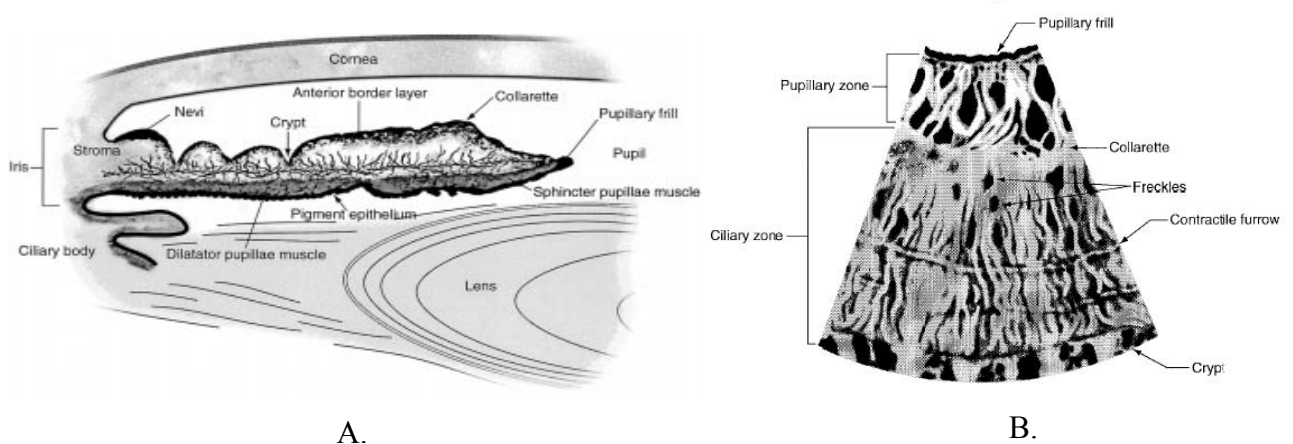
A 23. ábra a szivárványhártya homloksíkú és nyílrányú metszetét ábrázolja. A homloksíkú metszeten jól látható a szivárványhártya két, egymással koncentrikus

³¹ (optic nerve: látóideg, pupil:szembogár, iris:szivárványhártya, lens:szemlencse, vitreous:üvegtest, cornea:szaruhártya, retina:ideghártya, macula:sárgafolt)

területének elkülönülése, mely a szembogár közeli (pupilláris) zónából és sugártesti zónából áll.

Előbbi a pupilla szegély (fekete színű keskeny szegély, mely az egyetlen, előrekanyarodó, látható része az írisz hátsó – szembetekintéskor egyébként nem látható – felszínét borító IPE-nek) és a kollázs (a legszélesebb része az írisznek) közötti területet jelenti. A sugártesti zóna a kollázs és a sugártest között húzódik, szélesebb belső része részben egymást keresztező sugárirányú és koncentrikus medrecskéből áll (melyeket a pupillatágító és szűkítő izmok rostjai alakítanak ki), és részben az úgy nevezett Fuchs féle kripták alkotják [App.03]. Keskenyebb külső része kevesebb számban úgy nevezett perifériás Fuchs-féle kriptákat tartalmaz (mai ismereteink szerint a kripták a csarnokvíz áramlásának szabályozásában játszanak szerepet).

Az emberben a szemszín különbözősége részben az IPE réteg festékanyagának, a melaninnak koncentrációfüggvénye, részben a szivárványhártya testében elhelyezkedő melanin sejtek számától is függ és harmadrészt magának a szivárványhártya testének (stroma) sejt és sejtek közötti alkotóelemei által kialakított állománydenzitás következménye.



23. ábra: az írisz szerkezete. (A) nyílirányú metszet, (B) homloksíkú metszet
(A kép elérhető: <http://math.ipm.ac.ir/scc/vision/iris/Iris-Recognition.htm#db> linken
(letöltve. 2012.06.16-án)

A melanociták pigmenttartalma genetikailag meghatározott.

A szemszín végső, a külső szemlélőkben megjelenő színérzete az ún. Rayleigh és Mie fényszóródás jelensége miatt alakul ki, azaz a szemről visszaverődő és látható szín a beeső fénynek a szivárványhártya teste által okozott végső szóródása után alakít ki érzetet a külső szemlélőben.

A stroma elülső, látható rétege végső szerkezetében, textúrájában is összetett, néhány ismert mintázat a 24. ábrán látható.

III.3.1.3. Az írisz színelemzésének fejlődése

A szemszín-becslő modellek felépítéséhez, a predikcióhoz nélkülözhetetlen a szemszín standardizált módon való kódolása. E kódolási rendszereknek számos történelmi előzménye ismert. Kezdetben közvetlen megtekintéssel vagy manuálisan, előzetesen készített fényképfelvételek elemzésével történt a rendszerezés [184].



24. ábra: az írisz homloksíkú metszetén megjelenő, a szivárványhártya természetes változatait kialakító minták: (nyilakkal jelölve): 1. Fuchs kripták 2. Festékfoltok: melanin tartalmú pigmentfelszaporodás; 3. Wolfflin csomók: kollagénrostok által okozott foltozottság; 4. kontrakciós gyűrűk: a pupillatágító és szűkítő izomrostok átfedési
(A kép az alábbi közlemény 2. ábrájának részét képezi: Sturm, R.A., Larsson, M. (2009) Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res.* 22; 544–562)

E tudományos területen számos magyar vonatkozású tudományos eredmény is született [185-192]. Az első közlemény, francia nyelven, a világhírű magyar statisztikus Kőrösy József tollából, 1877-ben jelent meg. E művében,

színkomplexióra vonatkozó, a budapesti lakosság körében végzett kutatási eredményeit közölte.

Kőrösy 10.000 magyar, német és zsidó nemzetiségű, általános iskolás gyerekeket vizsgált. Munkájából kiderül, hogy a sötét színű írisz mindhárom nemzetiségnél domináns, míg a világos (kék, szürke) színek alacsonyabb számban fordultak elő. Kőrösi megemlíti továbbá, hogy a színkomplexió, így a szemszín is a korról változik, tehát a gyerekek íriszének a vizsgálata nem mutatja ki pontosan a szemszínt, és a vizsgálati alanyok szemszínét felnőtt korukban is meg kell állapítani, amikor már a végleges szemszín kialakul [185].

Malán Mihály egy 1942-ben megjelent közleményében székely magyarokon végzett szem- és hajszín vizsgálatok szerepelnek. A tanulmányban a szerző megjegyzi, hogy akkoriban igen kevés adat állt rendelkezésükre a haj- és a szemszín eloszlásának vonatkozásában, éppen ezért végezték el a Bukovinából hazatért székelyek színkomplexiójának vizsgálatát. Az írisz színének meghatározásához a Martin-Schultz-féle szemszínskálát használta [190].

Ez alapján az 1-2 kategóriába tartozó szín a pigmentszegény (a kék különböző árnyalatai), 3-6-ig terjedő intervallum a gyengén pigmentált (szürke és árnyalatai), 7-11-ig közepesen pigmentált (zöld és zöldes barna színek), illetve 12-16-ig pigmentdús (barna) csoportba tartozik. A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a székely magyarok körében, mind a férfiak, mind a nők tekintetében a leggyakrabban előforduló szemszín a közepesen pigmentált (zöld és zöldes barna színek), míg a legritkábban a pigmentdús (barna) árnyalatok fordultak elő.

Henkey Gyula 2002-ben megjelent összefoglalójában –amely közel 33.000 ember adatait tartalmazza– a Kárpát-medencei magyar és néhány más eredetű népesség embertani jellegeivel foglalkozik, közöttük a szemszínnel is. Megállapítja, hogy a magyaroknál mindkét nemnél sötét (barna), kevert (zöldes árnyalatok), világos (kék és árnyalatai) szemszín az előfordulás sorrendje. Ezen kívül a kutatásból kiderül, hogy a sötét szemszín a jázsági őslakosok kivételével az őslakos magyar népeiségeknél fokozottan fordul elő [192].

A szubjektív megfigyelésen alapuló szemszín elemzések azonban időigényesek voltak, az eredmények a vizsgáló szakemberek képzettsége, tudása, aktuális testi állapotából, képességéből (színdiszkriminációs érzékenység) következő, azaz döntően az emberi szubjektumból adódó bizonytalanság miatt, a mai megkövetelt, bizonyítékokon alapuló – az ismételhetőség és az (utó)ellenőrizhetőség – tudományos kritériumai miatt nem elfogadhatók. Az eredmények alkalmatlanok számítógépes adatbázisok felépítésére is. A kutatások ezért a szemszín-meghatározás automatizálása irányába fordultak.

1998-ban az első automatizált színskálával RGB [App.04] történő rendszerezés leírásra került [193], majd egy automatizált írisz színárnyalat felismerő rendszert közöltek 2001-ben [194], mellyel az írisz időbeli (életkortól függő) árnyalatváltozásait vizsgálták.

Az írisz pigmentáltságának mennyiségi mérésére 2000-ben fejlesztettek ki protokolt az ún. CIELAB [App.05] színmodell alkalmazásával [195].

2003-ban a Wisconsin Egyetemen revideálták az addigi publikált technikákat, és egy automatizált, a fényképezés körülményeitől független módszert, az egyenközű színingertér használatát (CIE 1976 UCS vagy CIE $u'v'$ color space) javasolták technikai beszámolójukban [196,197] az írisz színazonosítására.

Napjainkban egyéb konstans színinger-terek alkalmazása is előtérbe került. Az ún. HSL³² és HSV színterek a digitális képalkotás céljára közel egyidőben a 70-es években kifejlesztett színterek. E színterek használatával mozgó objektumok valós idejű, folyamatos azonosítása vált lehetővé [198]. A HSI³³ színtérben történő írisz színelemzést, mint egy automatizált arcfelismerő program részét 2002-ben [199a] publikálták.

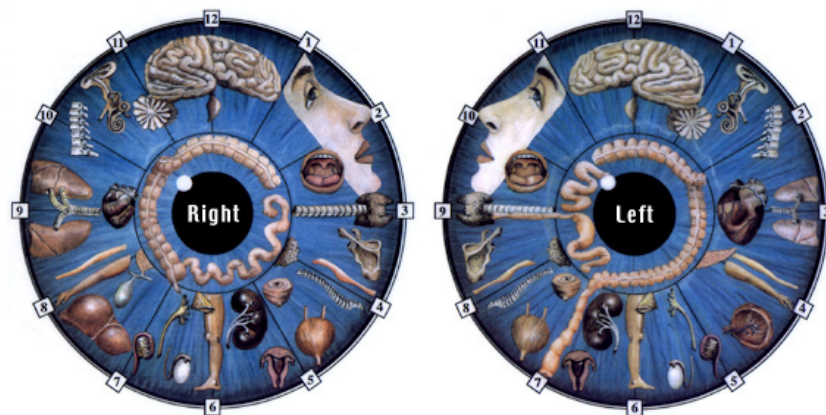
³² a HSL és a

³³ HSI színterek a H: hue= színárnyalat, S:saturation= színtelítettség illetve az L: lightness=fényesség vagy az I intensity=fényerősség szavak angol kezdőbetűiből összeálló mozaikszavak, melyek az ún R/ed/G/reen/B/lue/ alapszínskála színeinek, bizonyos eltérő összefüggéseken alapuló csoportosításait jelentik.

Nem találtam adatot arra, hogy a HSV szintér-rendszert alkalmazták volna az írisz színazonosítására. A jelen értekezés további részében rámutatok arra, hogy a HSV szintér alkalmas digitalizált képfeldolgozásokból olyan erejű informatikai információ kinyerésére, mely alkalmassá teszi a módszert genetikai szemszín-meghatározás prediktív modelljében való felhasználásra.

III.3.1.4. Az íriszdiagnosztika

Az írisz egyediségének azonosításra való felhasználása egy „természettudomány-szerű” és egy valóban tudományos jellegű fejlődési utat nyitott meg napjainkban. A „természettudomány-szerű” út az ún. íriszdiagnosztika³⁴, mely azon – a tradicionális orvostudomány gyakorlóit erősen megosztó – feltevésen alapuló vizsgálóeljárás, hogy az írisz szerkezeti, megjelenési változásai (pigmentáltságának változása adott lokalizációban) az ember egy adott szervrendszerének, vagy adott belső szervének betegségére, toxikus állapotára, fokozott stresszállapotára utalnak, melyek az íriszek precíz szervtérképei alapján feltárhatók (25. ábra).



25. ábra: a belső szervek kivetülése az íriszre
<http://natural-people.com/wp-content/uploads/2011/04/iridology.jpg> (2012.06.10.)

³⁴ Az iridológia felfedezése a XIX. század elejére tehető és Péczely Ignác (1826-1922) magyar orvos nevéhez köthető. Ő készítette az első ábrázolást egyfajta térkép formájában és publikálta is könyvében: „Péczely Ignác: A szivárvány-hártyáról (Iris) Bp., Hunyadi Mátyás Intézet, 1873”, mely ma is alapműnek számít az ezzel foglalkozók körében.

Kétségtelen, hogy a tudományos szakirodalom is ismer olyan orvosi szemészeti gyógyszeres kezeléseket, vagy öregedéssel, néhány betegséggel kapcsolatos írisz színváltozást, melyek tudományos igénnyel bizonyítottak, igazoltak [200,201], de az orvostudomány az íriszdiagnosztikát egészében áltudománynak tartja, mivel állításait igazoló vizsgálatok nem elégítik ki a megbízható tudományos kutatások kritériumait [202,203].

III.3.1.5 A Daugman féle IrisCode[®]

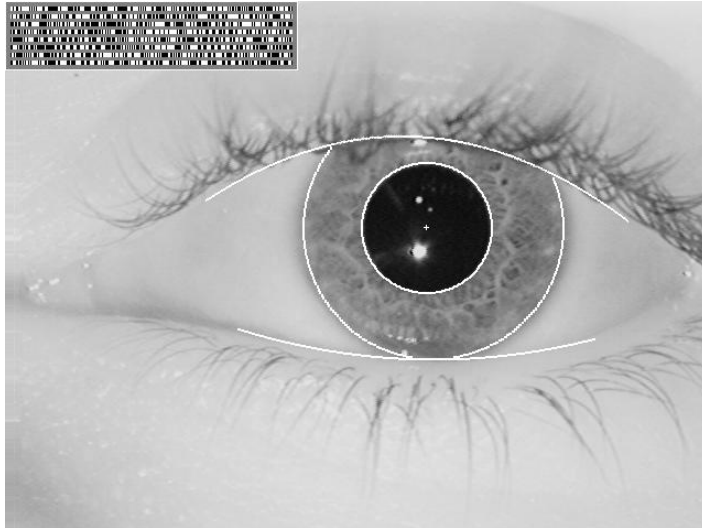
A természettudományos utat a XX-XXI. század folyamatos tudományos-ipari forradalma, elsősorban a genetika és az informatika fejlődése jelölte ki. E kutatások az emberi szem egyes alkotórészeinek, a retinának, de elsősorban az írisznek, ujjlenyomathoz hasonló egyediségét konkrét technikai újításokba adaptálták. Ennek legismertebb eredménye az írisz gyors lefényképezésével és elemzésével megvalósuló személyazonosítás, mely a biztonsági-védelmi célú technológiák (pl.: kompjutervédelem, határ-, katonai objektumbeli-, és repülőtéri beléptető-rendszerek, pénzkidó-automaták) egyik alapfunkciójává vált napjainkban.

A technológia alapja az emberi írisz szerkezeti rajzának Daugman³⁵ szerinti konvertálása biometrikus vonalkóddá (26. ábra) a Gábor³⁶ féle hullámfilterek, a Gábor-transzformáció alkalmazásával [182b,204].

Az első hivatalos alkalmazása e szabadalmaztatott eljárásnak az Egyesült Arab Emírátsokban valósult meg, ahol 2001-től az országba történő belépéskor, a repülőtéri, szárazföldi és kikötői határellenőrzéskor kötelező IrisCode alapú ellenőrzés történik [205].

³⁵ John Daugman fizikus a Department of Computer Vision and Pattern Recognition, Cambridge University professzora, az írisz alapú személyazonosítás alapelvének leírója.

³⁶ Dennis Gabor, született Gábor Dénes (Budapest, 1900.06.05- London, 1979.02.09.) fizikus. 1971-ben a holográfia technológiájának kifejlesztéséért fizikai Nobel-díjban részesült.



26. ábra: az írisz azonosítás alapja az "IrisCode" kinyerése standardizált körülmények között történő fényképfelvétel elkészítése és a Daugman féle képfeldolgozás után. /A bal felső sarokban látható képpont-folyam a 2-D (kétdimenziós) Gábor hullámok demodulációja után kialakult egyedi biometrikus azonosító, mely már összehasonlítható adatbázisokban tárolt mintázatokkal./ <http://www.cl.cam.ac.uk/~jgd1000/csvt.pdf/> (2012.06.15.)

Azóta számos ország legforgalmasabb repülőterein (Kanada /mind a 8 nemzetközi repülőtere/, Egyesült Királyság, Németország /Frankfurt/, Hollandia /Amszterdam/, Japán /Narita/) alkalmazzák ugyanezt a technológiát, de Malaysia és Szingapúr között a motorosok határátlépését is ezzel a technológiával könnyítik meg.

A kereskedelmi alkalmazások is teret nyertek: laptopok, mobiltelefonok belépési kódja helyett (password), stadionok, épületek, repülőterek, katonai objektumok elzárt biztonsági zónájába való belépések engedélyezésére fejlesztettek ki íriszfelismerő automatákat [206].

A fénykép és dokumentum felismerési technológiák és a digitális képalkotó technikák fejlesztési folyamatai az emberi szem szivárványhártyájának vizsgálatán alapuló jelentős számú, egyéb szabadalmi védettségű felfedezésekhez vezettek³⁷.

³⁷ Az USA-ban az 1976 óta nyilvántartott szabadalmi oltalom alatt álló, vagy már benyújtott kérelmek között 46385 eset kapcsolódik a humán szivárványhártyához <http://www.patentstorm.us/search.html?q=iris&s.x=0&s.y=0>, az „iris” kulcsszóval böngészve (2012.06.15.).

Az egyik legfrissebb szabadalmi igény az emberi írisz színének, ismeretlen biológiai minták genetikai vizsgálatán alapuló, megállapíthatóságát tartalmazza [183b].

Napjaink arcfelismerő programjai pedig részben az írisz (színéből és szerkezetéből adódó) egyediségén alapuló technikával teszik lehetővé az egyes arcalkotó részletek felismerését, animálás utáni kivágásait, önálló elemzéseit, vagy éppen a szem pozíciójának meghatározását, és mozgó felvételeken annak folyamatos nyomonkövethetőségét [199b].

III.3.2. Az írisz DNS alapú fenotipizálása: az emberi szemszín-meghatározás info-genetikai prediktív modellje

III.3.2.1 Anyag és módszer

A szemszínmeghatározás prediktív modelljének felállítása összetett folyamatban lehetséges, mely magában foglalja a szemszín genetikai kódolásában szerepet játszó SNP lokuszok vizsgálatát, és az emberi szemszín-meghatározás standardizált számítógépes modelljének felállítását, majd ezen vizsgálatokból kinyert adatbázisok statisztikai kiértékelését, a modellépítést és a visszatesztelést. A projekt folyamatát a 27. ábra mutatja.

III.3.2.1.1. A biológiai mintabiztosítás

2010-2012 között 399 nem rokon magyar állampolgárt vontunk be a mintaadásba és az ezt követő úgy nevezett szemszínbecslő számítógépes makrómodell építésbe.

A mintaadók nagyrészt egyetemi hallgatók voltak (az ELTE, a SOTE, a Műszaki Egyetem és a Pécsi Tudomány Egyetem Általános Orvosi Kara I. évfolyamos hallgatói csoportjainak tagjai) részben az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek dolgozói.

Kutatásetikai alapelveket szemelőtt tartva, a mintavételeket megelőzően, minden résztvevőtől, részletes szóbeli tájékoztatás után, írásbeli beleegyező nyilatkozatot szereztünk be kérdőíves formában.

A kérdőíven színekomplexiójuk saját megítélésére vonatkozó kérdések is szerepeltek, melyet a kérdőív elkülönült részében a mintavételezést végző szakember is – saját megfigyelések alapján – rögzített. Az önkéntes jelentkezőktől ezt követően 2 db szájnyalkahártya törletet vettünk ismert gyártói protokoll szerint eljárva (Whatman's Sterile Omni Swab[®] (Catalog #WB10-0004)).

Az ISZKI BOI DNS laboratóriuma által indított és felügyelt és kutatási tevékenység egyéb engedélyhez nem kötött, mivel igazságügyi, bűnüldözési és bűnmegelőzési célból kezeli a genetikai adatokat. Ennek megfelelően a vizsgálat bár humán mintákat használ, mégsem minősül orvostudományi kutatásnak.

Az adatok tárolása és az eredmények értékelése anonimizált módon történt.

Ennek értelmében az Egészségügyről szóló 1997. évi CLIV törvény, az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló 157. § és 164/A. §-a a fenti vizsgálatra nem vonatkozik [App.06]. Nem szükséges engedély adatvédelmi szempontból a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló a 2008. évi XXI. törvény 2. § (3)-ben foglaltak szerint, „igazságügyi, bűnüldözési és bűnmegelőzési célból történő adatkezelésre”, így a dolgozatban érintett humángenetikai adatok tekintetében sem [App.07].

III.3.2.1.2. A szivárványhártyák fényképezése, és a képfeldolgozás:

Az írisz digitalizált színmeghatározására saját fejlesztésű számítógépes program készült. Ennek működéséhez, bemenő információként először nagy felbontású digitális fényképezőgéppel (Nikon D60 + Nikon SWM VR ED IF Macro 1:1), előre optimalizált standard körülmények között, mindkét íriszről külön-külön legalább két fénykép készült.

Az elkészült képekből, az írisz színének informatikai meghatározásához szükséges minta kinyeréséhez, grafikai szerkesztőprogrammal (Gimp 2.8.0), kimetszéseket végeztem.

A kifejlesztett pixel alapú színelemző szoftver (Pigment v1.0), az egyedi színpont-elemzések elvégzése után, összetett, CSV fájlba tömörített statisztikai adathalmaz kinyerését tette lehetővé.

A szoftver a HSV színtér elemzésén alapul. A HSV színtéren belül definiáltuk a kék (pontosabban a kékesszürke), a zöld, a barna és az inhomogén (összetett több egyedi színből összeálló) színek határértékeit és az SD értéket.

A szoftver kiszámolta a vizsgált személyek írisz felvételei pixeljeinek RGB (Red-Green-Blue) és HSV (Hue-Saturation-Value) értékeit, valamint az értékek szórását. A szem színének inhomogenitását a Hue érték 55 feletti szórása alapján határoztuk meg.

III.3.2.1.3. DNS genotipizálás

A szájnyalakahártya törletekből a DNA IQ™ System (Promega Corporation, Madison, Wisconsin, USA) kit és PrepFiler™ (Applied Biosystems Inc. Foster City, CA) kittel izoláltam genomikus DNS-t a gyártók utasításainak megfelelően. A DNS minták koncentrációméréseit a Quantifiler® Human DNA Quantification Kit (Applied Biosystems® katalógusszám: 4343895) segítségével végeztem, Real-time

PCR alkalmazásával, TaqMan^{®38} SNP Assay-k segítségével, a gyártó cég protokolljának megfelelően (28. ábra) [207].

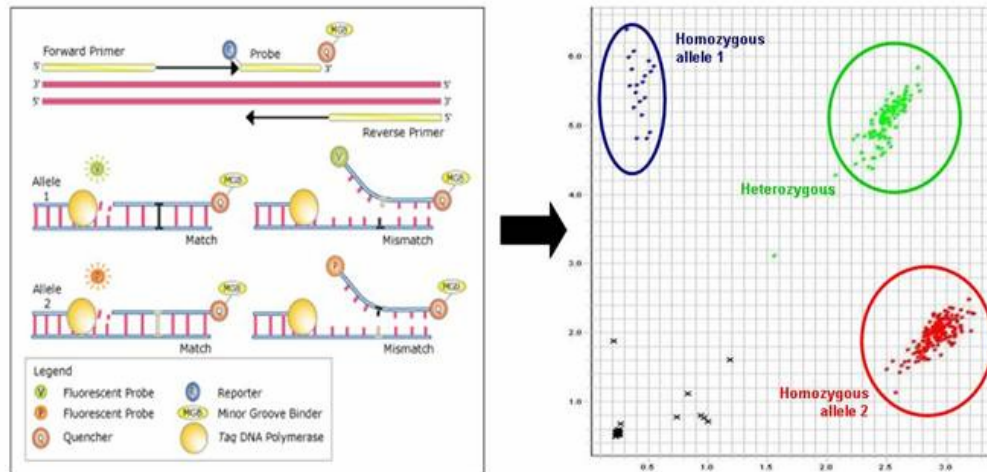


Figure 1: SNP genotyping using Taqman[®]

28. ábra: a TaqMan[®] SNP Assay-k alapelve és a kiértékelés A vizsgált 20 SNP lokusz mindegyike esetében a próbákba épített fluoreszcens jelölők egy adott lokuszt reprezentáló allélpár által kialakított genotípus alapján a kiértékelő szoftver eltérő területein adnak pozitív eredményt (egyfajta határozott eloszlási felhőt), mely után – a fluoreszcencia megjelenésének helye alapján – kétséget kizáróan elkülöníthető, hogy adott személy adott SNP lokuszában az adott allélok hetero-, vagy homozigóta formában található, illetve utóbbi esetben a minor vagy major allélra áll fenn a homozigótáság [208].

Az SNP allélok felszorzását (3-10 ng/reakció) és meghatározását mintánként, a hús, a szakirodalomban már közölt, a szemszín genetikai meghatározásában releváns szerepet játszó SNP markerre vizsgáltam (5. táblázat), egymástól független reakciókban.

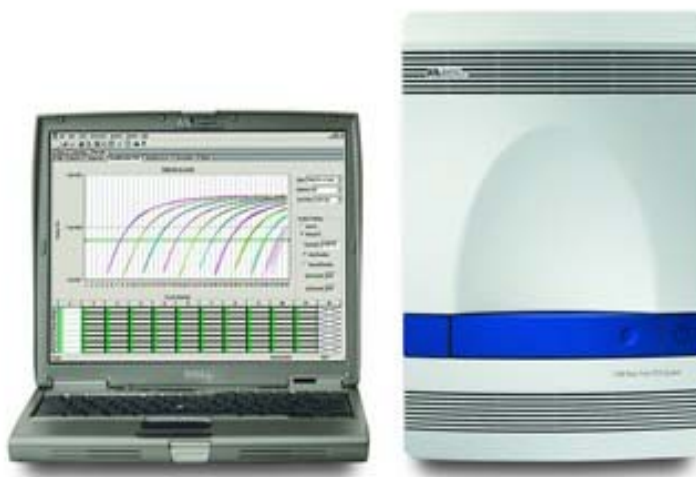
³⁸ Taqman reakció egyfajta hidrolitikus reakció, melynek célja a PCR alapú mennyiségi DNS meghatározás hatékonyságának, specificitásának növelése. 1991-ben a Cetus Corporation (Life Sciences Corporation, San Francisco, CA, USA) kutatói írták le a folyamatot, majd diagnosztikus célra a Roche Molecular Diagnostic (Pleasanton, CA, USA), tudományos kutatások céljára pedig az Applied Biosystem (Life Sciences Corporation, San Francisco, CA, USA) fejlesztett komplett alkalmazásokat. A név a reakcióban használt Taq polimeráz (Taq= *thermus aquaticus* enzim) és a reakció jellegével azonos módon működő játéktérmi digitális japán játék a Pac-Man (パックマン *Pakkuman* Namco, Japan, 1980 05.22) nevének kombinációjából ered.

Sor-szám	DNS labor ID	Gén jele	Gén neve	Kromo - szóma	NCBI SNP hivatkozás	Cytogenetic Band	SNP típus
1	Pig1	OCA2	oculocutaneous albinism II	15	rs4778138	15q13.1a	Intron
2	Pig2	HERC2	hect domain and RLD 2	15	rs12913832	15q13.1a	Intron
3	Pig3	OCA2	oculocutaneous albinism II	15	rs7495174	15q13.1a	Intron
4	Pig4	SLC45 A2	solute carrier family 45, member 2	5	rs16891982	5p13.2d	Mis-sense Mutation
5	Pig6	MC1R, TCF25, TUBB3	melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor),transcription factor 25 (basic helix-loop-helix),tubulin, beta 3	16	rs1805007	16q24.3b	Intergenic/ Unknown
6	Pig7	OCA2	oculocutaneous albinism II	15	rs4778241	15q13.1a	Intron
7	Pig8	OCA2	oculocutaneous albinism II	15	rs1800407	15q13.1a	Mis-sense Mutation
8	Pig9	OCA2	oculocutaneous albinism II	15	rs1545397	15q13.1a	Intron
9	Pig10	DCT	dopachrome tautomerase (dopachrome delta-isomerase, tyrosine-related protein 2)	13	rs2031526	13q32.1a	Intron
10	Pig11	SLC24A 5, MYEF2	solute carrier family 24, member 5,myelin expression factor 2	15	rs1426654	15q21.1d	Mis-sense Mutation
11	Pig12	SLC24 A4	solute carrier family 24, member 4	14	rs12896399	14q32.12a	Intergenic/ Unknown
12	Pig13	TYR	tyrosinase (oculocutaneous albinism IA)	11	rs1393350	11q14.3a	Intron
13	Pig14	IRF4	interferon regulatory factor 4	6	rs12203592	6p25.3b	Intergenic/ Unknown
14	Pig15	HERC2	hect domain and RLD 2	15	rs16950987	15q13.1a	Intron
15	Pig16	HERC2	hect domain and RLD 2	15	rs2240204	15q13.1a	Intron
16	Pig17	HERC2	hect domain and RLD 2	15	rs7183877	15q13.1a	Intron
17	Pig18	HERC2	hect domain and RLD 2	15	rs8039195	15q13.1a	Intron
18	Pig19	HERC2	hect domain and RLD 2	15	rs1667394	15q13.1a	Intron
19	Pig20	CDK10, SPATA 2L	cyclin-dependent kinase 10,spermatogenesis associated 2-like	16	rs258322	16q24.3b	Intergenic/ Unknown
20	Pig21	MC1R	melanocortin 1 receptor	16	rs12931267	16q21	Intron

5. táblázat: az írisz pigmenttermelésében szerepet játszó SNP lokuszok összefoglalása. A táblázatban az oszlopok sorrendjében: sorszám, laboratóriumban használt nomenklátúra (PigXX), az SNP lokuszok génkötődése, a gének neveinek rövidítése, az SNP-k genombeli elhelyezkedése, a kromoszómaszám, majd az utolsó három oszlopban az NCBI adatbázis hivatkozásai szerepelnek. A modellépítésre választott a statisztikai vizsgálatok alapján legszignifikánsabbnak bizonyult 6 lokuszt vastagon kiemeltem, *NCBI=National Center for Biotechnology Information

A vizsgálatokat Real-Time PCR készüléken fluoreszcencia rezonancia energia átadáson (FRET) alapuló allél-specifikus oligonukleotid hibridizációs TaqMan próbával (Applied Biosystems, Foster City, CA) végeztem a gyártói

protokoll szerint. A genotipizálás, vagyis az amplifikátum relatív fluoreszcencia értékeinek elemzése az ABI 7500 készülék saját SDS szoftverével készült (29. ábra).



29. ábra: a vizsgálatokhoz használt Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System készülék fényképe.

III.3.2.1.4. Statisztikai adatfeldolgozás, a predikciós makró fejlesztése

A vizsgált SNP rendszerek allélkülönbségét pontmutációk eredményezik. Ez alapján allélfrekvencia számításokat végeztem minden allélra, majd a lehetséges alléleloszlásokat ún. makrókba csoportosítottam (makró „0”: homozigóta allélpár a lokusz gyakran előforduló (major) alléljára vonatkoztatva, makró „1”: heterozigóta allélpár, makró „2”: homozigóta allélpár a lokusz ritkán előforduló (minor) alléljára vonatkoztatva).

Az SNP csoportok között, allélfrekvencia különbség szerint azonosítottam azokat, melyek szemszín becslésekor statisztikailag szignifikáns megkülönböztető képességgel rendelkezhetnek.

A 20 SNP marker közül G-tesztel kiválasztottam a magyar minták allélfrekvenciái közti Bonferroni-korrekcióval szignifikáns eltérést mutatókat ($p < 0,0025$).

A G-teszt egy log-likelihood alapú szignifikancia teszt, melynek általános képlete:

$$G = 2 \sum_i O_i \cdot \ln(O_i/E_i),$$

Ahol,

O_i a megfigyelt gyakoriság

E_i a null hipotézis alapján várt gyakoriság

A MIDAS program segítségével³⁹ az azonos kromoszómán lévő markerekre kiszámoltam a kapcsoltsági egyensúlytól való eltérést (linkage disequilibrium). A program az azonos kromoszómán lévő SNP markerek kapcsoltságát Khí-négyzet próba Yates-korrekciójával vizsgálja. A két lokusz kapcsoltsós, ha a p érték kisebb 0,05-nél.

Az SNP markerek szemszínekkel való összefüggésének megvizsgálása függetlenség próbákkal történt, Fisher-féle egzakt teszttel és G-teszttel, melyek Pythonban (Python 2.7.5) (www.python.org) megírt programmal voltak vizsgálhatók. Mindkét tesztnél minél kisebb p érték tartozik egy SNP-hez, az annál jobban köthető a szemszín kialakításához.

A G-teszt során kapott értékeket sorba állítva, és összevetve azokat az SNP lokuszok kapcsoltságával válogattam ki a modellépítéshez felhasználható SNP-eket. A válogatás szempontjai voltak, hogy a vizsgált modellben ne szerepeljenek kapcsoltsós, ezáltal azonos genetikai információval rendelkező markerek, valamint a legszorosabb asszociáltságot mutató SNP-k kerüljenek bele.

A szemszín feldolgozó szoftver által kialakított CSV adathalmaz és az SNP lokuszok genotípuseloszlási gyakoriságvizsgálata alapján a becslőmodell

³⁹ MIDAS V.1.0 program (Gaunt, T.R., Rodriguez S., Zapata C. and Day I. (2006) MIDAS: software for analysis and visualisation of interallelic disequilibrium between multiallelic markers. *BMC Bioinformatics* 7:227)

elkészítéséhez a MATLAB[®] és R-Project programok és formulák kerültek alkalmazásra⁴⁰, melyek meghatározták a modellépítéshez fontos populációra jellemző α és β értékeket.

A predikcióhoz multinomialis logisztikus regressziós elemzés került alkalmazásra ahhoz hasonló elvek mentén, melyek korábban hajszympredikcióval kapcsolatban közlésre kerültek [172b].

A multinomialis logisztikus regresszióhoz adatsorai alapján kiszámolható a regresszió α és β együtthatója.

A szemszínbecslésre a makróépítéshez használt személyek mindegyikénél a regresszió α és β együtthatója és a genotípusmintázatuk használható.

A lehetséges szemszíneket, *y-al jelölve*, négy osztályba soroltuk (kék, zöld, barna, inhomogén), melyek a vizsgált SNP lokuszok általi allélpárok képezte genotípusok által meghatározottak, (genotípus *x-el jelölve*, egyes SNP-k *k-val jelölve*, ahol *x* a *k* SNP minor allél számát képviseli. A π_1 , π_2 , π_3 , and π_4 a szemszínnek valószínűségét jelzi külön-külön.

$$\pi_1 = \frac{\exp(\alpha_1 + \sum \beta(\pi_1)_{kx_k})}{1 + \exp(\alpha_1 + \sum \beta(\pi_1)_{kx_k}) + \exp(\alpha_2 + \sum \beta(\pi_2)_{kx_k}) + \exp(\alpha_3 + \sum \beta(\pi_3)_{kx_k})}$$

$$\pi_2 = \frac{\exp(\alpha_2 + \sum \beta(\pi_2)_{kx_k})}{1 + \exp(\alpha_1 + \sum \beta(\pi_1)_{kx_k}) + \exp(\alpha_2 + \sum \beta(\pi_2)_{kx_k}) + \exp(\alpha_3 + \sum \beta(\pi_3)_{kx_k})}$$

$$\pi_3 = \frac{\exp(\alpha_3 + \sum \beta(\pi_3)_{kx_k})}{1 + \exp(\alpha_1 + \sum \beta(\pi_1)_{kx_k}) + \exp(\alpha_2 + \sum \beta(\pi_2)_{kx_k}) + \exp(\alpha_3 + \sum \beta(\pi_3)_{kx_k})}$$

$$\pi_4 = 1 - \pi_1 - \pi_2 - \pi_3.$$

⁴⁰ R (R v.3.0.2) programcsomag: MASS, ROCR, nnet (www.r-project.org). A program futtatása Tinn-R v.2.4.1.7 felületen történt.

A multinomialis regresszió pedig az alábbiakkal írható le.

$$\text{logit}(\Pr(y = \text{blue}|x_1 \dots x_k)) = \ln(\pi_1/\pi_4) = \alpha_1 + \sum \beta(\pi_1)_k x_k$$

$$\text{logit}(\Pr(y = \text{green}|x_1 \dots x_k)) = \ln(\pi_2/\pi_4) = \alpha_2 + \sum \beta(\pi_2)_k x_k$$

$$\text{logit}(\Pr(y = \text{brown}|x_1 \dots x_k)) = \ln(\pi_3/\pi_4) = \alpha_3 + \sum \beta(\pi_3)_k x_k$$

A módszer gyakorlati alkalmazása nem nélkülözhet bizonyos optimalizálást, mely azt jelenti, hogy a lehető legkevesebb számú SNP makróépítésbe beemelésével kell megtalálni a lehető leginformatívabb makrót. Ehhez szükséges a szignifikáns eltérést mutató SNP-eket a szignifikancia-erősségük és kapcsoltságuk elemzése után rangsorolni (pl.: a 6 legjobb-, a 4 leginformatívabb SNP-t tartalmazó szett). Ha így csoportosított SNP szetteket alakítunk ki, egymástól eltérő összetételű makrók építhetők és elemezhetők a statisztikai programokkal.

Célszerű természetesen az összes szignifikanciát mutató SNP lokuszt tartalmazó makrót is tesztelni, mivel elméletileg az várható, hogy minél több szignifikáns SNP lokuszt tartalmazó szettet elemzünk, az adott modell predikciós eredményessége annál jobb.

A rangsor megállapításához a G-teszt p-értékei szerint rendeztem az SNP-eket sorba. A megállapított rangsor szerint kiválasztottam azt az első 4 majd 6 lokuszt (SNP szett), amelyhez a legkisebb p érték tartozott, de a vizsgálatokat elvégeztem még két másik, random módon összeállított 6-os-, és egy 18 SNP-t tartalmazó szettel is.

III.3.1.2.5 Visszatesztelés

A modellépítéshez (200 fő) nem használt mintákkal (199 fő) visszateszteltem a prediktív makrómodelleket (51/49% -os arány).

A modellek megbízhatóságát ROC (Receiver Operating Characteristic) analízissel határoztam meg. Predikciós modellek esetében a ROC görbe alatti területtel (AUC –Area Under Curve) jellemezhető legjobban az adott modell.

A ROC analízis után felvázolt kétdimenziós grafikon a helyes pozitív becslések aránya és a téves pozitív becslések aránya közötti úgy nevezett kompromisszum-viszonyt rögzíti.

Az általam alkalmazott ROC analízis esetében az abszcisszán (x) a specificitás, azaz a helyes negatív becslések százalékos aránya (biztosan nem a számítógépes modell által adott színeként, hanem valamelyik másik színeként becsli a modell) található, az ordinátán (y) pedig a szenzitivitás, azaz a helyes pozitív becslések (biztosan a számítógépes modell által definiált szemszínként becsül) százalékos aránya van feltüntetve.

A modell, különböző küszöbértékek mellett kapott becslések arányából határozza meg a ROC görbe pontjait. AUC érték annak a valószínűségként adható meg, hogy az adott teszt egy véletlenszerűen kiválasztott SNP genotípus-szettel rendelkező személy szemszínét helyesen becsli-e meg.

A számításokat az R-GUI 2.15.3 programmal (R, 2013), ROCR csomaggal végeztem el.

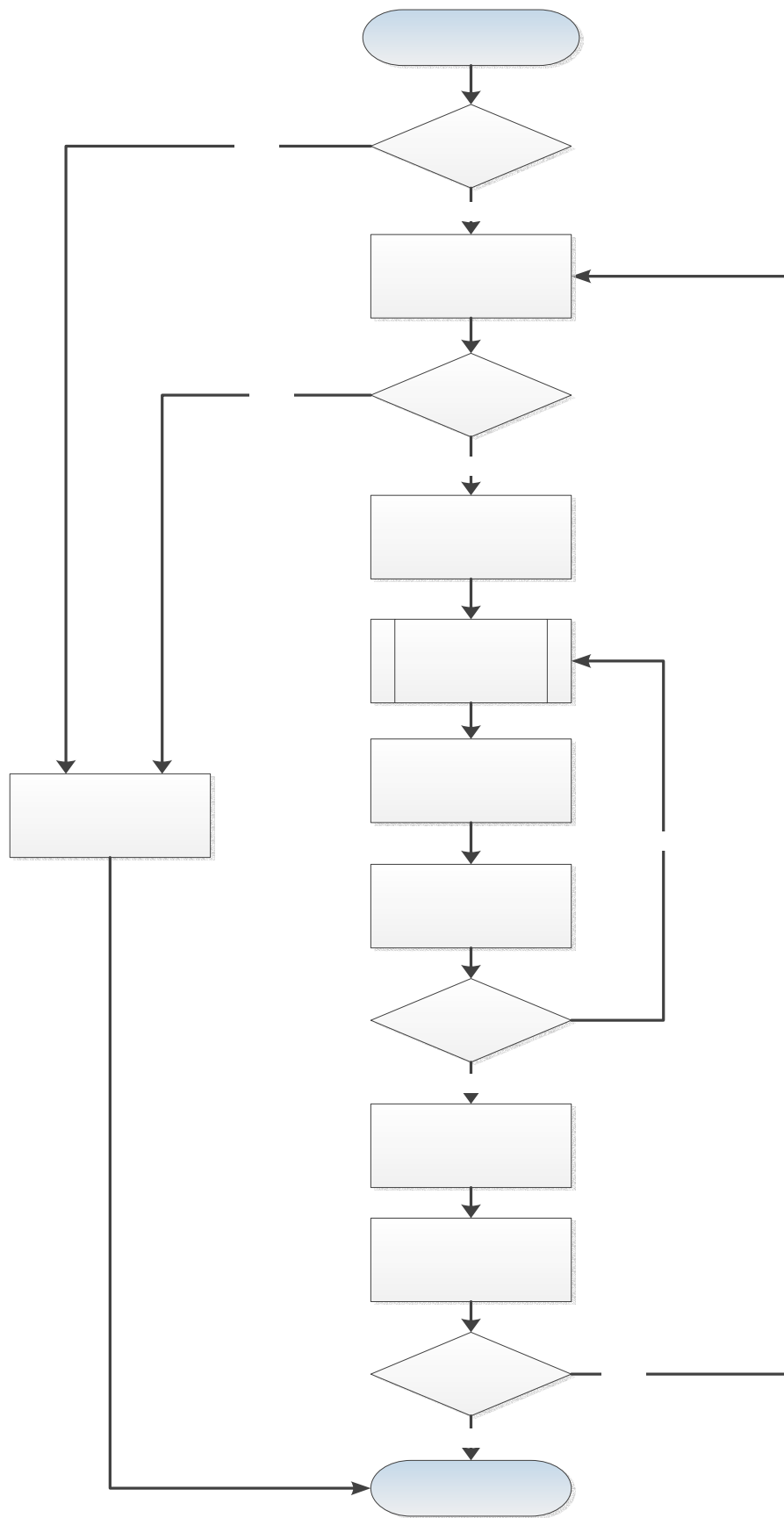
III.3.2.2. Eredmények

III.3.2.2.1. A biológiai mintaadók adatainak értékelése

A résztvevők születési helyük alapján Magyarország egész területét reprezentálták (30. ábra). A 399 mintában a színek eloszlása 24% kék, 3% zöld, 36% barna és 37% inhomogén a szoftver által kiértékelt adatokból.



30. ábra: a modellépítésben és visszatesztelésben résztvevők születési hely szerinti megoszlása (a körök területe arányos az adott területen születettek számával)



31. ábra: a kifejlesztett Pigment v1.0 szemszínanalizáló szoftver működésének algoritmus az írisz színpont-elemzés folyamata során.

III.3.2.2.2. A szivárványhártyák fényképezése, és a képfeldolgozás

Az írisz színelemzéshez kifejlesztett Pigment v1.0 szoftver működésének algoritmusát a 31. ábrán mutatom be.

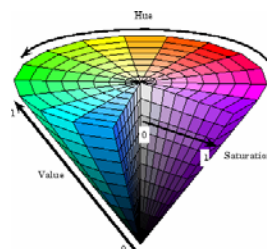
A digitalizált képek mindegyike alkalmasnak bizonyult a további modellépítésre.

Az elkészült képekből, az írisz színének informatikai meghatározásához szükséges írisz-körívszeleteket a grafikai szerkesztőprogram (Gimp 2.8.0) kimetszette oly módon, hogy minden végső írisz gyűrű vagy gyűrűrészlet legalább 50000 pixelnyi felületet tartalmazott.

A pixelek elemzett adatai tömörítés nélküli PNG formátumban kerültek tárolásra és további feldolgozásra.

A szabálytalan körvonalak kialakítása a PNG formátumban használható alfa-csatorna segítségével történt, mellyel lehetővé vált a szemhéjak, szempillák árnyékának, egyéb csillogó felületeknek a kimetszése.

A szoftver (Pigment v1.0) a fényképek íriszgyűrűjéből, átlagban több mint 50000 pixelt felhasználva kiértékelte az íriszt: RGB (Red-Green-Blue) valamint HSV (Hue-Saturation-Value) színskála értékeket számolt (32. ábra), és megadta az értékek átlagát és szórását [208].

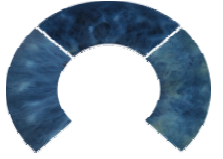
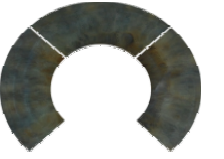

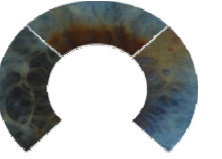


32. ábra: a HSV színtér-gúla felépítése.

A tér három iránya a színskála értékét (value) a telítettséget (saturation) és a színárnyalat (Hue) értéket mutatja, mely egy 360 fokos színerék a gúla alapján körbefutva. A barna szín a 0-40-, a zöld a 60-180-, a kék (kékes-szürke) szín pedig a 180-240 fokos közötti körcikket reprezentálja.

(http://www.mathworks.com/help/images/_f8-20792.html, letöltve 2013.10.11.).

Inhomogénnek az a minta számít, aminél a Hue érték (színárnyalat) szórása nagyobb, mint 55. A szoftver értékelési algoritmusát a 6. táblázat mutatja be.

A szemszín kódolása	0	1	2	3
Szemszín	Kék (kékesszürke)	zöld	barna	inhomogén
HSV szintér Hue értéktartománya	180-240	60-180	0-40	SD>55
HSV szintér szaturáció mértéke	<10	>10	>10	-
A saját adatbázisból vett képrészletek, melyek egy adott csoportot jellemeznek				

6. táblázat: a Pigment v1.0 szoftver által a szemszínek kódolási algoritmusában használt értékelési keretkritériumok. Négy szemszín-csoport különíthető el a HSV szintér Hue érték meghatározása alapján. Minden olyan eredmény, amelynél a szemszín-analízis során a szórás értéke (SD) 55-nél magasabb volt az inhomogén csoportba került.

A szintérválasztással egyidőben, a kutatómunka kezdeti szakaszában standardizálni kellett a fényképezés körülményeit is, hogy a digitalizált íriszképből a lehető leginformatívabb adathalmazt lehessen kinyerni. Az előkészítő szakaszban 1-1 alanyról 4 különböző külső megvilágítással, 2 különböző vaku használatával vizsgáltuk meg a fényviszonyok és a vaku hatását az elkészült képekre.

A külső hatások mellett az RGB és HSV szinterek értékeit is összehasonlítottam.

E részvizsgálatok eredményei a következő előzetes feltételezéseket támasztották alá:

- A külső fényforrások hatása igen kis mértékben befolyásolja a rögzített színeket, a közeli képek megvilágításában az alkalmazott vaku (Nikon Speedlight SB800) ezen vélt különbségeket kiegyenlítette.
- A HSV szintér alkalmazásával jelentősen csökkent az egyes (azonos alanyok) mintákon található szórás, az RGB szintér 3 (nagyobb szórással rendelkező)

változója helyett a HSV színtér HUE (kisebb szórással rendelkező) változójával kell csupán dolgozni.

- A különböző körülmények között (kevés fény, szórt fény, neon illetve napfény) azonos személyekről elkészített képek alapján megállapítható volt, hogy a külső körülmények az ilyen típusú fényképek elkészítésénél nagyon kis mértékben befolyásolják a színösszetevőket. Ez azért lehet így, mivel a makrós lencsével a fényképet közelről (~30 cm) készítjük el és mindig történik vakuhasználat, így annak hatása jobban érvényesül.
- A szem külső felületén jelentkező tükröződések azonban a vaku nem semlegesíti, így a minták készítésénél figyelni kell arra, hogy a képek olyan állásban készüljenek, ahol a tükröződést kiváltó fényes felületek (ablak, világító testek) nem láthatók. A tapasztalatok alapján az elkészült fényképeken a következő jellemző objektumok takarják ki az írisz egy-egy részét:
 - külső tükröződő felületek
 - szempillák, szemhéjak,
 - tükröződő orr.

A kutatás előkészítő szakaszában ugyancsak megvizsgáltam, hogy mely grafikai program milyen módon tud egy adott kép színösszetevőiről statisztikai adatokat szolgáltatni. A rendelkezésre álló és a fellelt programok korlátozott képességei miatt az a döntés született, hogy az adatokat egy saját fejlesztésű program segítségével vizsgálom.

A megvalósítás előtt a következő alapeladatokat fogalmaztam meg az elkészítendő szoftver számára:

- Legyen képes JPG és PNG formátum kezelésére, PNG esetében kezelje a beállított alfa-csatornák átlátszóságát
- Legyen lehetőség a minták kötegelt feldolgozására

- Az eredményeket CSV vagy XLS formátumba mentse el.
- A feldolgozott mintákról a következő adatokat tárolja el:
 - Fájlnév, mintaazonosító,
 - Feldolgozott pixelek száma,
 - Minimum, maximum, átlag, medián, szórás értékek az RGB színtér összetevőihöz
 - Minimum, maximum, átlag, medián, szórás értékek az HSV színtér összetevőihöz

A program Java programozási nyelvben, a szabadon felhasználható Java Development Kit segítségével készült (Java™ SE Development Kit 7, Oracle).

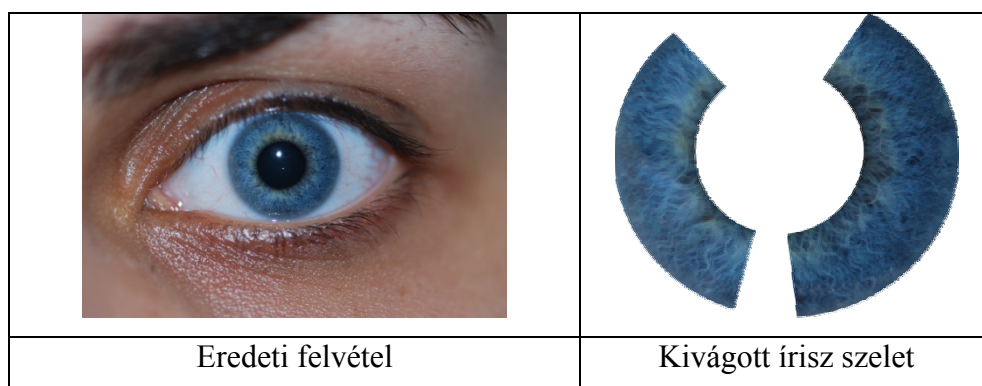
A program első verziójával történő elemzés során meghatározásra kerültek azok a szemszín csoportok, amelyek az emberi szemre jellemzők, és meghatároztam a csoportokhoz tartozó Hue határértékeket. A pixel alapú, azaz egyedi képpontanalízisek után minden egyes személyre vonatkozóan egy-egy CSV fájlba tömörített statisztikai adatsomag keletkezett, mely továbbítódott a matematikai-statisztikai predikciós modell felállításához.

A Pigment v1.0 szoftver működésének főbb lépéseit az íriszfotózástól a későbbi prediktív modellépítésre kialakított ún. CSV fájlok rögzítéséig, a négy szemszín-csoportot reprezentáló egy-egy írisz vizsgálati folyamatának bemutatásával (33-36. ábrák) demonstrálom.

III.3.2.2.3. DNS genotipizálás

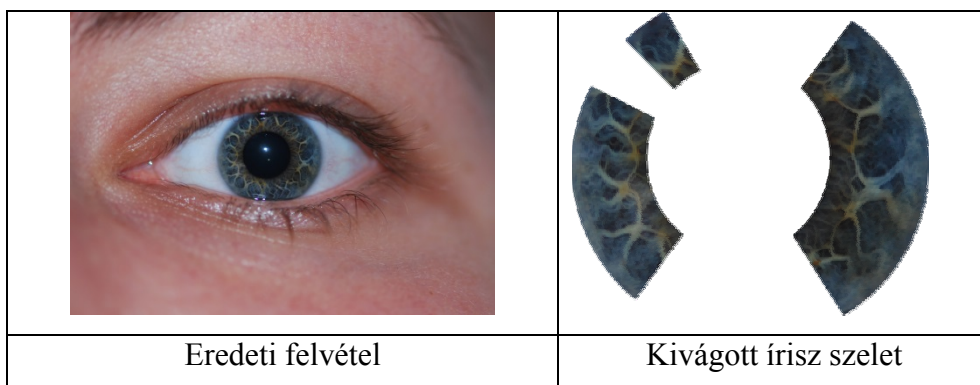
Az alkalmazott Real-time PCR módszerrel a vizsgált 399 minta mindegyike alkalmasnak bizonyult a modellépítésre.

Mind a 20 SNP lókuszra sikereses amplifikációt végeztem. A 37. ábra egy példát mutat a Real-time PCR tálca mintáinak amplifikációjáról, annak időbeli lefolyásáról.



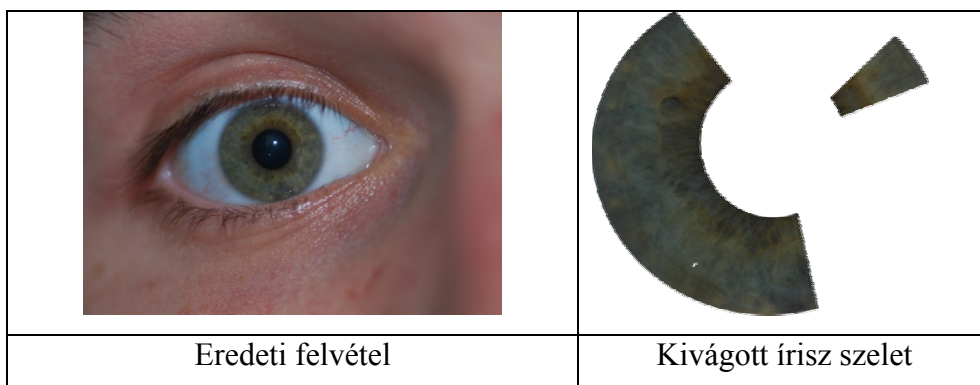
Fájlnév	P063_Ey_04.png		
FormID	P063		
Típus	Ez		
Pixelszám	216424		
RED min	10	HUE min	168
RED max	104	HUE max	232
RED átlag	48,602	HUE átlag	207,748
RED median	47	HUE median	209
RED szórás	14,851	HUE szórás	4,245
Green min	23	SAT min	15
Green max	141	SAT max	84
Green átlag	81,193	SAT átlag	55,714
Green median	80	SAT median	57
Green szórás	18,857	SAT szórás	9,431
Blue min	32	VAL min	12
Blue max	175	VAL max	68
Blue átlag	110,262	VAL átlag	42,751
Blue median	111	VAL median	43
Blue szórás	20,969	VAL szórás	8,267

33. ábra: a képen balra fent az eredeti, a P063 labor azonosítójú személy írisz fotóját, jobbra fent a digitalizált, majd a Gimp 2.8.0 segédprogrammal kimetszett írisz színgyűrűket, míg lent középen a pixel analízisek után kinyert CSV adatfájlok tartalmát ábrázolom, mely a későbbi modellépítés egyik bemenő adathalmazát alkotja. A Hue érték és a szórás keretkritériumai (6. táblázat) alapján a fenti képet a szoftver kéknek határozta meg.



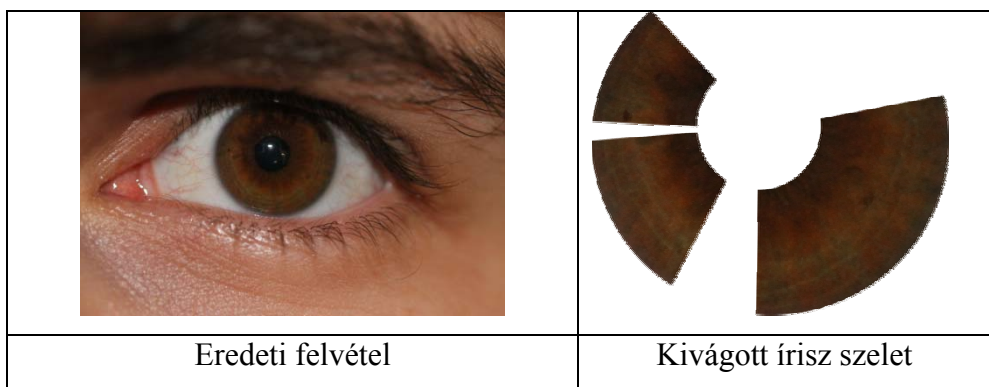
Fájlnév	P120_Ey_4.png		
FormID	P120		
Típus	Ez		
Pixelszám	130160		
RED min	16	HUE min	0
RED max	129	HUE max	340
RED átlag	53,033	HUE átlag	153,503
RED median	50	HUE median	201
RED szórás	17,822	HUE szórás	82,242
Green min	15	SAT min	0
Green max	135	SAT max	70
Green átlag	62,509	SAT átlag	23,397
Green median	61	SAT median	24
Green szórás	20,061	SAT szórás	15,493
Blue min	16	VAL min	6
Blue max	130	VAL max	52
Blue átlag	68,074	VAL átlag	26,941
Blue median	68	VAL median	27
Blue szórás	21,773	VAL szórás	8,586

34. ábra: a képen balra fent az eredeti, a P120 labor azonosítójú személy írisz fotóját, jobbra fent a digitalizált, majd a Gimp 2.8.0 segédprogrammal kimetszett írisz színgyűrűket, míg lent középen a pixel analízisek után kinyert CSV adatfájlok tartalmát ábrázolom, mely a későbbi modellépítés egyik bemenő adathalmazát alkotja. A Hue érték és a szórás keretkritériumai (6. táblázat) alapján a fenti képet a szoftver inhomogénnek határozta meg.



Fájlnév	P081_Ey_02.png		
FormID	P081		
Típus	Ez		
Pixelszám	110588		
RED min	29	HUE min	0
RED max	96	HUE max	217
RED átlag	60,883	HUE átlag	84,852
RED median	61	HUE median	76
RED szórás	9,037	HUE szórás	46,013
Green min	28	SAT min	0
Green max	96	SAT max	63
Green átlag	64,078	SAT átlag	15,925
Green median	66	SAT median	14
Green szórás	9,755	SAT szórás	10,464
Blue min	23	VAL min	11
Blue max	82	VAL max	37
Blue átlag	54,616	VAL átlag	24,927
Blue median	57	VAL median	25
Blue szórás	10,531	VAL szórás	3,841

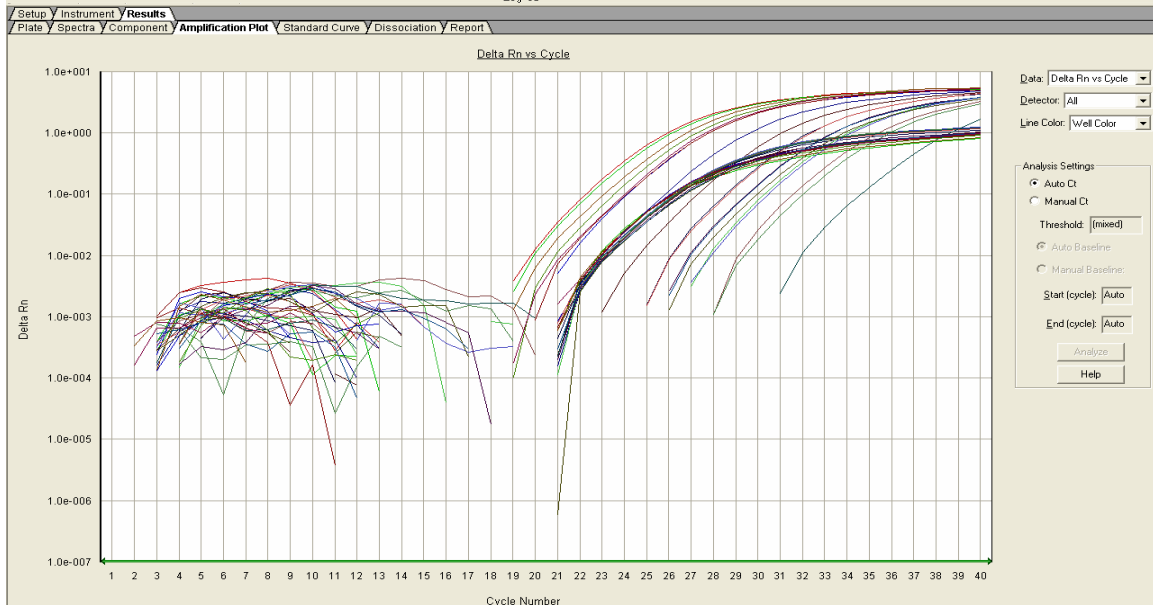
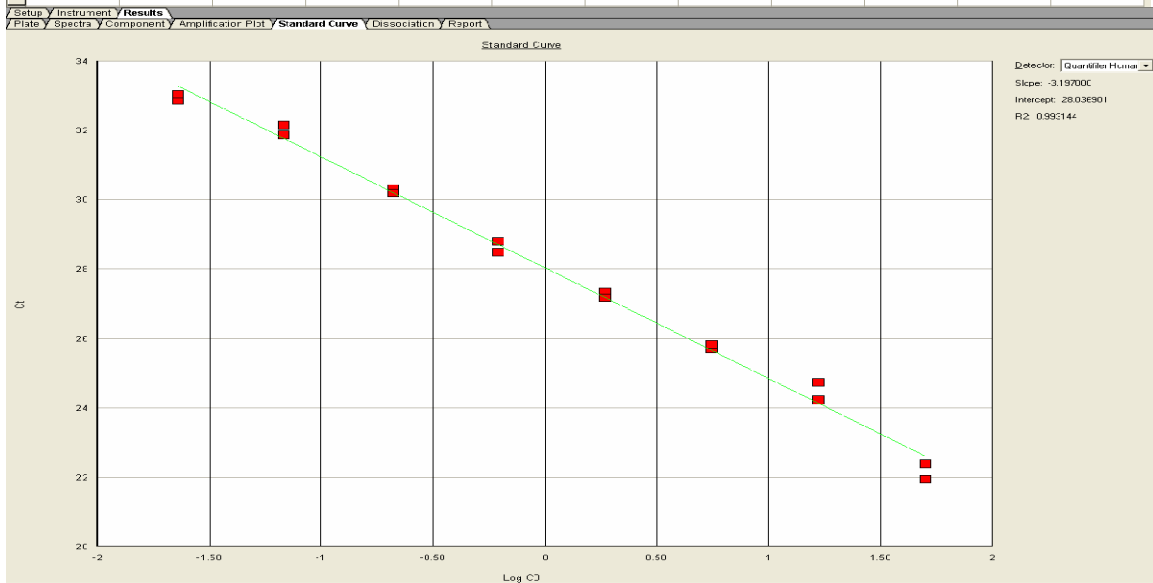
35. ábra: a képen balra fent az eredeti, a P081 labor azonosítójú személy írisz fotóját, jobbra fent a digitalizált, majd a Gimp 2.8.0 segédprogrammal kimetszett írisz színgyűrűket, míg lent középen a pixel analízisek után kinyert CSV adatfájlok tartalmát ábrázolom, mely a későbbi modellépítés egyik bemenő adathalmazát alkotja. A Hue érték és a szórás keretkritériumai (6. táblázat) alapján a fenti képet a szoftver zöldnek határozta meg.



Fájlnév	P134_Ey_5.png		
FormID	P134		
Típus	Ez		
Pixelszám	401913		
RED min	14	HUE min	0
RED max	120	HUE max	43
RED átlag	64,929	HUE átlag	24,37
RED median	66	HUE median	24
RED szórás	13,127	HUE szórás	4,12
Green min	2	SAT min	25
Green max	84	SAT max	100
Green átlag	37,918	SAT átlag	70,138
Green median	39	SAT median	71
Green szórás	9,464	SAT szórás	10,319
Blue min	0	VAL min	5
Blue max	69	VAL max	47
Blue átlag	18,877	VAL átlag	24,974
Blue median	18	VAL median	25
Blue szórás	7,232	VAL szórás	5,232

36. ábra: a képen balra fent az eredeti, a P134 labor azonosítójú személy írisz fotóját, jobbra fent a digitalizált, majd a Gimp 2.8.0 segédprogrammal kimetszett írisz szingyűrűket, míg lent középen a pixel analízisek után kinyert CSV adatfájlok tartalmát ábrázolom, mely a későbbi modellépítés egyik bemenő adathalmazát alkotja. A Hue érték és a szórás keretkritériumai (6. táblázat) alapján a fenti képet a szoftver barnának határozta meg.

Plate	Spectra	Component	Amplification Plot	Standard Curve	Dissociation	Report	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	std 1 S 5.00e+001 U Undet.	std 1 S 5.00e+001 U Undet.	std 2 S 1.67e+001 U Undet.	std 2 S 1.67e+001 U Undet.	std 3 S 5.58e+000 U Undet.	std 3 S 5.58e+000 U Undet.	std 4 S 1.85e+000 U Undet.	std 4 S 1.85e+000 U Undet.	std 5 S 6.20e-001 U Undet.	std 5 S 6.20e-001 U Undet.	std 6 S 2.10e-001 U Undet.	std 6 S 2.10e-001 U Undet.						
B	std 7 S 6.80e-002 U Undet.	std 7 S 6.80e-002 U Undet.	std 8 S 2.30e-002 U Undet.	std 8 S 2.30e-002 U Undet.	E551 U 1.54e+001 U Undet.	E552 U 1.14e+001 U Undet.	E553 U 1.78e+001 U Undet.	E554 U 2.10e+001 U Undet.	E555 U 1.89e+001 U Undet.	E556 U 2.73e+001 U Undet.	E557 U 1.87e+001 U Undet.	E558 U 4.12e+001 U Undet.						
C	E559 U 1.06e+001 U Undet.	E560 U 7.42e+001 U Undet.	RK2013.10.31. U 4.98e-003 U Undet.	H2O U Undet. U Undet.														



37. ábra: fent: egy Real-time PCR tábla összetétele, középen: az alkalmazott mennyiségi standardokból készült kalibrációs görbe, alul: balra a „vizsgálat alapzaja”=nem amplifikálódott DNS, jobbra a 19. PCR ciklustól sokszorozódó sikeres amplifikátumok ábrázolása.

III.3.2.2.4. A statisztikai kiértékelés és a szemszínbecslő modell felépítése

Az elvégzett statisztikai kiértékelés alapján a magyar populációs mintában (HUN) is az IrisPlex mintában jelenlévő SNP-k bizonyultak a legszignifikánsabb lokuszoknak (7. táblázat).

SNP markerek		Allél	Allélgyakoriság		G-test p érték ($p < 0.0025$)
NCBI azonosító	Laborazonosító		HUN		
rs12913832	Pig2	A G	0,34421365 0,65578635	4,5212E-25	
rs16891982	Pig4	G C	0,936141304 0,063858696	3,4946E-28	
rs1800407	Pig8	C T	0,938858696 0,061141304	1,1196E-01	
rs12896399	Pig12	G T	0,607336957 0,392663043	1,2891E-01	
rs1393350	Pig13	A G	0,206521739 0,793478261	1,1735E-03	
rs12203592	Pig14	C T	0,89673913 0,10326087	1,1386E-01	

7. táblázat: a 6 legszignifikánsabbnak igazolódott SNP azonosítói, az allélvariációért felelős nukleotidok, a HUN allélfrekvenciái (vastagon kiemelve a major allélfrekvencia), és a szignifikancia értékek.

2

Az elvégzett statisztikai kiértékelések (szignifikancia teszt és kapcsoltsági vizsgálat) alapján, a magyar populációra vonatkozó makrómodell érzékenység vizsgálatához, a fentebb említett 6-os szett mellett további két, a lokusz sorrendek alapján legszignifikánsabb 4-es és 18-as szettet is képeztem (8. táblázat), továbbá még kettő 6 SNP-ből álló szettet (6SNP1.0 és 6SNP2.0) képeztem oly módon a visszateszteléshez, hogy az SNP-k statisztikai elemzések szerint nem voltak kapcsolatosak, és viszonylag jó asszociáltságot mutattak a szemszínhez.

A modellépítés alapját az R programcsomag adta, mely kiértékelte az adott SNP szettekhez azok α és β együtthatóit. Ezen értékeket, ha behelyettesítettem a multinomiális logisztikus regresszió képletébe, megkaptam a kész modellt, amelyen a szimulációk már lefuttathatók.

IRIS Plex	HUN1	HUN2	HUN3	HUN4	HUN5		
	4 leg-szignifikánsabb SNP szett	6 leg-szignifikánsabb SNP szett	6-os random SNP-szett 1.0	6-os random SNP-szett 2.0	18 leg-szignifikánsabb SNP-je		
2	2	2	2	2	1	2	3
4	4	4	9	4	4	6	7
8	8	8	12	10	8	9	10
12	12	12	13	12	11	12	13
13		13	14	13	14	15	16
14		14	20	14	17	18	19

8. táblázat: a visszateszteléshez használt SNP szettek összetétele, melyet a statisztikai kiértékelés szignifikancia sorrendje alapján állítottam össze. (A számok az 5. táblázat labor nomenklatúrája szerint kerültek feltüntetésre: PigXX)

Az eredmények könnyebb átláthatósága a multinomiális logisztikus regresszió eredményének Excel felületre történt adaptálását indokolta (makró). A makró működésének alapját a 9. táblázatban ábrázolom.

III.3.2.2.5. Visszatesztelés

A szemszínbecslőmodellek közötti érzékenység, hatékonyságkülönbség megállapítására, a kialakított SNP szettekkel az egyes szemszínre kapott becsléseket R programban (R v.3.0.2) kell vizsgálni, az alábbiak szerint.

A programmal megállapíthatók a helyes és helytelen pozitív és negatív becslések arányai (10. táblázat).

Ezen adatokból kiszámítható az érzékenység (sensitivity) és a specifikusság (specificity) az alábbi képletek alapján: érzékenység = $TP/(TP+FN) \times 100$.

Megadja az adott színre helyes becslések százalékát a vizsgált kategórián belül, specifikusság = $TN/(TN+FP) \times 100$, mely a „nem igaz” kimenetek helyes értékelése százalékban megadva.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	Interactive macro for eye colour prediction modelling													
2		β	8,34	7,12	8,31									
3		Minor Allele	Number of Minor Alleles										Predicted Eye Color Probability	
4	1	rs12913832	-21,72	-12,56	-9,92	?	2	-43,45	-25,12	-19,83	blue-gray	0,0000		
5	2	rs1800407	8,68	6,30	2,14	?	0	0,00	0,00	0,00	green	0,0000		
6	3	rs12896399	-0,08	0,12	-0,07	?	2	-0,16	0,24	-0,15	inhomogen	0,0000		
7	4	rs16891982	-4,13	-8,80	-3,77	?	0	0,00	0,00	0,00	brown	1,0000		
8	5	rs1393350	1,49	-4,35	0,90	?	0	0,00	0,00	0,00				
9	6	rs12203592	0,60	-2,60	0,74	?	0	0,00	0,00	0,00				
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														

$P(Y = 1 | x_i) = \frac{\exp(\alpha + \sum_{j=1}^m b_j * x_{i,j})}{1 + \exp(\alpha + \sum_{j=1}^m b_j * x_{i,j})}$

* Please insert the number of minor alleles:
 If minor allele is homozygote insert 2
 If minor allele is heterozygote insert 1
 If minor allele is not observed (but major allele is homozygote) it shall remain 0

This sheet is protected for incident modifications
 No password is needed to unprotect it

a.) **b.)** **c.)** **d.)** **e.)**

9. táblázat a

a regresszió likelihood ratio képletére épülő interaktív makrómodell felépítése Excel felületen

Az egyes jelölt oszlopok jelentése:

- a.) A vizsgált SNP lokuszok megjelölése (Az ábrán a 8. táblázat szerinti HUN2 (6 legszignifikánsabb SNP-t tartalmazó) regressziós modell egyik példája látható, melyben 100%-ban barnának becsüli a modell az allélvariáció alapján az adott a szemet.)
- b.) A multinomialis analízis során kalkulált α koefficiensek = a , β koefficiensek = b
- c.) a makró megjelölése az észlelt genotípus eloszlás alapján (0: homozigótáság a minor allélra, 1: heterozigótáság, 2: homozigótáság a major allélra) /Az ábrán a minor allél nukleotid determinánsai helyén technikai okból „?” látható, de ezek a hiányzó érték a 7. táblázatból kiolvashatók/

d.) $\exp(\alpha + \sum_{j=1}^m b_j * x_{i,j})$ a regresszió exponenciális tagja is.

e.) a modell által kalkulált szemszín-predikció értéke (másnéven odds=a kimenetel esélyhányadosa)

$$\frac{\exp(\alpha + \sum_{j=1}^m b_j * x_{i,j})}{1 + \exp(\alpha + \sum_{j=1}^m b_j * x_{i,j})}$$

(valószínűség 0-1 között: 0= 0%, 1= 100%)

E két tulajdonság alapján felrajzolt ROC görbe alatti terület, AUC (Area Under Curve) értéke adja meg egy adott becslés hatékonyságát.

A koordináta-rendszer x tengelyén ábrázoljuk a specificitást, míg az y tengelyen az érzékenységet. A görbét a különböző küszöbértékek adják.

Az AUC érték tehát ez esetben azt mondja meg, hogy egy véletlenszerűen kiválasztott SNP mintaszettből mennyire becsül pontosan a modell adott szemszínre.

Minél jobban megközelíti a maximálisan felvehető értéket, vagyis az 1.00-et, annál jobban becsül a modell, érzékenyebb a predikció. 0.50 vagy ezt alig meghaladó esetekben az eredmény nem informatív, 0.90 felett a becslés kiváló.

		Makró	
		barna	nem barna
Szoftver	barna	TP	FN
	nem barna	FP	TN

10. táblázat: A becsléstípusok osztályozása egy barna színű személy szemszín-predikciója esetén az R. programban. TP (true positive-valós pozitív): a genetikai és az informatikai becslés azonossága (a szem barna), FP (false positive-álpozitív): az informatikai becslés állítása ellenére (a szem nem barna) a genetikai becslés eltérő, TN (true negative-valós negatív): a genetikai és az informatikai becslés azonossága (a szem nem barna), FN(false negative-álnegatív): az informatikai becslés állítása ellenére (barna a szem) a genetikai becslés eltérő

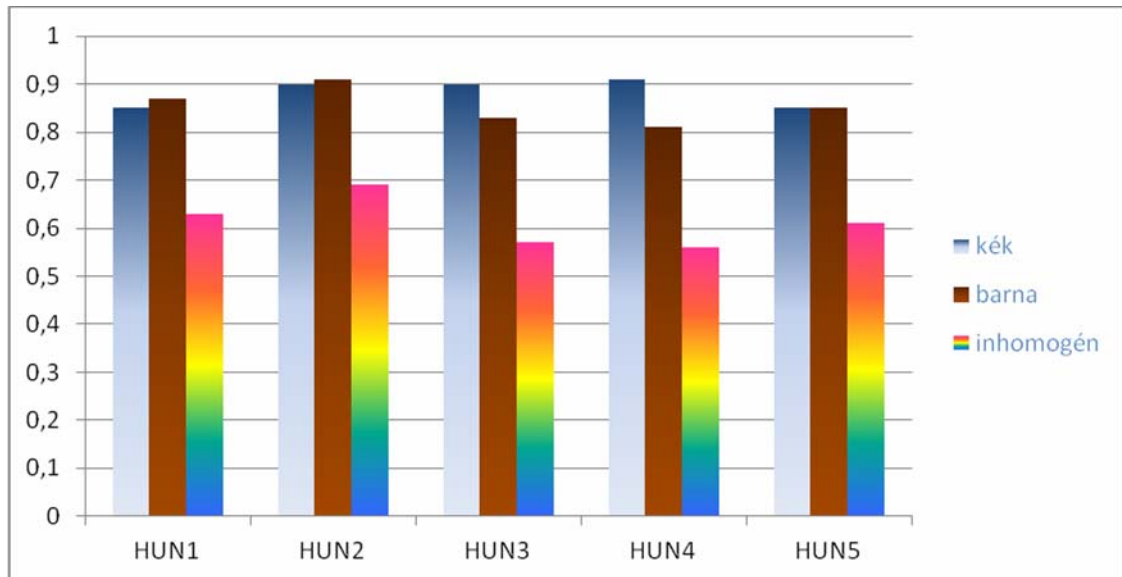
Öt modellel, a modellépítésbe be nem vont személyekkel, kezdetben a keretkritériumok alapján kialakított, a Walsh és munkatársai által közölt szemszín csoportoknak [174b] megfeleltethető összesen 15 szimulációt végeztem (38.ábra).

A barna szemszín esetében a predikció 0,81 és 0,91 közötti értékű AUC eredményt adott a vizsgált 5 modell esetében.

A kék szemszín esetében a predikció 0,85 és 0,91 közötti értékű AUC eredményt adott a vizsgált 5 modell esetében.

Az inhomogén szemszín esetében a predikció 0,56 és 0,69 közötti értékű AUC eredményt adott a vizsgált 5 modell esetében .

A magyar minták közül minden szemszín esetében a Pig2, Pig4, Pig8, Pig12, Pig13 és Pig14 SNP-t tartalmazó 6-os szett (HUN2) visszatesztelése adta a legjobb eredményt. Az erre vonatkozó R-GUI 2.15.3 program szkriptet a Függelékben csatolom [App. 08].



0,63	HUN1	HUN2	HUN3	HUN4	HUN5
kék	0,85	0,9	0,9	0,91	0,85
barna	0,87	0,91	0,83	0,81	0,85
inhomogén	0,63	0,69	0,57	0,56	0,61

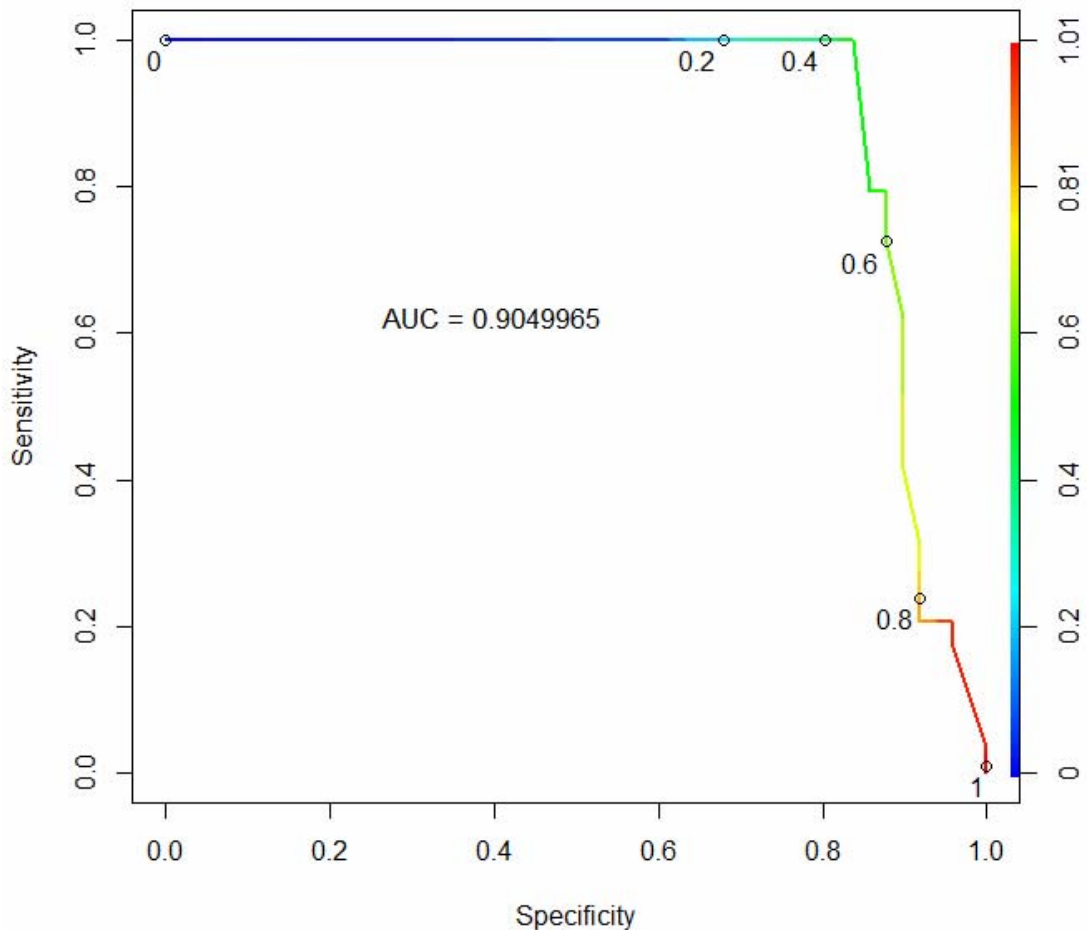
38. ábra: a magyar minták visszateszteléskor kapott AUC értékek ábrázolása a különböző szemszín csoportokban.

Ezt követően a zöld szemszín esetében a predikciót elvégeztem legszignifikánsabbnak bizonyult hatos SNP szetten (HUN2) továbbá a HUN3 és HUN4 6 SNP szettel is, hiszen itt volt várható ezen szemszín esetében is a legjobb eredmény.

A modellekben 0,57 és 0,78 közötti értékű AUC eredményt kaptam. A magyar populációban is, a többi szemszínhez hasonlóan, a zöld esetében a HUN2 6 SNP szett csoport adta a legmagasabb értéket.

A kapott leginformatívabb ROC görbéket, és az elért maximális AUC predikciós értékeket a 39-43. ábrákon rögzítettem. A 18SNP-t tartalmazó (HUN5), a legszignifikánsabb 4 SNP-t tartalmazó szettel végzett visszatesztelés (HUN1), valamint a random módon összeállított két 6-os SNP szett (HUN3 és HUN4) is magas, de a legjobb 6SNP (HUN2) szettnél rosszabb AUC értékeket adott.

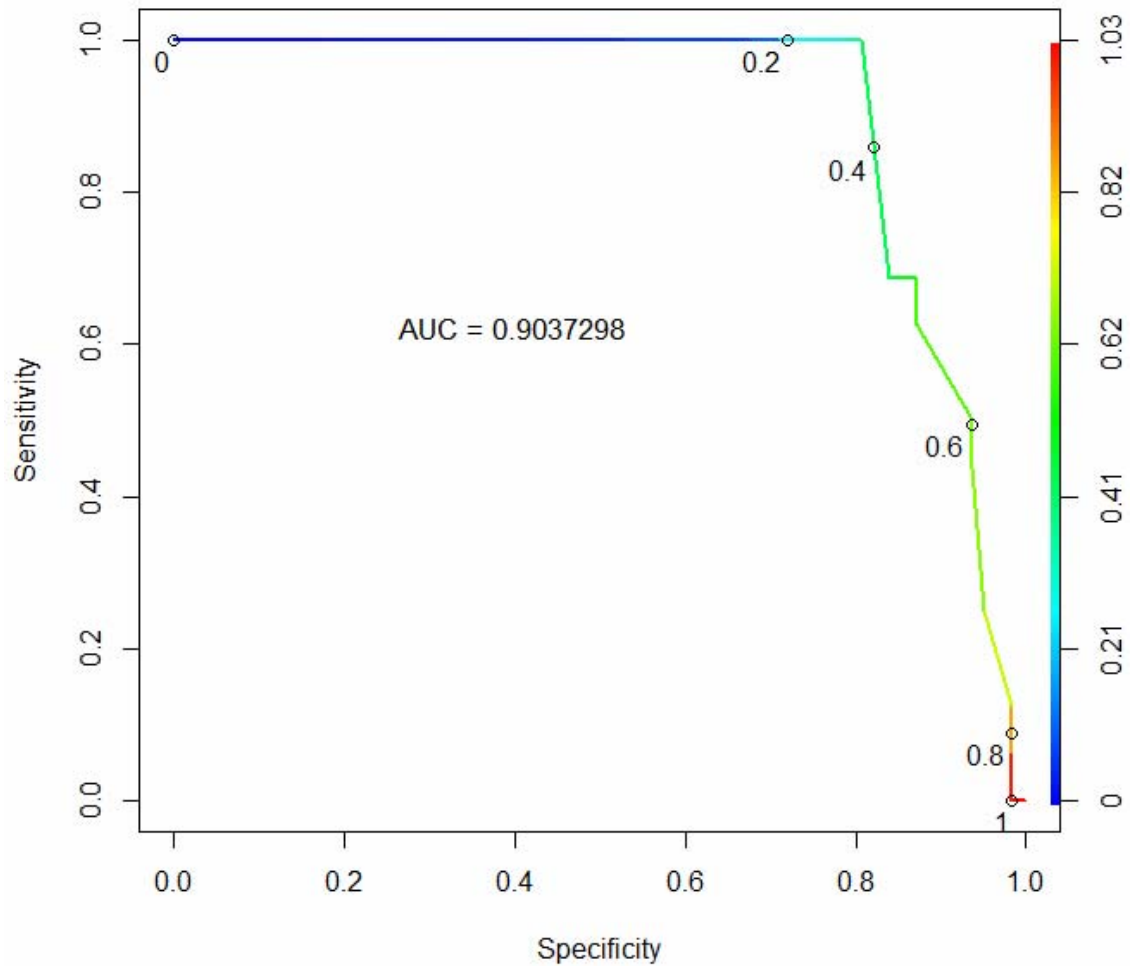
Minden szemszín esetében a 18-as szett adta a statisztikailag leggyengébb eredményt.



39. ábra: a magyar populációs minta legszignifikánsabb hat SNP-szettjével (HUN2) és a Pigment v1.0 szoftverrel megvalósult modellépítés visszatesztelésekor kapott ROC görbe és az AUC érték barna szemszín predikciója esetén.

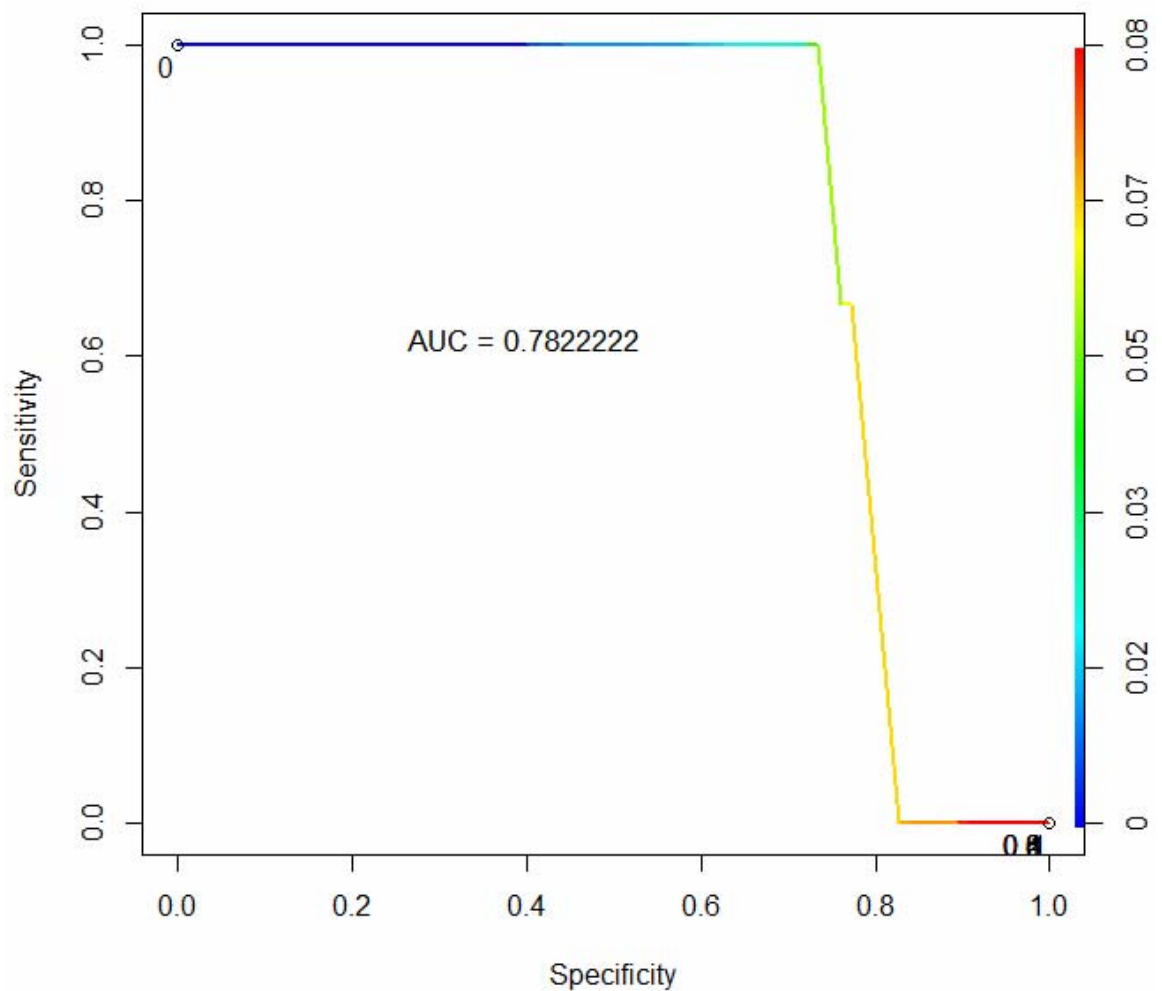
Az x tengely a specificitás, azaz a helyes pozitív becslések százalékos aránya (a Pigment v1.0 szoftverrel barnának becsült, a modell szerint is barna szemszínnek) található, az y tengelyen pedig a szenzitivitás, azaz a helyes negatív becslések (a Pigment v1.0 szoftverrel nem barnának becsült /zöld, inhomogén, kék/ nem barna minták) aránya van feltüntetve.

A jobb oldali színskála a küszöbértéket jelöli.



40. ábra: a magyar populációs minta legszignifikánsabb hat SNP-szettjével (HUN2) és a Pigment v1.0 szoftverrel megvalósult modellépítés visszatesztelésekor kapott ROC görbe és az AUC érték kék szemszín predikciója esetén.

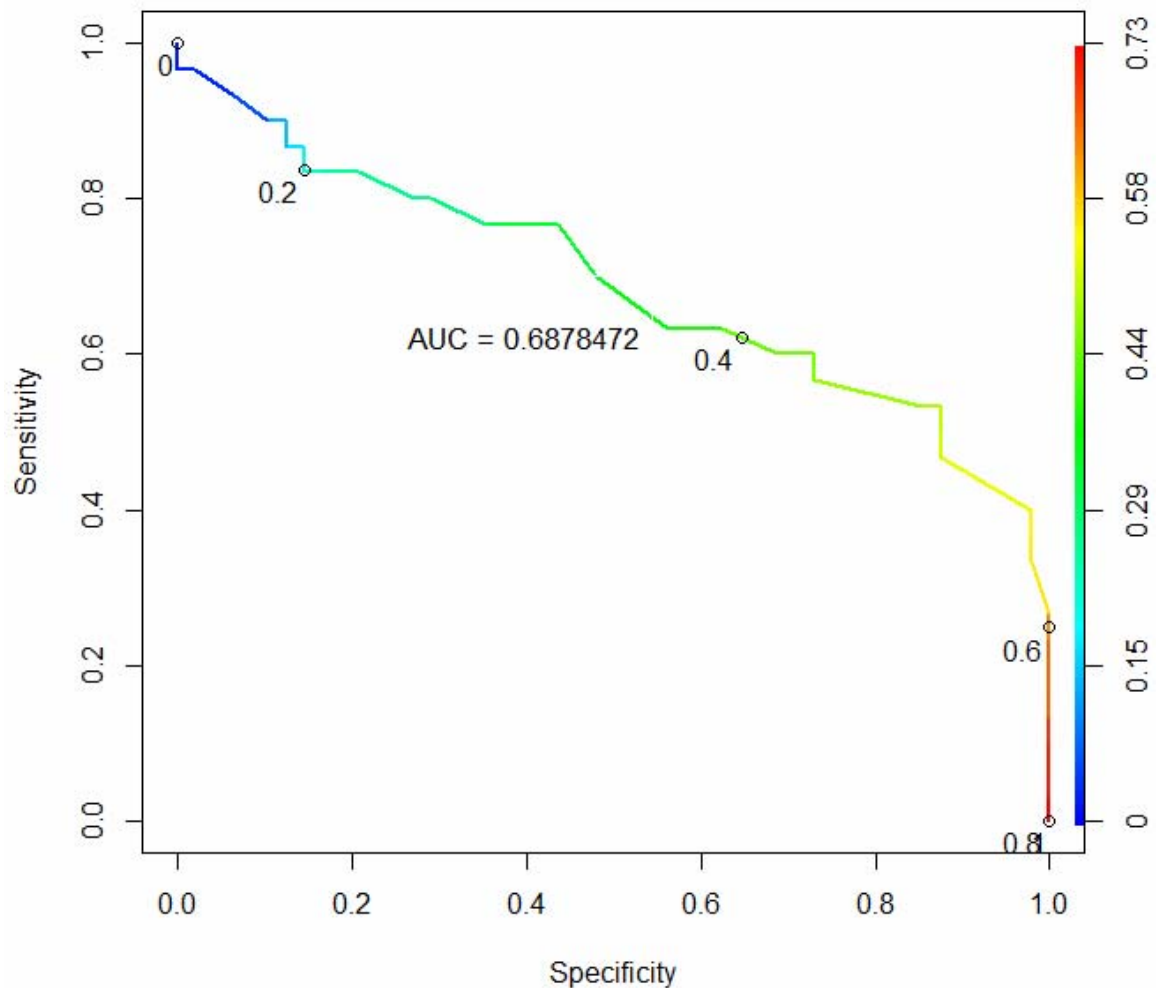
Az x tengely a specificitás, azaz a helyes pozitív becslések százalékos aránya (a Pigment v1.0 szoftverrel kéknek becsült, a modell szerint is kék szemszínek) található, az y tengelyen pedig a szenzitivitás, azaz a helyes negatív becslések (a Pigment v1.0 szoftverrel nem kéknek becsült (zöld, barna, inhomogén) nem kék minták aránya van feltüntetve. A jobb oldali színskála a küszöbértéket jelöli.



41. ábra: a magyar populációs minta legszignifikánsabb hat SNP-szettjével (HUN2) és a Pigment v1.0 szoftverrel megvalósult modellépítés visszatesztelésekor kapott ROC görbe és az AUC érték zöld szemszín predikciója esetén.

Az x tengely a specificitás, azaz a helyes pozitív becslések százalékos aránya (a Pigment v1.0 szoftverrel zöldnek becsült, a modell szerint is zöld szemszínnek) található, az y tengelyen pedig a szenzitivitás, azaz a helyes negatív becslések (a Pigment v1.0 szoftverrel nem zöldnek becsült /inhomogén, barna, kék/ nem inhomogén minták aránya van feltüntetve.

A jobb oldali színskála a küszöbértéket jelöli.



42. ábra: a magyar populációs minta legszignifikánsabb hat SNP-szettjével (HUN2) és a Pigment v1.0 szoftverrel megvalósult modellépítés visszatesztelésekor kapott ROC görbe és az AUC érték inhomogén szemszín predikciója esetén.

Az x tengely a specificitás, azaz a helyes pozitív becslések százalékos aránya (a Pigment v1.0 szoftverrel inhomogénnek becsült, a modell szerint is inhomogén szemszínnek) található, az y tengelyen pedig a szenzitivitás, azaz a helyes negatív becslések (a Pigment v1.0 szoftverrel nem inhomogénnek becsült /zöld, barna, kék/ nem inhomogén minták aránya van feltüntetve).

A jobb oldali színskála a küszöbértéket jelöli.

III.3.2.3. Megbeszélés











III.3.2.3.1. A Pigment v1.0 szoftver működésének alapjai

A nyomdaiparban alkalmazott színskáláktól elvárt a nagyprecízitású színfeldolgozás. Ezen a területen elsősorban az alap színösszetevőkkel és ezek kombinációival dolgozó színtereket előszeretettel alkalmazzák. Ilyen színmodell az additívnek hívott RGB, és a szubsztraktívnek hívott CYMK modellek.

Ezen komplex színskálákban az alapösszetevők árnyalatainak kombinálásával milliónyi egyedi szín állítható elő (az RGB színtérben: a vörös a zöld és a kék, a CYMK színtérben: a cián, a magenta a sárga és a fekete színek árnyalatkeverései által).

A HSI/HSV/HSL színterekben ezzel szemben az alap színösszetevőkről kevesebb információ áll rendelkezésre. A szemszín vizsgálatnál azonban ez az egyéb helyeken hátránynak számító tulajdonság előnyt jelentett, hiszen a mintákból származó színeredményeket összesen 4 csoportba sorolhattam.

A besorolás nem indokolta az RGB vagy CYMK színterekben elérhető több millió színárnyalat figyelembevételét, hanem sokkal célzottabb eredményt kaptam a HSV színtér Hue értékének alkalmazásával. (11. táblázat).

R	G	B	Colour shades	H	S	V		R	G	B	Colour shades	H	S	V
101	70	45		27	55	40		23	131	231		209	90	91
101	58	23		27	77	40		72	162	247		209	71	97
98	50	11		27	89	38		112	167	219		209	49	86
142	73	18		27	87	56		118	160	199		209	40	78
150	92	45		27	70	59		110	159	206		209	47	81

11. táblázat: a táblázat az RGB illetve a HSV színtereknek a kék és a barna szín különböző színárnyalataihoz (colour shades) tárolt értékeit mutatja. Jól látható, hogy ugyanazon fő színt (barna balra és kék jobbra) igen eltérő RGB értékek összekeveréséből elő lehet állítani. Ezzel szemben a HSV színtér H (Hue) értéke a fő színek árnyalatai esetén is standard marad.

Ennek figyelembevétele azért fontos, mert az emberi szem színét külső szemlélők, vagy akár a szakemberek által használt szemszín-megállapító eljárások is

(pl. Martin-Schulz féle skála) csak néhány csoportba képesek sorolni, azaz a szubjektív vizsgálattal tehető megállapítások száma a szemszín-kategóriákra vonatkozóan az elméletileg lehetséges milliányi színárnyalatoz viszonyítva elenyésző (197b,199b).

A tiszta (barna, zöld, kék) szemszínek mellett a mintákon látható volt, hogy nagyon sok esetben a csoportba sorolás nehezen meghatározható. Ezen színekre az inhomogén kategóriát definiáltuk a Hue érték 55 feletti szórásában megadva ennek küszöbértékét.

III.3.2.3.2. A Pigment v1.0 szoftver szemszín-becslésének hatékonysága

A korábbi becselő modellekkel szemben tehát a módszer alkalmasnak bizonyult a zöld szemszín beemelésére a modellépítésbe valamint arra, hogy megfelelő definícióval a nem egyértelműen besorolható színeket, az úgy nevezett inhomogén színeket is elemezzük, hiszen összetevőit tekintve az emberi szemnél előforduló alapszínekből tevődik össze

Az Igazságügyi Szakértői és Kutatóintézetek, Budapesti Orvosszakértői intézet, DNS Laborja által felügyelt Pigment Projekt keretében sor került a *Pigment v1.0 szoftver hatékonyságának vizsgálatára* is más szemszínbecslő módszerekhez viszonyítva. A jelen értekezés terjedelme nem teszi lehetővé ezen kutatási eredmények részletes ismertetését. A munkacsoport vizsgálatai során megtörtént a korábban közölt, az IrisPlex vizsgálat alapját képező kompjüteres szemszínbecslő modellel a magyar minták tesztelése [209], illetve az ún. szubjektív szemszínbecslő modellekhez viszonyított hatékonyság vizsgálata.

Az eredmények részben rámutattak arra, hogy a kompjüteres program által a pixelanalízis után kialakított színbecslés 80 %-ban egyezik a szemészetben használt ún. Martin-Schultz- féle szemszín-becslés eredményével a kék és barna színek esetében, míg a mintaadók saját értékelése alapján megállapított esetben ez már a három szemszín-csoport esetén (zöld szín beemelésével bővítve) 90 % feletti egyezést mutatott a vizsgált populációban (random módon választott 94 szem vizsgálata történt meg) [210a].

Az inhomogén színek értékelése kapcsán (a 399 minta vizsgálatával és 10 természettudományos végzettségű szakember bevonásával készített összehasonlító elemzés) a programbecslés és a szubjektív észlelés korlátaira hívta fel a figyelmet a Pigment Projekt egy másik elemzése. A szoftver sokkal érzékenyebb az inhomogenitásra, mint az emberi szem, hisz az emberi szem egy másik ember szeméről olyan képet lát, melynek felbontása nem hasonlítható a szoftver által használt pixelalapú értékelés érzékenységéhez (43. ábra)[211].

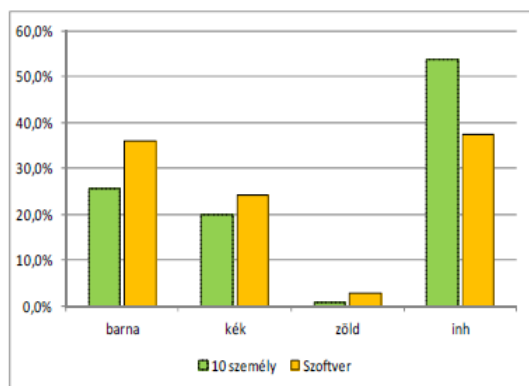
Ha a praktikus alkalmazás oldaláról tekintünk e kérdésre, fontossá válhat a vizsgálat ezen korlátjának ismerete, hisz a lehetséges civil és katonai alkalmazások során alapvetően szemtanúk vagy leírások adatai, más képfelvételek elemzése alapján, azokkal összehasonlítva történhet csak a modell alkalmazása.

A IrisPlex modellel való összehasonlítás igazolta, hogy a kifejlesztett szoftver szemszín-becslési adatait a makró modell hasonló erősséggel tudta megbecsülni, mint a korábbi publikációban készített modell az ott használt szubjektív szemszín-elemzés alapján felállított kategóriákat. Hangsúlyos azonban megemlíteni, hogy a felépített magyar populációs mintán alapuló modell több szemszín-kategóriát képes vizsgálni.

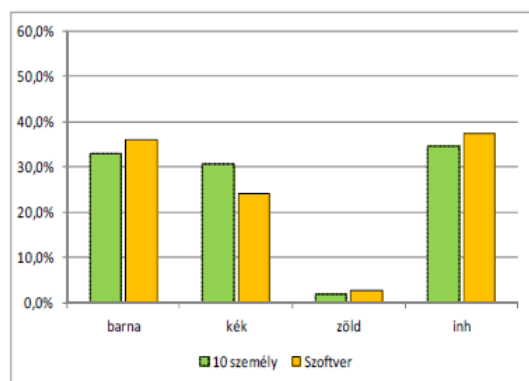
III.3.2.3.3. A makró-modell működése: az emberi írisz szemszínének becslése

Az emberi írisz alapfeladata annak biztosítása, hogy az ideghártyát szabályozott módon érje el a beeső fény. A szemünk ezt alapvetően az íriszstróma egyedi szerkezetével, továbbá a szivárványhártya felületi méretének állandó, a környezeti fényterheléshez adaptálódó változtatásával (melyet kívülről a szembogarunk szűkülésével vagy tágulásával érzékelhetünk) éri el. A végül a szembe beeső fény erejének végső csökkentésében, hullámhosszának változtatásában a szem színét adó pigmentnek a melaninnak, alapvetően az ezt tartalmazó szivárványhártya rétegnek (IPE) tulajdonítható a legfontosabb szerep.

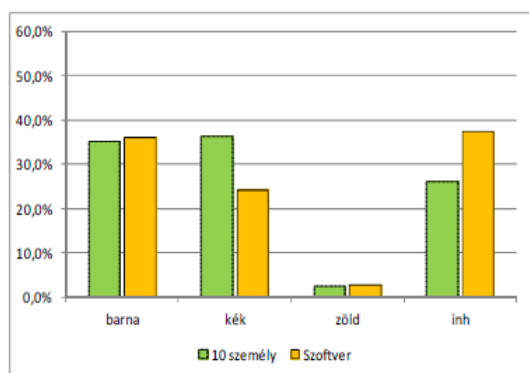
1



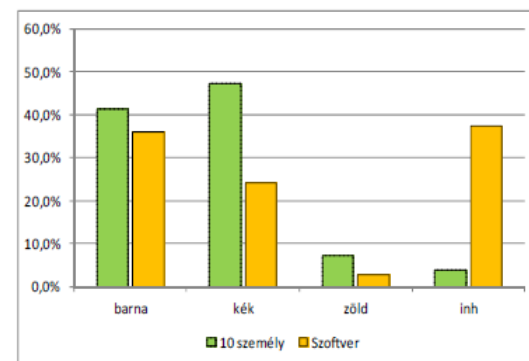
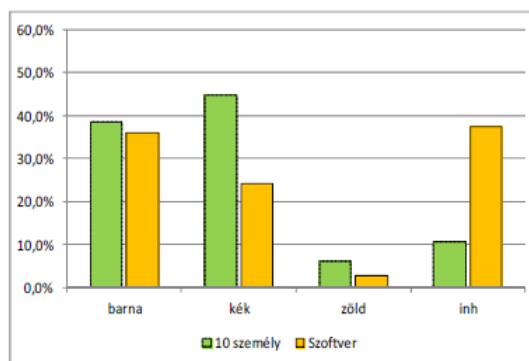
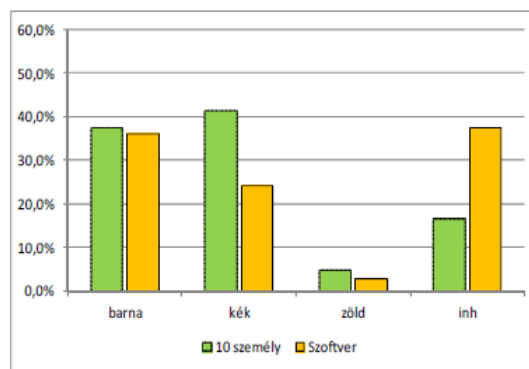
2



3



4



5

6

43. ábra: Az objektív szoftveres és szubjektív, tíz ember által kiértékeltetett szemszínek összehasonlítása különböző küszöbértékeknél. A diagramok feletti számok jelzik a küszöbértéket, hogy a tízből legalább hány személynek kellett több szemszín megadnia ahhoz, hogy inhomogén kategóriába tartozónak vegyük a szemet. Az x tengelyen a különböző szemszínnek vannak feltüntetve, míg az y tengelyen a szemszínnek százalékos eloszlása. 1-es diagram: inhomogén, ha a tíz személyből már egy ember is több színt jelölt meg egy írisz képhez. 2-es diagram: inhomogén, ha minimum ketten jelölték annak, és így tovább (különben abba a kategóriába tartozott a szem, amilyenek a legtöbben mondták). A zöld oszlopok jelzik az így kapott adatokból nyert százalékos eloszlását a tíz személyes kiértékelésnek, míg a narancssárga a szoftveres kiértékelés százalékos eloszlását mutatja szemszínenként (Erős Ágnes engedélyével)

A melanin a fény megkötésére „született” biopolimer, mely az úgy nevezett melanogenezis során alakul ki. Szintézise tirozinból⁴¹ indul ki, majd dopakinon intermediéren keresztül a fekete és barna színű eumelanin és a sárga-vörös színű feomelanin keletkezik. Ezen molekulákat úgy nevezett melanocita sejtek (melanociták) halmozzák a melanoszómaikban, melyek a citoplazma sajátos alkotói. A bennük lévő melanin két formájának aránya döntő a zöld és barna szemszín kialakulásában. A kék és világos szemek esetében az írisz alapszöveti szerkezete és következményes egyedi fényelnyelési sajátossága is kiemelkedő szerepet játszik a szemszín kialakításában.

A szemszín öröklődését döntően a melanin termelésében résztvevő fehérjéket kódoló gének, vagy ezen gének szabályozásában résztvevő fehérjéket kódoló gének jelentik. A legtöbb ismertté vált gén SNP polimorfizmust mutat (ls. 5. táblázat).

Ezen korábban leközölt génlokuszokat vizsgáltam és kapcsoltsági vizsgálatok után megállapítottam, hogy a magyar populációs mintán a 6 legszignifikánsabb SNP az OCA2 (Oculocutaneous Albinism II), HERC2 (Hect Domain and RLD 2), SLC45A2 (Solute Carrier Family 45, member 2), TYR (Tyrosinase, Oculocutaneous Albinism IA) és IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4) génekben, vagy azok közelében található.

A lokuszokra készített Real-Time PCR reakciókkal meghatározhatóvá váltak az azokat reprezentáló allélok és ezek mennyiségéből az adott személy, adott lokuszra vonatkozó genotípusa. Ezek számozása alapján kialakítottam azt az adatbázist, mely a megelőző fejezetben részletezett számítógépes program által az írisz színelemzésekből kialakított CSV fájlok mellett, a modellépítéshez genetikai információs adatbázisként került felhasználásra.

⁴¹ Tirozin: vagy 4-hidroxi-fenilalanin. A fehérjéket építő egyik, poláris oldalláncú, nem esszenciális aminosavunk. Genetikai kódja: UAC és UAU bázishármas. Neve a sajtot jelentő görög *türosz* szóból ered, mivel a XIX században sajtból származó kazein nevű fehérjéből izolálták először.

A magyar populációs minták felhasználásával a korábbi publikált szemszínbecslő modellben használt 3 szemszín-kategóriával szemben (kék, barna, köztes) négyet építettem a saját modellbe (kék, zöld, barna és inhomogén).

A ROC analízisek eredményei között, a barna és kék szemszín elemzés hatékonyságvizsgálata során kapott 0,90 AUC feletti értékek azt jelzik, hogy a számítógépes szemszín-analízis és a magyar populációs minták együttesen hatékony modellt jelentenek, a Pigment v.1.0 szoftveres színmeghatározás alkalmas a szemszínbecslésre.

	Kék	Barna	Intermedier (Irisplex) Inhomogén (Jelen munka)	Zöld
IRISPLEX [175c]	0,91	0,92	0,73	-
Pigment Project (jelen munka)	0,90	0,91	0,69	0,78

44. ábra: A legszignifikánsabbnak bizonyult 6SNP szettel (ls: 7. táblázat) végzett ROC analízis AUC értékei Walsh és munkatársai [175d] által használt becslőmodellben, illetve a jelen vizsgálatban használt pigment v1.0 szoftverrel történt makrómodell használatával.

A modell hasonló szignifikanciaszintet ért el a korábban közölt nemzetközi szemszínpredikció hatékonyságához viszonyítva, ahol szemszínmeghatározás szemorvosok szubjektív becslése alapján került a modellépítésbe (Ezen korábbi esetben az AUC értékek a barna színre 0,925, a kékre pedig 0,91 voltak, az intermedier csoport AUC értéke 0,73 volt és a zöld szín nem képezte részét a modellnek [175b] és 44. ábra/.

A jelen vizsgálatommal igazolt 0,70 AUC feletti zöld és a 0,65 AUC feletti inhomogén szemszínre vonatkoztatott eredmény a modell használhatóságát, érzékenységét ugyancsak igazolja.

A korábbi nemzetközi predikciós modellben az úgy nevezett intermedier csoportban meghatározott 0,73 AUC értékkel összemérhetők a kapott eredmények.

Úgy kaptunk kis mértékben alacsonyabb AUC értéket az inhomogén csoportban, hogy a modellünk képessé vált a zöld szemszín becslésére is.

Ezen viszonylag alacsony AUC értékek a modell további jövőbeni finomítását, pontosítását indokolják azonban. Ez elsősorban a mintaszám emelését kell, hogy jelentse ezen szemszín-kategóriákra vonatkoztatva, mely a modellépítés és a visszatesztelés hatékonyságát bizonyosan emelni fogja. A mintaszámnövelés és a modell becslési hatékonysága közötti ezirányú összefüggést vizsgálatok igazolják [210b].

A vizsgálataim során azt is igazoltam, hogy a mintaszámok csökkentésének van egy optimuma, mely a szemszínbecslésnél a 6 legszignifikánsabbnak bizonyult 6SNP szett kialakítását és alkalmazását indokolta.

Ezen szett kialakítása azonban nem nélkülözheti a kapcsoltsági vizsgálatok figyelembevételét, mert olyan egyéb 6-os szettek, melyek a statisztikai elemzések szerint nem voltak kapcsoltsak, és viszonylag jó asszociáltságot mutattak a szemszínhez, ugyancsak kevésbé bizonyultak informatívnak a legkisebb asszociáltságot mutató SNP-k 6-os szettjéhez viszonyítva.

III.3.2.3.3. Lehetséges katonai alkalmazások

Az *ismert* személyazonosságú személyek íriszének egyedi azonosítását lehetővé teszi a korábban részleteiben ismertetett Daugman Iris Code.

A szemszínbecslő modell felépítése és hatékony működése alapján megállapítom, hogy a modell használata alkalmas *ismeretlen* személyazonosságú emberek szemszínének, mint külső emberi tulajdonságnak hatékony megbecslésére, predikciójára biológiai mintáiból.

A prediktív jellegű szemszín-maghatározás – bizonyos korlátok mellett – alkalmas kiegészítő módszerré válhat olyan katonai vizsgálatokban, ahol genetikai alapú személyazonosítás indokolt.

E területek különösen: a.) eltűnt személyek személyazonosítása biológiai mintákból, b.) ismeretlen személy által hagyott biológiai minta elemzése, c.) szemtanúk előadásának értékelése, ellenőrzése, d.) tömegszerencsétlenségek áldozatainak azonosítása szervrészletekből, e.) arcfelismerő programokból nyert adatok kiegészítő vizsgálatoként, továbbá f.) katonai titkosszolgálati vagy egyéb titkos operatív feladatok során.

Több külső (pl.: szemszín, életkor, kopaszság, bőrszín, hajszín, kövérség stb.) és belső öröklődő genetikai tulajdonságot (pl.: betegségekre való fogékonyságot jelző allélvariációk stb.) reprezentáló polimorfizmus együttes vizsgálata egy adott katonai személyre specifikus DNS profil felállítását teszi lehetővé, mely a jövőben módot adhat e személy bárhol fellelt, bármely biológiai mintájából, mintarészletéből a személy személyazonosságának megállapítására és külső tulajdonságainak automatikus megjelenítésére is.

III.4. Következtetések

A szem szivárványhártya (írisz) szerkezetében rejlő egyediség, mint biometrikus azonosító (IrisCode) a mindennapi, külső emberi tulajdonságon alapuló személyazonosítási folyamat részesévé vált, melynek számos katonai alkalmazása ismert.

A HGP befejeződésével, a XXI. század első évtizedében a genetikai és biotechnológiai alap és alkalmazott kutatások során az emberi genom feltérképezésének birtokában az emberi külső jegyek, így a szemszín öröklődése megismerhetővé vált, mely a genetikai alapú személyazonosítás új területét is megnyitotta. (Ezt a kutatási irányt DNS alapú fenotipizálásnak hívjuk.)

A szemszínbecslés informatikai-genetikai alapú együttes megközelítése lehetséges, melynek egyik alapját a kifejlesztett, az emberi szemszín automata szivárványhártya-színelemzésére alkalmas informatikai szoftver (Pigment v1.0). jelenti.

A magyar populációt reprezentáló random módon vizsgálatba vont személyek esetében is, a szemszín öröklésében szerepet játszó gének közül a legszignifikánsabbak ugyanazok, melyeket korábban összeurópai random mintaválasztás utáni statisztikai vizsgálatokkal igazoltak.

Multinomialis regresszióval olyan működő számítógépes becselő modell építhető, mely az emberi írisz színbecslésére alkalmas, és megfelelő statisztikai bizonyító erővel képes biológiai mintákból az emberi szemszínt, mint a humán DNS által meghatározott egyik fenotípus jellemzőt megbecsülni.

A magyar populációban viszonylag gyakori előfordulású zöld szemszín beemelésével készíthető olyan modell, mely négy, külső szemlélők által is megkülönböztethető (zöld, kék, barna, inhomogén) szemszín-csoportot kellő statisztikai hatékonysággal tud DNS mintából meghatározni.

A magyar populációra is érvényes, hogy a szemszín genetikai meghatározásában és becslésében a szakirodalomban ezidáig a leghatékonyabbnak közölt, 6-os SNP szettel történő vizsgálat a leginformatívabb és a hatékonyság nem növelhető a szettet alkotó SNP lokuszok számának növelésével vagy csökkentésével.

A modell bemenetét jelentő szoftveres szemszínbecslés hatékony működése és a biológiai minták automatizált vizsgálhatósága a módszer teljes automatizálását lehetővé teszi, mely egy *automata íriszrajzoló program* kialakítását is elérhető közelségbe hozta. E program működéséhez a jelenlegi modell korlátait azonban le kell bontani. A statisztikai program által az inhomogén szemszíncsoportba sorolt szemek viszonylag magas aránya indokolja a modell pontosítását leginkább, mely a szemszínt alkotó elemi elsődleges és másodlagos szemszínek gyakoriság eloszlásának figyelembevételével a csoportosítás keretkritériumainak pontosabb meghatározását jelenti.

A szemszínbecslés modellépítésében szerzett tapasztalatok megnyitják a lehetőséget más külső emberi jegyek, így akár a hajszín és bőrszín genetikai alapú becsléséhez is.

Az automatizált genetikai alapú szemszínbecslés kiegészítő markervizsgálatként része a katonai biometrikus alkalmazásoknak.

ÖSSZEGZETT KÖVETKEZTETÉSEK

- A humán genetika kutatási eredményeinek katonai alkalmazásai a jelen és a jövő hadviselésének megkerülhetetlen részét jelentik.
- Az ezzel kapcsolatos tudományos közlemények elemzésével az analízis, szintézis, indukció és dedukció kutatási módszereivel ezen elkülönült ismeretanyag tematikus rendszerezése lehetséges.
- Bemutathatók azok a releváns genetikai és hadtudományi fejlődési lépcsők, melyek e határterületi tudományág, a *katonai genetika* kialakulásához vezettek.
- A nemzetközi szakirodalom áttekintése, elemzése és a kinyert adatok csoportosítása alapján a katonai genetikai alkalmazások rendszerbe foglalhatók oly módon, hogy a kutatások, alkalmazások előrehaladásával a besorolás későbbiekben is megfelelően bővíthető.
- A DNS alapú genotipizálás mellett az emberi külső tulajdonságok biológiai mintákból történő előrejelzése, megbecslése, azaz predikciója fontos részét képezi a katonai célú biometrikus személy és tárgyazonosításnak.
- Az emberi szemszín-predikciós modell kialakításához elkészíthető egy olyan számítógépes szoftver, mely a HSV színskála Hue értékének kicsi standard

deviációját kihasználva, alkalmas az emberi szivárványhártya igen pontos, informatív, pixel alapú színelemzésére.

- A DNS alapú emberi szemszín meghatározásban lehetőség van az emberi zöld szemszín becslésére is alkalmas prediktív modell elkészítésére, szemben az eddig ismert kizárólagos kék és barna alapszemszínt megkülönböztető predikciós modellel.
- Az automatizált szemszín-analízis alkalmas az összetett szemszínek egyes alkotó színelemeinek és ezek arányának meghatározására is.
- Az emberi szemszín genetikai öröklésében szerepet játszó génekből statisztikai módszerekkel kiválasztható az a legkevesebb lokusz szám, mely mellett a predikciós modell hatékonysága már szignifikánsan nem növelhető.
- Magyar populációs biológiai minták alapján is működőképes szemszín predikciós modell volt felépíthető, mellyel a jelenleg elérhető modellekhez viszonyított hatékonysággal becsülhető ismeretlen biológiai nyomhagyó személy szemszíne.
- A katonai genetika teljes potenciáljának jogi és társadalmi elfogadtatása – túl az anyagi nehézségeken – kétséges. Sokan (személyek, országok) vallási, erkölcsi, vagy etikai okokból alapvetően elleneznek minden próbálkozást, amely a növények, állatok és az ember genetikai állományának bármilyen fokú megváltoztatására és/vagy használatára irányulnak.

Civil szervezetek, és jogvédők ellenérvrendszerének szilárd alapja alapvetően az országok alkotmányaiban (törvényeiben, egyéb jogszabályaiban) vagy nemzetközi egyezményekben közvetlenül, vagy közvetetten rögzített *genetikai diszkrimináció, és katonai támadó célú felhasználás tilalma.*

Ezzel szemben a genetikában megengedőbb jogszabályi környezettel rendelkező országok, csoportok a genetikai forradalom érájában lépéselőnyre

tehetnek szert az alap biogenetikai kutatási eredmények alkalmazhatóságának, kipróbálásának engedélyezésével, mind a civil mind a katonai szférában.

- A biotechnológia XXI. századi eredményei és a HGP befejeződése megteremtették az alapját egy új tudományterület elkülönülésére, mely a *katonai genetika*.

Ez jól körülhatárolható irányok mentén magába olvasztja számos humán és nem humán alap és alkalmazott biotechnológiai és genetikai kutatási terület eredményeit, melyek közül számosról úgy gondoltuk eddig csak a civil szférában hasznosulhat.

- A már elérhető, és a bizonyosan megvalósítható alkalmazások szerves részét fogják képezni katonai stratégiák tervezésének, a katonai biogenetika eredményeinek használói feltétlen előnybe kerülnek a felderítés, a harckészség (humán erőforrás), az önvédelem, a katasztrófavédelem, a hatékony és effektív reagálás területén, és – a nemzetközi jog kereteit figyelembe véve – a nem halálos fegyverek tárházának bővülése következtében szinte a hadviselés minden szegmensében.
- A katonai típusú alkalmazások tárházának bővülése azonban azok körében, akik életpályaként választják a katonaságot, egy másik következménnyel járhat.

A jövőben az ember, saját genetikai állományában rögzített információival való rendelkezésének joga, mely alapvetően a személy önrendelkezéséhez kötött sérülhet a katonai szolgálatba lépés pillanatában.

- Az előzőekben felvázoltak még hangsúlyosabban utalnak a katonai bioetika és a katonai genetika szoros kapcsolatára, továbbá a genetikai tudás minél szélesebb körű terjesztésének szükségességére, beleértve természetesen a

mindenkori graduális és posztgraduális képzéseket, de a politikai és katonai döntéshozatali szinteket is.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Definiáltam, mint tudományos határterület a „katonai genetika” fogalmát. Ez a humán és nem humán molekuláris biológiai és genetikai kutatások eredményeinek katonai célú alkalmazhatóságát, felhasználását jelenti. E tudásanyag áttekinthető és bővíthető rendszerezést állítottam fel, melybe az új katonai genetikai információk a tudomány fejlődése, változása esetén is besorolhatók.
2. Megterveztem az emberi szemszín automata szivárványhártya-színelemzésére alkalmas informatikai szoftvert (Pigment v1.0), mely a HSV szintér Hue (színárnyalat) értékének kis standard deviációján alapul.
3. Az emberi írisz színbecslésére alkalmas makró modellt építettem, melybe integráltam a Pigment v1.0 szoftvert, mely megfelelő statisztikai erővel képes biológiai mintákból az emberi szemszínt, mint a humán DNS által meghatározott egyik fenotípus jellemzőt megbecsülni.
4. Bizonyítottam, hogy ezen szoftver segítségével magyarországi születésű személyek mintái is alkalmasak – korábban más populációkra közölt statisztikai erővel – az emberi szemszín becslésére, és a modell képes a magyar populációban viszonylag gyakori előfordulású zöld szemszín becslésére is.
5. Igazoltam, hogy építhető olyan hatékony szemszínbecslő modell, mely négy, külső szemlélők által is megkülönböztethető szemszín-csoportot kellő statisztikai hatékonysággal tud DNS vizsgálat alapján meghatározni.
6. Bizonyítottam, hogy a magyar populációs mintában is a szemszín genetikai meghatározásában és becslésében a szakirodalomban ezidáig közölt 6-os SNP szettel történő vizsgálat a leginformatívabb, és a hatékonyság nem növelhető a

szettet alkotó SNP lokuszok számának növelésével vagy csökkentésével.

AJÁNLÁSOK

A jelen értekezésben csak keresztmetszeti pillanatfelvételt készíthettem a katonai genetika alkalmazási területén, rámutatva a kérdéskör tágabb aspektusaira és egy konkrét alkalmazhatóságra, melyben felvázoltam azon lehetőségeket, ahol az automatizált genetikai alapú szemszínbecslés informatív kiegészítő markervizsgálatként megjelenhet célzott katonai alkalmazásokban.

A katonai genetikai tudásanyag hihetetlen gyorsütemű bővülése (és ezzel egyidejű gyors amortizációja!) miatt minden állampolgár tudásanyagának ilyen irányú bővítése szükséges, és része kell, hogy legyen a társadalmi, politikai, katonai felelős gondolkodásnak.

Ez vezethet csak el ahhoz, hogy a civil, de különösen katonai területen megvalósuló bármely biotechnológiai és genetikai alkalmazás hasznosságáról, vagy elítéléséről, elvetéséről megalapozottan lehessen nyilatkozni.

A magyarországi hadtudományba megkezdődött a katonai biogenetika ismeretanyag beépülése, egyes elemei – a tömegpusztító, és a nem halálos fegyverek rendszerezésére vonatkozó fejezetekben – már megtalálhatók [212,213].

A genomika töretlen, igen gyorsütemű fejlődéséből egyértelműen következik, hogy a katonai „genetikához való fordulás a következő leglogikusabb lépése a modern hadviselésnek” [214]. A „homo geneticus militaris” megérkezett.

Nem ismert azonban az, hogy a hadtudomány előszobájában kopogtató biogenetikai forradalom milyen fogadó környezetet talál, milyen a katonai graduális és posztgraduális képzésben résztvevők (leendő döntéshozók), oktatók, avagy a jelen katonai döntéshozóinak katonai genetikai fejlesztések alkalmazására vonatkozó adaptációs ereje.

A közeljövő katonai stratégiai tervezése, vagy nemzetvédelmi koncepciók kialakítása, a kutatás-fejlesztési projektek prioritásainak kijelölése és az erre rendelkezésre álló anyagi erőforrások elosztása, ezen ismertek nélkül nem lehetséges, ezért ajánlom az értekezés gondolatainak, következtetéseinek megfontolását az ezen döntésekre érdemi hatással bíró szakembereknek.

Az értekezés elemeinek bővíthetősége, up-to date ismeretekkel való feltölthetősége miatt azt alkalmasnak tartom graduális és posztgraduális oktatások, továbbképzések, kurzusok tananyagának fejlesztéséhez is.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] <http://www.da-vinci-inventions.com/> (2012.10.13.)
- [2] E. Klee, O. Merk: *The Birth of the Missile: The Secrets of Peenemünde*. Hamburg: Gerhard Stalling Verlag. (1963, angol fordítás: 1965)
- [3] http://www.lanl.gov/history/browse.php?browse_subject=origins (2012.10.13.)
- [4] <http://history.nasa.gov/factsheet.htm> (2012.10.31.)
- [5] <http://web.archive.org/web/20110629074344/http://www.astronautix.com/lvs/r7.htm> (2012.10.31.)
- [6] Committee on Opportunities in Biotechnology for Future Army Applications, Board on Army Science and Technology, National Research Council (2001): *Opportunities in biotechnology for future army application*, The National Academies Press ISBN-10:0-309-08678-7
- [7] M. H. Kayser, F. Liu, A. Hofman: Method for prediction of human iris color. US Patent Application, 20110312534, 2011
<http://www.patentstorm.us/applications/20110312534/fulltext.html>, (2012.06.14)
- [8] B. R. Jasny, D. Kennedy: *The Human Genome*. *Science*, 291 (2001) 1153.
- [9] Ch. R. Darwin: *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. (1861) London: John Murray. 3d edition.
- [10] J. G. Mendel: *Versuche über Pflanzen-Hybriden*. *Verhandlung des Naturforschenden Vereins in Brünn* 4 (1866) 3-47.
- [11] C. Correns: *G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde*. *Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft*, 18 (1900) 158–168.
- [12] <http://www.biodiversitylibrary.org/item/43179#page/5/mode/1up> (2011.12.05)
- [13] E. Tschermak: *Über Künstliche Kreuzung bei Pisum sativum*. *Berichte der Deutsche Botanischen Gesellschaft*, 18 (1900) 232-239.
- [14] W. S. Sutton: *On the morphology of the chromosome group in Brachystola magna*. *Biological Bulletin*, 4 (1902) 24-39.
- [15] <http://www.jic.ac.uk/corporate/about/bateson.htm> (2011.12.05)
- [16] Gh. Hardy: *Mendelian proportions in a mixed population*. *Science*, 28 (706) (1908) 49–50. doi:10.1126/science.28.706.49. ISSN 0036-8075. PMID 17779291

- [17] W. Weinberg: Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg, 64 (1908) 368–382.
- [18] T. H. Morgan: Chromosomes and heredity. *The American Naturalist*, 4 (1910) 449–496.
- [19] A. H. Sturtevant: The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *Journal of Experimental Zoology*, 14 (1913) 43-59.
- [20] H. J. Müller: Artificial transmutation of the gene. *Science*, 46 (1927) 84-87.
- [21] F. Griffith: The significance of pneumococcal types. *Journal of Hygiene*, 27 (1928) 113–159.
- [22] G. W. Beadle, E. L. Tatum: The genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proceedings of the National Academy of Science*, 27 (1941) 499-506.
- [23] O. T. Avery, C. M. MacLeod, M. McCarty: Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic acid Fraction Isolated from *Pneumococcus* Type III. *Journal of Experimental Medicine*, 79 (1944) 137-158.
- [24] E. Chargaff: Chemical Specificity of Nucleic Acids and Mechanism of Their Enzymic Degradation. *Experientia*, 6 (1950) 201-209.
- [25] J. D. Watson, F. H. Crick: Molecular structure of nucleic acids. A structure of deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171 (1950) 737–738, 964–967.
- [26] J-H. Tjio, A. Levan: The chromosome number of man. *Hereditas*, 42 (1956) 1–6.
- [27] F. H. C. Crick, L. Barnett, S. Brenner, R. J. Watts-Tobin: General nature of the genetic code for proteins. *Nature*, 192 (1961) 1227-1232.
- [28] H. O. Smith, K. W. Wilcox: A restriction enzyme from *Haemophilus influenzae* I. Purification and general properties. *Journal of Molecular Biology*, 51 (1970) 379-391.
- [29] H. G. Khorana et al.: Total synthesis of the structural gene for the precursor of a tyrosine suppressor transfer RNA from *Escherichia coli*. 1. General introduction. *J. Biol. Chem.*, 251 (1976) 565–570.
- [30] A. M. Maxam, W. Gilbert: A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Science*, 74 (2) (1977) 560–564.

- [31] F. Sanger, S. Nicklen, A. R. Coulson: DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Science*, 74 (12) (1977) 5463–5467.
- [32] K. Mullis et al.: Specific Enzymatic Amplification of DNA In Vitro: The Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 51 (1986) 263.
- [33] A. Monaco et al.: Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*, 323 (1986) 646-650.
- [34] B. S. Kerem et al.: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 245 (1989) 1073-1080.
- [35] R. D. Fleischmann et al.: Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae*. *Science*, 269 (1995) 496-512.
- [36] The Genome International Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409 (2001) 860–941.
- [37] J. C. Venter et al.: The Sequence of the Human Genome. *Science*, 291 (2001) 1341–1351.
- [38] A. Serra: La rivoluzione genomica: *La Civiltà Cattolica*, 152 (2001) 439–453.
- [39] <http://www.insurancejournal.com/news/international/2011/02/03/183171.htm> (2011.06.21.)
- [40] <http://operatingexperience.doe-hss.wikispaces.net/file/view/Department+of+Commerce+Counterfeit+Electronics+Report.pdf> (2011.06.21.)
- [41] http://dcmaterials.drexel.edu/wp-content/publications/JApplPhys_Vol91_Num-10_2.pdf (2011.06.21.)
- [42] <http://www.adnas.com/> (2011.06.21.)
- [43] <http://www.pr-inside.com/print1253362.htm> (2011.06.21.)
- [44] http://www.adnas.com/sites/default/files/apdn_marks_microchips_for_dod_-_june_22_2011.pdf (2011.06.21.)
- [45] <http://www.dla.mil/informationoperations/sirc/lists/news%20feed/customdispform.aspx?id=38> (2012.10.24.)
- [46] <http://www.nissha.co.jp/english/news/2011/06/news-577.html> (2011.06.21.)
- [47] http://www.adnas.com/sites/default/files/downloads/digitaldna_launch_may_10-2012.pdf (2012.10.24.)

- [48] K. Szabó: Speciális QR-kódok készítése Szakdolgozat TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KMR-2010-0003. Eötvös Loránd Tudományegyetem Informatikai Kar, Média- és Oktatásinformatikai Tanszék 3
- [49] <http://www.adnas.com/smart-dna-anti-intruder-systems> (2012.10.24.)
- [50] <http://www.opbw.org> (2011.05.28)
- [51] <http://www.cbd.int/biosafety/> (2011.05.28)
- [52] T. A. Fowler, P. R. Holmes, F. K. Crundwell: Mechanism of Pyrite Dissolution in the Presence of *Thiobacillus ferrooxidans*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 65 (7) (1999) 2987–2993.
- [53] A. Juhaz, R. Naidu: Bioremediation of high molecular weight polycyclic aromatic hydrocarbons: a review of the microbial degradation of benzo [a]pyrene. *International Biodeterioration and Biodegradation*, 45 (2000) 57-88.
- [54] A. Thomas, E. Hill: *Aspergillus fumigatus* and Supersonic Aviation 2. Corrosion, *Int. Biodeterior. Bull.*, 12 (4) (1976) 116-119.
- [55] D. Nica et al.: Isolation and characterization of microorganisms involved in the biodeterioration of concrete in sewers. *International Biodeterioration and Biodegradation*, 46 (2000) 61-68.
- [56] J. D. Gu et al.: Microbial degradation of polymeric coatings measured by electrochemical impedance spectroscopy. *Biodegradation*, 1 (1998) 39-45.
- [57] G. Saylor: Field applications of genetically engineered microorganisms for bioremediation processes. *Current Opinion in Biotechnology*, 11 (2000) 286-289.
- [58] T. J. Fleischmann et al.: Anaerobic transformation of 2,4,6-TNT by bovine ruminal microbes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314, 4 (2004) 957–963.
- [59] A. M. Chakrabarty: Microorganisms having multiple compatible degradative energy-generating plasmids and preparation thereof. United States Patent, 4259444 31.03.1980.
- [60] H. J. Agostini et al.: Identification and characterization of *uvrA*, a DNA repair gene of *Deinococcus radiodurans*. *J. Bacteriol.*, 178 (1996) 6759–6765.
- [61] K. Satoh, et al.: Down-regulation of Radioresistance by LexA2 in *Deinococcus radiodurans*, *Microbiology*, 152, 11,(2006)3217-3226.
- [62] T. Zwillich: A tentative comeback for bioremediation. *Science*, 289, 5488 (2000) 2266–2267.

- [63] J. D. Gu et al.: Microbial degradation of materials: general processes. In: Revie, W. (ed.) *The Uhlig Corrosion Handbook* (2nd ed.), John Wiley & Sons, New York, (2000) 349–365.
- [64] P. Szafranski, Ch. Mello, T. Sano: Compositions and methods for controlling genetically engineered organisms. (US Patent 6287844) 09.11.2001.
- [65] J. von Aken, E. Hammond: Genetic engineering and biological weapons. *EMBO reports* (special issue), 4 (2003) 57-60.
- [66] L. Juhász., A. Huszár: Gondolatok Ken Alibek: Biohalál című könyve kapcsán http://www.edis.hu/?pageid=tudastar_biohalal (2001). (2010-09-22)
- [67] P. A. Ham: An army of suspects: The history and constitutionality of the U.S. military's DNA repository and its access for law enforcement purposes. *Army Lawyer*, July/August (2003) 1-19.
- [68] R. D. MacElroy: Some comments on the evolution of extremophiles. *Biosystems*, 6 (1974) 74–75.
- [69] S. Santerelli, et al.: Military antenna design using simple and competent genetic algorithms. *Mathematical Modelling*, 43 (9-10) (2006) 990-1022.
- [70] W. Murray: Military adaption in war. IDA Paper P-4452.
- [71] S. Baruch, K. Hudson: Civilian and military genetics: Nondiscrimination policy in a Post-GINA World. *AJHG*, 83 (2008) 435-444.
- [72] M. Nunes: Public remarks at Genetics and Public Policy Center conference Washington, DC., http://www.dnapolicy.org/news.past.php?action=detail&past_event_id=25 (2006). (2011.07.01.)
- [73] P. B. Gold, B. Frueh, B. Christopher: Compensation-seeking and extreme exaggeration of psychopathology among combat veterans evaluated for posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous & Mental Diseases*, 187 (11) (1999) 680-684.
- [74] Committee on Veterans Compensation for Posttraumatic Stress Disorder, Institute of Medicine and National Research Council: *PTSD Compensation and Military Service*. The National Academies Press, ISBN-10: 0-309-10552-8 (2007).
- [75] J. M. Wolf, S. Mountcastle, B. D. Owens: Incidence of Carpal Tunnel Syndrome in the US Military Population. *Hand*, 4,4 (2007) 289-293.
- [76] <http://www.terebess.hu/keletkultinfo/ramajana.html> (2010-09-12)
- [77] <http://web.zone.ee/aurin/regek/BEmiamahabharata.html> (2010-09-12)

- [78] P. Olivelle: *Manu's Code of Law: A Critical Edition and Translation of the Mānava-Dharmasastra*. Oxford: Oxford University Press. (2005) ISBN 0-195-17146-2.
- [79] <http://www.waterwar.com/docs/conflictchronology.pdf> (2010-09-12) p.3.
- [80] E. M. Eitzen, E. T. Takafuji: *Historical Overview of Biological Warfare*. In *Textbook of Military Medicine, Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Published by the Office of The Surgeon General, Department of the Army, USA. (1997) 415-424.
- [81] <http://warandgame.wordpress.com/2009/06/16/battle-of-liegnitz-1241/> (2010-09-12)
- [82] [http://translate.google.hu/translate?hl=hu&sl=en&tl=hu&u=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FHague_Conventions_\(1899_and_1907\)&anno=2](http://translate.google.hu/translate?hl=hu&sl=en&tl=hu&u=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FHague_Conventions_(1899_and_1907)&anno=2) (2010-09-12)
- [83] <http://www.2worldwar2.com/blitzkrieg.htm> (2010-09-12)
- [84] http://wiki.miner.hu/Vegy_i_fegyver (2010-09-12)
- [85] <http://emedicine.medscape.com/article/829613-overview> (2010-09-12)
- [86] <http://hu.wikipedia.org/wiki/K%C3%B6nyv%C3%A1z> (2010-09-13)
- [87] <http://www.asbestosresource.com/mesothelioma> (2010-09-13)
- [88] T. Carreón et al.: Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occup Environ Med*, 67 (2010) 348-350.
- [89] V. T. Puliappadamba et al.: Nicotine-induced survival signaling in lung cancer cells is dependent on their p53 status while its down-regulation by curcumin is independent. *Molecular Cancer*, 2010, 9:220, doi:10.1186/1476-4598-9-220, <http://www.molecular-cancer.com/content/9/1/220>
- [90] E. D. Pleasance et al.: A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*, 463 (2010) 14 184-189., doi:10.1038/nature08629:
- [91] Y. Aoki: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disrupters--what we have learned from Yusho disease. *Environ Res.*, 86 (1) (2001) 2-11.
- [92] J. M. Opitz, H. R. Wiedemann: In Memoriam: Widukind Lenz, 1919-1995. *American Journal of Medical Genetics*, 65:2 (1996) 142-145.
- [93] D. Gutierrez: Big Pharma's Thalidomide Drug was Actually Developed as Nazi Chemical Weapon (Today It's Used as Chemotherapy) (2009). <http://www.naturalnews.com/026058.html> (2010-09-13)

- [94] T. Ito et al.: Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity. *Science*, 327(5971)(2010) 1345-1350
- [95] L. Somlyódi: Az értől az óceánig - a víz: a jövő kihívása. (2003) www.mindentudas.hu/doc/somlyody_nyomtathato.rtf (2010-09-13)
- [96] <http://www.nimd.go.jp/english/index.html> (2010-09-13)
- [97] M. R. N. Kugler: Minamata Disease Thousands poisoned, disabled, and killed. (2004) <http://rarediseases.about.com/od/rarediseases1/a/102304.htm> (2010-09-13)
- [98] B. Rappert, M. J. Selgelid: On the dual uses of science and ethics. ANU E Press ISBN (ebook) 9781925021349 (2013)
- [99] D. Feakes: Global society and biological and chemical weapons, in Mary Kaldor, Helmut Anheier and Marlies Glasius: *Global Civil Society Yearbook 2003*. Oxford University Press, 87–117.
- [100] R. Pellérdi: Az ABV védelem kihívásai háborús és békeműveletekben. Doktori (PhD) értekezés, ZMNE (2007)
- [101] M. Ghanei, A. A. Vosoghi: An Epidemiologic Study to Screen for Chronic Myelocytic Leukemia in War Victims Exposed to Mustard Gas. *Envir. Health Persp.*, 110:5 (2002) 519-521.
- [102] *Gulf War and Health, Vol. 8: Health Effects of Serving in the Gulf War Update 2009* <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=-12835> (2010-09-17) és http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12835 (2010-09-17)
- [103] R. Hindin et al.: Teratogenicity of depleted uranium aerosols: A review from an epidemiological perspective. *Environmental Health*, 4 (2005) 17. doi:10.1186/1476-069X-4-17
- [104] http://www.gulflink.osd.mil/khamisiyah_iii/ (2010-09-17)
- [105] Easton, D. F., et al.(1988): Cancers of the respiratory tract in mustard gas workers. *Br J Ind Med* 45(10): 652-9.
- [106] IARC. 1975. Some Aziridines, N-, S-, and O-Mustards and Selenium. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 9. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 286
- [107] Pavuk, M. et al.: Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) levels and thyroid function in Air Force veterans of the Vietnam War. *Ann Epidemiol* 13(5) (2003) 335-343.

- [108] M. DeVito, M. et al.: Comparisons of estimated human body burdens of dioxinlike chemicals and TCDD body burdens in experimentally exposed animals. *Environ Health Perspect*, 103(9) (1995) 820-31.
- [109] IARC. 1997. Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 69. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 666.
- [110]<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=72016020-BDB7-CEBA-F3E5A7965617C1-C1> (2010-09-17)
- [111] A. J. Jeffreys, V. Wilson, S. L. Thein: Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature*, 314 (1985) 67-73.
- [112] A. J. Jeffreys, V. Wilson, S. L. Thei: Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature*, 316 (6023) (1985) 76-79.
- [113] Y. Nakamura: Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) Markers for Human Gene Mapping Science. *Science*, 235, (1987) 1616-1622.
- [114] R. Saiki, S. Scharf, F. Faloona, K. Mullis, G. Horn, H. Erlich: Enzymatic Amplification of Beta-Globin Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Science*, 230 (1985) 1350.
- [115] K. Mullis, F. Faloona, S. Scharf, R. Saiki, G. Horn, H. Erlich: Specific Enzymatic Amplification of DNA In Vitro: The Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 51 (1986) 263.
- [116] K. Mullis: Process for Amplifying Nucleic Acids US 4,683,202 July 28, 1987
- [117] K. Mullis, H. Erlich, N. Arnheim, G. Horn, R. Saiki, S. Scharf: Process for Amplifying, Detecting, and/or Cloning Nucleic Acid Sequences US 4,683,195 July 28, 1987
- [118] M.H. Polymeropoulos et al.: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human beta-actin related pseudogene H-beta-Ac-psi-2 (ACTBP2). *Nucleic Acids Res.*, 20 (1992) 1432
- [119] Promega : PowerPlex 1.1 (FL labeled), PowerPlex 16 (JOE labeled) primer sequences
 5'-GGGGGTCTAAGAGCTTGTA AAAAAG-3', 5'-[JOE]-
 GTTTGTGTGTGCATCTGTAAGCATGTATC-3'
- [120] L. Jin, et al.: Defining microsatellite alleles by genotyping global indigenous human populations and non-human primates. *J Forensic Sci*, 42(3) (1997) 496-499.

- [121] M. D. Barber: Sequence analysis and allelic designation of the two short tandem repeat loci D18S51 and D8S1179. *Int J Leg Med*, 109 (1996) 62-65.
- [122] H. A. Hammond, et al.: Evaluation of 13 short tandem repeat loci for use in personal identification applications. *Am J Hum Genet*, 55 (1994) 175-189.
- [123] H. Li, et al.: Three tetranucleotide polymorphisms for loci: D3S1352, D3S1358, D3S1359. *Hum Mol Genet*, 2 (1993) 1327.
- [124] A. M. Lins, et al.: Development and population study of an eight-locus short tandem repeat (STR) multiplex system. *J Forensic Sci* 43(6) (1998) 1168-1180.
- [125] Applied Biosystems kit: SGM Plus
- [126] M. V. Lareu, et al.: Sequence variation of a hypervariable short tandem repeat at the D12S391 locus. *Gene*, 182 (1996) 151-153.
- [127] R. E. Straub, et al.: A microsatellite genetic linkage map of human chromosome 18. *Genomics*; 15 (1993) 48-56.
- [128] V. Sharma, M. Litt: Tetranucleotide repeat polymorphism at the D21S11 locus. *Hum Mol Genet*, 1(1) (1992) 67.
- [129] M. H. Polymeropoulos, et al.: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human coagulation factor XIII A subunit gene (F13A1). *Nucleic Acids Res*, 19 (1991) 4306.
- [130] D. Y. Nishimura, J. C. Murray: A tetranucleotide repeat for the F13B locus. *Nucleic Acids Res*, 20 (1992) 1167.
- [131] M. H. Polymeropoulos, et al.: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human c-fes/fps proto-oncogene (FES). *Nucleic Acids Res*, 19 (1991) 4018.
- [132] K. A. Mills, D. Even, J. C. Murray: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human alpha fibrinogen locus (FGA). *Hum Mol Genet* 1 (1992) 779.
- [133] C. M. Hearne: Tetranucleotide repeat polymorphism at the HPRT locus. *Nucleic Acids Res*, 19 (1991) 5450.
- [134] G. Zuliani, H. H. Hobbs: Tetranucleotide repeat polymorphism in the LPL gene. *Nucleic Acids Res*, 18 (1990) 4958.
- [135] A. Edwards, et al.: DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am J Hum Genet*, 49 (1991) 746-756.
- [136] R. Anker, T. Steinbrueck, H. Donis-Keller, H.: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human thyroid peroxidase (hTPO) locus. *Hum Mol Genet*, 1 (1992) 137.

- [137] C. P. Kimpton, A. Walton, P. Gill: A further tetranucleotide repeat polymorphism in the vWF gene. *Hum. Mol. Genet.*, 1 (1992) 287.
- [138] O. S. Handt, et al.: Compilation of human mtDNA control region sequences. *Nucleic Acids Res*, 26 (1998) 126–129.
- [139] B. Pakendorf, M. Stoneking: Mitochondrial dna and human evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6 (2005) 165-183.
- [140] Á. Zavada: http://www.otka.hu/index.php?akt_menu=1535 (2012.10.27.)
- [141] <https://promo.gelifesciences.com/na/K12242/#.UJuIG2cbtWk> (2012.11.08.)
- [142] <http://www.gd-itronix.com/upload/pdf/mil-std-810f.pdf> (2012.11.08.)
- [143] A. J. Jeffreys, et al.: Identification of the Skeletal Remains of Josef Mengele by DNA Analysis. *For Sci Int.*, 56(1) (1992) 65-76.
- [144] N. Mohos: Nehézbombázók bevetésén. Az amerikai repülők egy tipikus napja *Rubicon*, 2012 /09-10
- [145] Z. Jánkfalvi: A sáti „Nagy vas”. *ARANYSAS* (Katonai repülés, gépek és emberek, hadi históriák) december 2004, 54.
- [146] <http://www.arlingtoncemetery.net/rwmckee.htm> (2014.02.10.)
- [147] http://www.cstl.nist.gov/strbase/str_ref.htm (2012-11-05)
- [148] N. van Camp, et al.: National Forensic DNA Databases in the EU. *European Ethical-Legal Papers N°9*, Leuven, 2007. ISBN: 978-90334-66-35-9
- [149] Convention on the stepping up of cross-border cooperation, particularly in combating terrorism, cross-border crime and illegal migration. hozzáférhető: <http://www.libertysecurity.org/IMG/pdf/Prum-ConventionEn.pdf> (2012.11.06.)
- [150] Combined DNA Index System: <http://www.fbi.gov/about-us/lab/codis> (2012-11-05)
- [151] K. W. P. Miller and B. Budowle: A Compendium of mtDNA Control Region. *Croat Med J*, 42 (2001) 315-327.
- [152] C. S. Brion: Department of Defense DNA Registry and the U.S. Government Accounting Mission. Personnel Accounting Community Strategic Planning Conference, August 16-18, 2005., Arlington, VA, USA, <http://www.fas.org/irp/eprint/dod-dna.pdf> (2012-11-05)
- [153] Department of Defense, USA: Report of the Defense Science Board Task Force on Defense Biometrics. March 2007., 25-33.
- [154] K. Csete, M. Schürenkamp, T. Varga: The STR systems HumVWA and HumACTBP2 in a Hungarian population. *Int J Legal Med*, 108(6) (1996) 316-317.

- [155] A. Lászik, B. Brinkmann, P. Sotonyi, A. Falus: Automated fluorescent detection of a 10 loci multiplex for paternity testing. *Acta Biologica Hungarica*; 51 (1) (2000) 99-105.
- [156] S. Füredi, M. Angyal, Zs. Kozma, J. Sétáló, J. Woller, Zs. Pádár: Semiautomatic DNA profiling in a Hungarian Gypsy population using the STR loci HumVWF31, HumTH01, HumTPOX, and HumCSF1PO. *Int J of Legal Med*, 110:4 (1997) 184-187.
- [157] Zs. Kozma, J. Sétáló, A. Nishimura, I. Bajnóczky, K. Nishi: HUMTH01, HUMTPOX and HUMCSF1PO STR loci: allele frequency distributions in a Hungarian and a Japanese population groups investigated by a triplex PCR and manual typing. *Acta Crim Japon*, 63(4) (1997) 105-111.
- [158] Zs. Kozma, A. Nagai, J. Woller, S. Füredi, J. Sétáló, I. Ohya, K. Nishi: Fluorescence based co-amplification and automated detection of STR loci HUMFIBRA and HUMD21S11 in a Hungarian population sample. *Int J Legal Med*, 111 (1998) 103-104.
- [159] S. Füredi, Zs. Kozma, J. Woller, Zs. Pádár, M. Angyal, I. Bajnóczky, K. Nishi: Population genetic data on four STR loci in a Hungarian Romany population *Int J Legal Med*, 112 (1998) 72-74.
- [160] Zs. Kozma, A. Nagai, J. Sétáló, Y. Watanabe, I. Usiyama, A. I. Ohya, K. Nishi: Allele "6.3" for the HUMTH01 STR locus: A new variant allele typed in a Hungarian Caucasian individual. XVIIth Congress of the International Academy of Legal Medicine, August 20-23, Dublin, Ireland, 1997 Poster 91
- [161] B. Egyed, S. Füredi, M. Angyal, L. Boutrand., A. Vandenberghe, J. Woller, Zs. Pádár: Analysis of eight STR loci in two Hungarian populations. *Int J Legal Med*, 113 (1999) 272-275.
- [162] I. Mendizabal, et al.:Reconstructing the Population History of European Romani from Genome-wide Data. *Curr Biol.*, (2012) Dec 5. PII: S0960-9822(12)01260-2. DOI: 10.1016/j.cub.2012.10.039.
- [163] H. Pamjav, R. Kugler, A. Zalán, A. Völgyi, Zs. Straky, P. Endrédi, Zs. Kozma: X chromosomal recombination study in three-generation families in Hungary DOI: 10.1016/j.fsigen.2011.08.009 14 September 2011 *Forensic Science International: Genetics*, 2012 May; 6(3): e95-6. /Epub 2011 Sep 13./
- [164] Z. Kis, A. Zalán, A. Völgyi, Zs. Kozma, L. Domján, H. Pamjav: Genome deletion and insertion polymorphisms (DIPs) in the Hungarian population.

DOI:10.1016/j.fsigen.2011.09.004 Forensic Sci Int: Genetics, Vol. 6, Issue 5, Pages e125-e126

[165] H. Pamjav, Z. Juhász, A. Zalán, E. Németh, B. Damdin: A comparative phylogenetic study of genetics and folk music: *Mol Genet Genomics*, Apr;287(4): (2012) 337-49. Epub 2012 Mar 4.

[166] M. D. Coble, et al.: Mystery Solved: The Identification of the Two Missing Romanov Children Using DNA Analysis *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4838. Published online 2009 March 11. doi: 10.1371/journal.pone.0004838

PMCID: PMC2652717

[167] D. S. Primorac et al.: Identification of War victims from mass graves in Croatia, Bosnia and Hercegovina by the use of standard forensic methods and DNA typing. *J Forensic Sci*, 41 (1996) 891-894.

[168] <http://www.newscientist.com/article/dn20439-osama-bin-laden-how-dna-identified-his-body.html#.UwJD6GJdW70> (2014.02.16.)

[169] International HapMap Consortium: A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, 449(7164) (2007) 851-861.

[170] C. Meissner, S. Ritz-Timme: Molecular pathology and age estimation. *Forensic Sci Int* (2010) doi:10.1016/j.forsciint.2010.07.010

[171] D. Zubakov, F. Liu, M. C.van Zelm, J. Vermeulen, B. A. Oostra, C. M. van Duijn, G. J. Driessen, J. J.van Dongen, M. N. Kayser, A. W. Langerak: Estimating human age from T cell DNA rearrangements. *Curr. Biol.*, 20(22) (2010) R970.

[172] W. Branicki et al.: Model-based prediction of human hair color using DNA variants. *Hum. Genet.*, 129(4) (2011) 443–454., doi:10.1007/s00439-010-0939-8

[173] F. Liu, K. van Duijn, J. R. Vingerling, A. Hofman, A. G. Uitterlinde et al.: Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes. *Curr Biol* 19 (2009) R192–193.

[174] S. Walsh, et al.: IrisPlex: A sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information, *Forensic Sci Int Genet*, doi:10.1016/j.fsigen.2010.02.004

[175] S. Walsh, A. B. Lindenbergh, S. Zuniga, T. Sijen, P. de Knijff, M. N. Kayser, K. Ballantyne: Developmental validation of the IrisPlex system: Determination of blue and brown iris colour for forensic intelligence. *Forensic Sci Int Genet*, (2010) doi:10.1016/j.fsigen.2010.09.008

- [176] <http://books.google.hu/books?id=vp0JaSN88XAC&printsec=frontcover&dq=-inauthor:%22Clement+I+%28Pope.%29%22&hl=hu&sa=X&ei=B8fZT-icEuSD4-gTjwfyVAw&ved=0CEcQ6AEwAw#v=onepage&q&f=false> (2012.06.14)
- [177] W. Paley: *Natural Theology, and Tracts*. Press In: *The Works of William Paley*, Volume III., T. & J. Almann, London, (1802).
- [178] Ch. Darwin: *The Origin of Species*, 1859, in Ed.:J.M. Dent & Sons Ltd., London, p. 167, (1971).
- [179] A. F. Fercher, C. K. Hitzenberger, W. Drexler, G. Kamp, H. Sattmann: *In Vivo Optical Coherence Tomography*. *Am J Ophthalmol*, 116:1 (1993) 113-114.
- [180] A. Naseri, A. Pouyan, N. Kavian: *Automatic Detection of Retina Layers using Texture Analysis*. *International Journal of Computer Applications*, 46(1)(2012) 29-33.
- [181] L. Flom, A. Safir: *Iris Recognition System*. US patent 4,641,349, Patent and Trademark Office, Washington, D.C., 1987.
- [182] J. Daugman: *Biometric Personal Identification System Based on Iris Analysis*. US patent 5,291,560, Patent and Trademark Office, Washington, D.C., 1984.
- [183] M. H. Kayser, F. Liu, A. Hofman: *Method for prediction of human iris color*. US Patent Application 20110312534,2011.
<http://www.patentstorm.us/applications/20110312534/fulltext.html>, (2012.06.14)
- [184] J. M. Seddon: *Evaluation of an Iris Color Classification System*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 31(8) (1990) 1592-1598.
- [185] J. Kőrösy: *Couleur de la peau, des cheveux et des yeux à Budapest*. *Annales de Démographie Internationale*, 1 (1877) 136–137.
- [186] Gy. Acsádi, A. Csizmadia, P. Lipták, J. Nemeskéri, T. Tarnóczy: *Az ivádi embertani kutatások*. *MTA IV Oszt Közl* 2 (1954) 223–225.
- [187] L. Bartucz: *A magyar ember — Magyar föld — Magyar faj IV*. Budapest, (1938) 319.
- [188] Gy. Farkas. *Csongrád megyei gyermekek szem és hajszíne*. *Anthropológiai Közlemények*, 8 (1964) 17–35.
- [189] Gy. Farkas, P. Lipták: *Orosháza története és néprajza II*. Orosháza, (1965) 361–363.
- [190] M. Malán: *A hadikfalvi székelyek szem és hajszíne*. *A Ferencz József Tudomány Egyetem, Embertani Intézetének Közleménye*, Budapest, (1942) 1–12.

- [191] Gy. Dezső: The Frequency of Eye and Hair Colours in some Hungarian Populations, *Annls hist-nat Mus nat hung*, 60 (1968) 343-347.
- [192] Gy. Henkey: A magyarság és más kárpát-medencei népek etnikai embertani vizsgálata, Magyar Őstörténeti Kutató és Kiadó Kft, Budapest, (2002) ISBN: 9638608455
- [193] E. J. German et al.: A novel system for the objective classification of iris colour and its correlation with response to 1% tropicamide. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 18 (1998) 103–110.
- [194] T. Takamoto, B. Schwartz, L. B. Cantor, J. S. Hoop, T. Steffens: Measurement of iris color using computerized image analysis. *Current Eye Research*, 22(6) (2001) 412-419.
- [195] M. Melgosa, M. J. Rivas, L. Gomez, E. Lita: Towards a colorimetric characterization of the human iris. *Ophthal. Physiol. Opt.*, 20(3) (2000) 252-260.
- [196] R. W. G. Hunt: *Measuring Colour*, 3rd ed. Kingston-upon-Thames, Fountain Press, 1998.
- [197] S. Fan, C. Dyer, L. Hubbard: Quantification and Correction of Iris Color, Technical Report 1495, University of Wisconsin-Madison, 2003.
- [198] K. Okuma, A. Taleghani, J. F. G. de Freitas, J. J. Little, D. G. Lowe: A Boosted Particle Filter: Multitarget Detection and Track-ing. In *European Conference on Computer Vision*, I (2004) 28-39.
- [199] H. Liu, Y. Wu, H. Zha: Eye states detection from color facial image sequence. In: *SPIE International Conference on Image and Graphics*, 4875 (2002) 693–698.
- [200] M. A. Teus, E. A. Márquez, P. L. Suescun: Incidence of iris colour change in latanoprost treated eyes. *Br J Ophthalmol*, 86 (2002) 1085-1088. doi:10.1136/bjo.86.10.1085
- [201] P. D. Imesch, I. H. L. Wallow, D. M. Albert: The color of the human eye: A review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Survey of Ophthalmology*, 41 (1997) Supplement 2, S117-S123.
- [202] A. Simon, D. M. Worthen, J. A. Mitas: An evaluation of iridology. *Journal of the American Medical Association*, 242 (1979) 1385-1387.
- [203] E. Ernsts: Iridology: not useful and potentially harmful. *Arch Ophthalmol*, 118(1) (2000) 120-121.
- [204] D. Gabor: *Theory of Communication*, J. Institute of Electrical Engineers, 93, (1946) 429-457.

- [205] J. Daugman: Iris recognition border crossing system in the UAE. *International Airport Review*, (2), (2004)
- [206] J. Daugman: Iris Recognition at Airports and Border-Crossings. *Encyclopedia of Biometrics*, (Eds.): Li, S.Z., Jain, A.K., Springer, US, (2009) 819-825.
- [207] http://tools.invitrogen.com/content/sfs/manuals/cms_057275.pdf
- [208] Zs. Kozma, G. Sándor, H. Pamjav: Predicting of human eye colour as an external visible characteristic (EVC) using informative SNPs and its possible applications: preliminary results. 5th International Symposium of the Osteuropaverein on Legal Medicine, 04.12.-04.14., 2012., Szeged, Hungary (oral presentation in English language)
- [209] A. Volgyi, A. Zalan, G. Sandor, Z. Kis, E. Toldy, E. Susa, H. Pamzsav: Prediction of iris, hair and skin color in the Hungarian population. Poster presentation at 24th World Congress of the International Society for Forensic Genetics, Wien, Austria 08.29 –09.03. 2011, http://isfg2011.book-of-abstracts.com/fileadmin/isfg2011/ISFG_BoA_2011_Web.pdf
- [210] E. Toldy: A magyar populáció szemszínének meghatározása klasszikus és szoftveres módszerekkel. Diplomamunka, ELTE Természettudományi Kar, Biológiai Intézet, Biológus mesterszak, 2013
- [211] Á. Erős: A humán írisz színének igazságügyi célú predikciója DNS vizsgálatok alapján Diplomamunka ELTE Természettudományi Kar, Biológiai Intézet, Biológus mesterszak
- [212] A. Huszár: a bioetika katonai vonatkozásai és a nem halálos fegyverek. [http://www.zmne.hu/tanszekek/ehc/konferencia/april2001/eload2.html\(2001\)](http://www.zmne.hu/tanszekek/ehc/konferencia/april2001/eload2.html(2001)). (2011.06.30.)
- [213] I. Resperger: Kockázatok, kihívások és fenyegetések a XXI. században. *Az Országos Kiemelt Kutatási Tanulmányok pályázata*, (2002) 24.
- [214] R. Christopher: *Genesis – The apocalypse*. ISBN-10: 1424160227 (In USA 09.30/2007) <http://www.prweb.com/releases/2007/12/prweb576709.htm> (2011.06.30.)

FÜGGELÉK:

App.01: Emberi Genom Projekt: angolul Human Genom Project (HGP): Nemzetközi tudományos együttműködés (1990-2003), mely – az USA vezetésével – azzal az elsődleges céllal jött létre, hogy meghatározza az emberi örökítő anyag, a DNS purin és pirimidin bázissorozatát, majd ezt követően feltérképezze az emberi gének pontos lokalizációját.

App.02: „Let us fix our thoughts upon him, and behold, with the eyes of our soul, his long-suffering purpose.” (The First Epistle of Clemens Romanus to the Church of Corinth, in J. Chalmers, Aberdeen 1768, 19:3 p.29) <http://bible.cc/matthew/6-22.htm> /New International Version ©1984/ (2012.07.30)

App.03: Fuchs kripták: Kerekded mélyedések, vagy nyílások a kollázs és az írisz szegély mellett. A csarnokvíz szabályozott áramlását biztosítják az elülső csarnok és az írisz strómája között az írisz mozgásai (szembogár szűkület, és tágulat) során. (Millodot: Dictionary of Optometry and Visual Science, 7th edition. © 2009 Butterworth-Heinemann, fordítás a szerzőtől)

App.04: RGB: Úgy nevezett additív színmodell, melyben a vörös, zöld és kék alapszínek különböző arányú keveréséből széles színspektrum jön létre. A színskála neve az alkotó alapszínek angol neveinek kezdőbetűiből (red, green, blue) alkotott mozaikszó. (<http://en.wikipedia.org/wiki/RGB> /2012.06.13./, fordítás a szerzőtől)

App.05: CIE: A Nemzetközi Fénytani Társaság (a francia rövidítéséből CIE: Commission Internationale de l'éclairage) definiálja a megvilágítás, a színek és színskálák standardjait és öröklik ezek nemzetközi egységes alkalmazásán. 1913-ban alapították, mint a ma még – ennek ellenére – Bécsben működő Nemzetközi Fotometriai Társaság utódjaként. CIE L*a*b* (CIELAB) a legösszetettebb színtér melyet a CIE elfogad. Az emberi szem által látható összes színárnyalatot tartalmazza. (http://en.wikipedia.org/wiki/International_Commission_on_Illumination)

App.06: 1997-évi CLIV. törvény: Az egészségügyről:

157. § Az emberen végzett orvostudományi kutatás (a továbbiakban: kutatás) célja a betegségek kórismezésének, gyógykezelésének, megelőzésének és rehabilitációjának javítása, okainak és eredetének jobb megismerése, beleértve olyan beavatkozásokat és megfigyelési módozatokat is, amelyek eltérnek a megszokott egészségügyi ellátás során alkalmazottaktól, illetőleg, amelynek során még nem teljesen ismert és kivizsgált hatású tényezőket (hatóanyagok, anyagok, eszközök, eljárások, módszerek, körülmények, feltételek) alkalmaznak.

164/A. § 464 (1)465 A jogszabály szerinti beavatkozással nem járó vizsgálat a 157. és 158. §, a 159. § (2) bekezdése, a 161. § (1) és (2) bekezdése, a 162. és 163. §, továbbá a 164. § (1) bekezdése alapján végezhető. Utólagos, beavatkozással nem járó vizsgálat esetén a kutatási alany tájékoztatására és a vizsgálatba való beleegyezésére vonatkozóan az egészségügyért felelős miniszter eltérő szabályokat határozhat meg.

(2)466 A (3) és (5) bekezdésben nem említett beavatkozással nem járó vizsgálat esetében a szakmai-etikai engedélyt az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló kormányrendelet szerinti kutatás-etikai bizottság a kérelem megérkezését követő naptól számított negyvenöt napon belül adja meg.

(3)467 Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló törvény szerinti beavatkozással nem járó vizsgálatok esetében

a) a más EGT-tagállamot nem érintő vagy nem hatósági határozat végrehajtása érdekében végzett vizsgálatok megkezdéséhez hatósági engedély szükséges, amelynek kiadásáról a kérelem benyújtásától számított 60 napon belül kell dönteni,

b) a más EGT-tagállamot is érintő és hatósági határozat végrehajtása érdekében végzett beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálatok elvégzéséhez az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló kormányrendeletben szabályozott etikai engedély, valamint a vizsgálat megkezdéséig történő bejelentés szükséges. Az engedély kiadásáról az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló kormányrendelet szerinti farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság által jóváhagyott vizsgálati terv és a kérelem benyújtásától számított 45 napon belül kell dönteni.

(4)468 Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló törvény szerinti beavatkozással nem járó vizsgálatok engedélyezése során született határozattal szemben fellebbezésnek helye nincs.

(5)469 Az orvostechnikai eszközökkel végzett beavatkozással nem járó vizsgálat megkezdéséhez hatósági engedély szükséges, amelynek kiadásáról a kérelem benyújtásától számított hatvan napon belül az orvostechnikai eszközökkel kapcsolatos hatósági feladatok ellátására kijelölt szerv dönt.

App.07: 2008-évi XXI. törvény: a humán genetikai adatok védelméről, a humán genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól

2. § (1)⁴ E törvény rendelkezéseit - a 27. § (2) bekezdésében foglalt eltéréssel - a Magyarország területén végzett, e törvény szerinti humán genetikai vizsgálat, illetve humán genetikai kutatás céljából történő genetikai mintavételre, a mintavétel helyétől függetlenül a genetikai adat kezelésére, feldolgozására, továbbá humán genetikai vizsgálatra és humán genetikai kutatásra, valamint a biobankokra kell alkalmazni.

(2) E törvényt a teljesen vagy részben automatizált eszközzel, valamint a manuális módon végzett adatkezelésre és adatfeldolgozásra egyaránt alkalmazni kell.

(3)⁵ *E törvény hatálya nem terjed ki a bűnügyi nyilvántartási rendszerről, valamint a bűnügyi és rendészeti biometrikus adatok nyilvántartásáról szóló törvény szerinti DNS-profil-nyilvántartásra, valamint más igazságügyi, bűnüldözési és bűnmegelőzési célból történő adatkezelésre.*

App.08. A Pig2, Pig4, Pig8, Pig12, Pig13 és Pig14 SNP-t tartalmazó leginformatívabb 6-os SNP szett visszatesztelésekor kapott R-GUI 2.15.3 programszkript.

```
R version 3.0.2 (2013-09-25) -- "Frisbee Sailing"  
Copyright (C) 2013 The R Foundation for Statistical Computing  
Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit)
```

```
R is free software and comes with ABSOLUTELY NO WARRANTY.  
You are welcome to redistribute it under certain conditions.  
Type 'license()' or 'licence()' for distribution details.
```

```
R is a collaborative project with many contributors.  
Type 'contributors()' for more information and  
'citation()' on how to cite R or R packages in publications.
```

```
Type 'demo()' for some demos, 'help()' for on-line help, or  
'help.start()' for an HTML browser interface to help.  
Type 'q()' to quit R.
```

```
> setwd("d:/szemek/errmegerto/Tisztán/eles1")
```

```

getwd()

>
[1] "d:/szemek/errmegerto/Tisztán/eles1"

> irismultinom=read.csv2("multiinputszoftr.csv")
for(i in 1: ncol(irismultinom)){
  irismultinom[,i]=factor(irismultinom[,i])}

>
+

+ library(nnet)
irismultinom$feno <- relevel(irismultinom$feno, ref = "3")
logreg_eredmeny=multinom(feno ~ Pig2 + Pig8 + Pig12 + Pig4 + Pig13 +
Pig14, data=irismultinom)
summary(logreg_eredmeny)

>

>
# weights: 52 (36 variable)
initial value 415.888308
iter 10 value 231.037755
iter 20 value 226.502020
iter 30 value 225.890730
iter 40 value 225.850519
final value 225.850115
converged

>
Call:
multinom(formula = feno ~ Pig2 + Pig8 + Pig12 + Pig4 + Pig13 +
Pig14, data = irismultinom)

Coefficients:
(Intercept)      Pig21      Pig22      Pig81      Pig121      Pig122
Pig41
0  -0.325651 -2.916443 -15.070067  0.04303993  0.8751709  1.1938490  -
0.6244246
1  -1.869479 -0.798932 -16.696408  0.13955895  0.1661159  0.4895688  -
20.3129348
2  -2.625063  3.659223  6.370537 -1.42737003 -0.1302542  0.1332556
0.9972603
Pig42      Pig131      Pig132      Pig141      Pig142
0 22.52654  0.1246380  1.2378371 -0.5871436 20.682435
1 25.71021 -1.6488729 -13.6894377 -22.2523292 -1.949265
2 23.26418 -0.8271416 -0.9167696 -0.4465352 -1.252193

Std. Errors:
(Intercept)      Pig21      Pig22      Pig81      Pig121      Pig122
Pig41
0  0.3832333  0.5805090  5.919890e-07  0.7102886  0.3976858  0.5914517
5.289149e-01
1  0.8215803  0.9470440  1.103026e-08  1.2414180  0.9569669  1.3176228
1.576373e-09
2  0.6284506  0.6284486  1.038185e+00  0.5016386  0.3851791  0.6123142
6.297487e-01
Pig42      Pig131      Pig132      Pig141      Pig142
0 1.452382  0.3769908  9.835904e-01  4.339158e-01 7.416246e-11
1 1.712823  1.2042648  1.698744e-07  1.717752e-09 6.961949e-12
2 2.481631  0.3733735  1.101979e+00  4.523658e-01 9.153987e-12

Residual Deviance: 451.7002
AIC: 523.7002

> ds=read.csv2("backtest.csv")

```



```

for(i in 1: ncol(ds)){
# ma <- matrix(1:12, 3, 4)
ncol(ma) kiadja h 4 mert ennyi oszlop van a mátrixban
  ds[,i]=factor(ds[,i])}

#faj<-

read.table("back_allbrown.txt",header=T)

romap=predict(logreg_eredmeny, newdata = ds, "probs")
romap
write.csv2(romap, "prediktszoftr.csv")

>
+ > ds=read.csv2("backtest.csv")

> ds=read.csv2("backtest.csv")

> ds
  kod Pig1 Pig2 Pig3 Pig4 Pig6 Pig7 Pig8 Pig9 Pig10 Pig11 Pig12 Pig13
Pig14
1 p001 2 2 1 0 0 1 0 0 1 0 1 1
0
2 p006 2 1 1 0 0 2 0 0 0 0 1 1
0
3 p011 1 1 0 0 0 0 0 1 0 0 1 1
0
4 p016 0 1 0 0 0 1 1 0 0 0 0 2
0
5 p021 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0
0
6 p026 1 0 0 0 0 1 0 0 0 0 1 0
0
7 p031 1 1 1 0 0 1 0 0 0 0 0 1
0
8 p036 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0
0
9 p041 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1
0
10 p046 1 1 1 0 0 1 0 0 1 0 0 1
0
11 p051 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0
0
12 p056 0 1 0 0 0 1 1 0 1 0 2 1
0
13 p061 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 1 1
0
14 p066 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 1 0
1
15 p071 0 1 0 0 0 0 0 0 1 1 0 0
0
16 p076 1 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 2
0
17 p081 0 1 0 0 0 1 1 0 1 0 0 0
0
18 p088 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1
19 p094 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0
0
20 P099 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1
0
21 P104 0 1 0 0 0 1 0 0 1 0 0 0
0
22 P109 1 2 0 0 0 0 0 0 0 0 2 0
0
23 P114 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 1
0
24 P119 1 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
0
25 P124 0 2 0 0 0 1 0 1 1 0 0 0
0

```

26	P129	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
27	P134	1	1	1	0	0	1	0	0	2	0	1	0
28	P139	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
29	P144	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
30	P149	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
31	P154	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
32	P159	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
33	P164	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	P169	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
35	P174	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	P179	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
37	P184	1	1	1	0	0	1	0	0	2	0	1	0
38	P189	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
39	P194	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
40	P199	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
41	P204	0	2	0	0	0	1	1	0	1	0	2	1
42	P209	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
43	P214	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1
44	P219	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
45	P224	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
46	P229	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
47	P234	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
48	P239	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
49	P244	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	P249	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
51	P254	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
52	P259	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
53	P264	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2
54	P269	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
55	P274	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
56	P279	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1
57	P284	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	0
58	P289	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
59	P294	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

60	P299	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1													
61	P304	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
0													
62	P309	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
0													
63	P314	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
0													
64	P319	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
0													
65	P324	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
0													
66	P331	0	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
0													
67	P337	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
0													
68	P342	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
0													
69	PX01	1	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1
0													
70	PX06	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0
0													
71	PX11	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
0													
72	PX16	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
1													
73	PX21	1	2	1	0	1	2	1	0	0	0	1	1
0													
74	PX26	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0													
75	PX31	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
0													
76	PX36	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0													
77	p005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0													
78	p010	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0													
	Pig15												
	Pig16												
	Pig17												
	Pig18												
	Pig19												
	Pig20												
	Pig21												
1	1	1	1	2	2	0	0						
2	1	1	0	1	1	0	0						
3	0	0	0	0	1	0	0						
4	0	0	1	1	1	0	0						
5	0	0	0	0	0	0	0						
6	0	0	0	0	0	0	0						
7	1	1	0	1	1	0	0						
8	0	0	0	0	0	0	0						
9	0	0	0	0	0	0	0						
10	1	1	0	1	1	0	0						
11	0	0	0	0	0	0	0						
12	0	0	1	1	1	0	0						
13	0	0	0	0	0	0	0						
14	0	0	1	1	1	0	0						
15	0	0	0	0	0	0	0						
16	0	0	0	0	1	0	0						
17	0	0	1	1	1	0	0						
18	0	0	0	0	1	0	0						
19	0	0	0	0	0	0	0						
20	1	1	0	1	1	0	0						
21	0	0	1	1	1	0	0						
22	0	0	0	0	1	0	0						
23	0	0	0	0	0	0	0						
24	0	0	0	0	0	0	0						
25	1	1	0	1	1	0	0						
26	0	0	1	1	1	0	0						
27	1	1	0	1	1	0	0						
28	0	0	0	1	0	0	0						
29	0	0	0	0	0	0	0						

```

30  0  0  0  0  0  0  0
31  0  0  0  0  0  0  0  0
32  0  0  1  1  1  1  1  1
33  0  0  0  0  0  0  0  0
34  0  0  0  0  0  0  0  0
35  0  0  0  0  0  0  0  0
36  0  0  1  1  1  0  0  0
37  0  0  0  0  0  0  0  0
38  0  0  0  0  0  0  0  0
39  0  0  0  0  0  0  0  0
40  1  1  0  1  1  0  0  0
41  0  0  1  1  1  0  0  0
42  0  0  0  0  1  1  0  0
43  1  1  0  1  1  0  0  0
44  0  0  0  0  0  0  0  0
45  0  0  1  1  1  0  0  0
46  0  0  0  0  0  0  0  0
47  0  0  0  0  0  1  0  0
48  0  0  0  1  1  0  0  0
49  0  0  1  1  1  0  0  0
50  0  0  0  0  0  0  0  0
51  0  0  0  0  0  0  0  0
52  0  0  0  0  0  0  0  0
53  0  0  0  0  0  0  0  0
54  0  0  0  0  0  0  0  0
55  0  0  0  0  0  0  0  0
56  0  0  0  0  0  1  0  0
57  0  0  1  1  1  0  0  0
58  0  0  0  0  0  0  0  0
59  0  0  0  0  0  0  0  0
60  0  0  0  0  1  0  0  0
61  0  0  0  0  0  0  0  0
62  0  0  1  1  1  0  0  0
63  0  0  0  0  0  0  0  0
64  0  0  0  0  0  0  0  0
65  0  0  0  0  0  0  0  0
66  0  0  1  1  1  1  1  1
67  0  0  0  0  1  0  0  0
68  0  0  0  0  1  0  0  0
69  0  0  0  0  0  0  0  0
70  0  0  0  0  0  0  0  0
71  1  1  0  1  1  0  0  0
72  0  0  0  0  0  0  0  0
73  1  1  1  2  2  1  1  1
74  0  0  0  0  1  0  0  0
75  0  0  1  1  1  0  0  0
76  0  0  0  0  0  0  0  0
77  0  0  0  0  0  0  0  0
78  0  0  0  0  0  0  0  0

> for(i in 1: ncol(ds)){                                # ma <- matrix(1:12, 3, 4)
ncol(ma) kiadja h 4 mert ennyi oszlop van a mátrixban
  ds[,i]=factor(ds[,i])}
+

+ piris=predict(logreg_eredmeny, newdata = ds, "probs")
piris
write.csv2(piris, "prediktszoftr.csv")

>
      3          0          1          2
1  5.797183e-02  3.244540e-08  1.138155e-10  9.420281e-01
2  4.541846e-01  4.824146e-02  7.151595e-03  4.904224e-01
3  4.541846e-01  4.824146e-02  7.151595e-03  4.904224e-01
4  7.089621e-01  9.974186e-02  6.413708e-08  1.912959e-01
5  5.131636e-01  3.705334e-01  7.913186e-02  3.717109e-02
6  3.357868e-01  5.817242e-01  6.113675e-02  2.135229e-02
7  4.371375e-01  1.935193e-02  5.829689e-03  5.376809e-01

```

8 3.357868e-01 5.817242e-01 6.113675e-02 2.135229e-02
9 3.305574e-01 6.486792e-01 1.157149e-02 9.191886e-03
10 4.371375e-01 1.935193e-02 5.829689e-03 5.376809e-01
11 3.357868e-01 5.817242e-01 6.113675e-02 2.135229e-02
12 6.601899e-01 1.006814e-01 1.651668e-02 2.226121e-01
13 3.305574e-01 6.486792e-01 1.157149e-02 9.191886e-03
14 3.799334e-01 1.980491e-02 6.743892e-12 6.002617e-01
15 2.550250e-01 9.966882e-03 1.768913e-02 7.173190e-01
16 4.426114e-01 5.964652e-02 3.482564e-08 4.977420e-01
17 5.569672e-01 2.272471e-02 4.441842e-02 3.758896e-01
18 3.544298e-01 7.700406e-03 5.328318e-12 6.378698e-01
19 5.131636e-01 3.705334e-01 7.913186e-02 3.717109e-02
20 4.541846e-01 4.824146e-02 7.151595e-03 4.904224e-01
21 2.550250e-01 9.966882e-03 1.768913e-02 7.173190e-01
22 2.025820e-02 1.376599e-08 2.858614e-10 9.797418e-01
23 6.562062e-01 2.874467e-01 2.932540e-11 5.634708e-02
24 5.131636e-01 3.705334e-01 7.913186e-02 3.717109e-02
25 2.307920e-02 4.752754e-09 1.995990e-10 9.769208e-01
26 2.665359e-08 1.000000e+00 2.632234e-10 2.143210e-08
27 2.743565e-01 2.572609e-02 2.246892e-02 6.774484e-01
28 6.316831e-01 2.442793e-01 1.468247e-10 1.240376e-01
29 3.357868e-01 5.817242e-01 6.113675e-02 2.135229e-02
30 4.541846e-01 4.824146e-02 7.151595e-03 4.904224e-01
31 2.690360e-01 6.410088e-01 6.768975e-02 2.226548e-02
32 2.743565e-01 2.572609e-02 2.246892e-02 6.774484e-01
33 3.544298e-01 7.700406e-03 5.328318e-12 6.378698e-01
34 5.131636e-01 3.705334e-01 7.913186e-02 3.717109e-02
35 5.131636e-01 3.705334e-01 7.913186e-02 3.717109e-02
36 5.569672e-01 2.272471e-02 4.441842e-02 3.758896e-01
37 2.743565e-01 2.572609e-02 2.246892e-02 6.774484e-01
38 4.990613e-01 4.806336e-01 1.969377e-11 2.030518e-02
39 2.690360e-01 6.410088e-01 6.768975e-02 2.226548e-02
40 2.307920e-02 4.752754e-09 1.995990e-10 9.769208e-01
41 1.646240e-01 1.322883e-07 5.135243e-10 8.353759e-01
42 3.799334e-01 1.980491e-02 6.743892e-12 6.002617e-01
43 4.541846e-01 4.824146e-02 7.151595e-03 4.904224e-01
44 1.291337e-01 6.485061e-03 1.594084e-11 8.643812e-01
45 5.603751e-01 5.485666e-02 5.276615e-02 3.320021e-01
46 2.690360e-01 6.410088e-01 6.768975e-02 2.226548e-02
47 2.690360e-01 6.410088e-01 6.768975e-02 2.226548e-02
48 5.519929e-01 1.358459e-02 1.595501e-12 4.344225e-01
49 2.307920e-02 4.752754e-09 1.995990e-10 9.769208e-01
50 3.799334e-01 1.980491e-02 6.743892e-12 6.002617e-01
51 5.131636e-01 3.705334e-01 7.913186e-02 3.717109e-02
52 5.131636e-01 3.705334e-01 7.913186e-02 3.717109e-02
53 1.380746e-01 8.610831e-01 3.278800e-08 8.422628e-04
54 6.907280e-01 2.772588e-01 2.308547e-11 3.201317e-02
55 3.544298e-01 7.700406e-03 5.328318e-12 6.378698e-01
56 2.643095e-01 7.133390e-01 1.278583e-02 9.565582e-03
57 4.911976e-01 6.613127e-02 6.391557e-02 3.787556e-01
58 6.316831e-01 2.442793e-01 1.468247e-10 1.240376e-01
59 4.742248e-01 5.173377e-01 3.598013e-12 8.437509e-03
60 3.799334e-01 1.980491e-02 6.743892e-12 6.002617e-01
61 3.305574e-01 6.486792e-01 1.157149e-02 9.191886e-03
62 5.569672e-01 2.272471e-02 4.441842e-02 3.758896e-01
63 2.550250e-01 9.966882e-03 1.768913e-02 7.173190e-01
64 3.296840e-01 5.962705e-01 6.901543e-02 5.030135e-03
65 3.305574e-01 6.486792e-01 1.157149e-02 9.191886e-03
66 2.620579e-02 1.294803e-08 2.675950e-10 9.737942e-01
67 4.541846e-01 4.824146e-02 7.151595e-03 4.904224e-01
68 4.541846e-01 4.824146e-02 7.151595e-03 4.904224e-01
69 5.321341e-01 4.352334e-01 1.577684e-02 1.685573e-02
70 2.244262e-01 2.894225e-02 2.539887e-02 7.212327e-01
71 2.620579e-02 1.294803e-08 2.675950e-10 9.737942e-01
72 6.907280e-01 2.772588e-01 2.308547e-11 3.201317e-02
73 2.041253e-01 1.192682e-07 4.607770e-10 7.958746e-01
74 2.550250e-01 9.966882e-03 1.768913e-02 7.173190e-01
75 2.510028e-01 1.427850e-02 5.957356e-12 7.347187e-01

```

76 2.620579e-02 1.294803e-08 2.675950e-10 9.737942e-01
77 3.357868e-01 5.817242e-01 6.113675e-02 2.135229e-02
78 3.357868e-01 5.817242e-01 6.113675e-02 2.135229e-02
> library("MASS")
library("ROCR")

>

> adat <- read.csv2("szoftr0.csv", header = TRUE, sep=";", dec=".",
comment.char="")

> adat
  X predictions labels
1  1  3.24e-08      0
2  2  4.82e-02      0
3  3  4.82e-02      0
4  4  9.97e-02      0
5  5  3.71e-01      1
6  6  5.82e-01      0
7  7  1.94e-02      0
8  8  5.82e-01      1
9  9  6.49e-01      1
10 10 1.94e-02      0
11 11 5.82e-01      0
12 12 1.01e-01      0
13 13 6.49e-01      0
14 14 1.98e-02      0
15 15 9.97e-03      0
16 16 5.96e-02      0
17 17 2.27e-02      0
18 18 7.70e-03      0
19 19 3.71e-01      1
20 20 4.82e-02      0
21 21 9.97e-03      0
22 22 1.38e-08      0
23 23 2.87e-01      0
24 24 3.71e-01      0
25 25 4.75e-09      0
26 26 1.00e+00      0
27 27 2.57e-02      0
28 28 2.44e-01      0
29 29 5.82e-01      1
30 30 4.82e-02      0
31 31 6.41e-01      1
32 32 2.57e-02      0
33 33 7.70e-03      0
34 34 3.71e-01      1
35 35 3.71e-01      0
36 36 2.27e-02      0
37 37 2.57e-02      0
38 38 4.81e-01      0
39 39 6.41e-01      0
40 40 4.75e-09      0
41 41 1.32e-07      0
42 42 1.98e-02      0
43 43 4.82e-02      0
44 44 6.49e-03      0
45 45 5.49e-02      0
46 46 6.41e-01      1
47 47 6.41e-01      1
48 48 1.36e-02      0
49 49 4.75e-09      0
50 50 1.98e-02      0
51 51 3.71e-01      1
52 52 3.71e-01      1
53 53 8.61e-01      1
54 54 2.77e-01      0
55 55 7.70e-03      0

```

```

56 56 7.13e-01 1
57 57 6.61e-02 0
58 58 2.44e-01 0
59 59 5.17e-01 1
60 60 1.98e-02 0
61 61 6.49e-01 0
62 62 2.27e-02 0
63 63 9.97e-03 0
64 64 5.96e-01 1
65 65 6.49e-01 1
66 66 1.29e-08 0
67 67 4.82e-02 0
68 68 4.82e-02 0
69 69 4.35e-01 0
70 70 2.89e-02 0
71 71 1.29e-08 0
72 72 2.77e-01 0
73 73 1.19e-07 0
74 74 9.97e-03 0
75 75 1.43e-02 0
76 76 1.29e-08 0
77 77 5.82e-01 0
78 78 5.82e-01 0

```

```

> pred <- prediction( adat$predictions, adat$labels)
perf <- performance(pred,"sens","spec")
par(mfrow=c(1,1))
plot( perf, colorize=T, print.cutoffs.at=seq(0,1,by=0.2),
text.adj=c(1.2,1.4),lwd=2)
auc <- performance(pred,"auc",)
aucvek <- unlist(slot(auc, "y.values"))
aucveko <-round(aucvek, digits = 7)
pastauc <- paste(c("AUC = "),aucveko,sep="")
legend(0.2,0.7,c(pastauc,"\n"),border="white",cex=1.1,box.col = "white",adj
= c(0, 0.5))
auc

```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
>
```

```
An object of class "performance"
```

```
Slot "x.name":
```

```
[1] "None"
```

```
Slot "y.name":
```

```
[1] "Area under the ROC curve"
```

```
Slot "alpha.name":
```

```
[1] "none"
```

```
Slot "x.values":
```

```
list()
```

```

Slot "y.values":
[[1]]
[1] 0.9037298

Slot "alpha.values":
list()

> adat <- read.csv2("szoftr1.csv", header = TRUE, sep=";", dec=",",
comment.char="")
pred <- prediction( adat$predictions, adat$labels)
perf <- performance(pred,"sens","spec")
par(mfrow=c(1,1))
plot(          perf,          colorize=T,          print.cutoffs.at=seq(0,1,by=0.2),
text.adj=c(1.2,1.4),lwd=2)
auc <- performance(pred,"auc",)
aucvek <- unlist(slot(auc, "y.values"))
aucveko <- round(aucvek, digits = 7)
pastauc <- paste(c("AUC = "),aucveko,sep="")
legend(0.2,0.7,c(pastauc,"\n"),border="white",cex=1.1,box.col = "white",adj
= c(0, 0.5))
auc

>
>
>
>
>
>
>
>
>
> >

>
An object of class "performance"
Slot "x.name":
[1] "None"

Slot "y.name":
[1] "Area under the ROC curve"

Slot "alpha.name":
[1] "none"

Slot "x.values":
list()

Slot "y.values":
[[1]]
[1] 0.7822222

Slot "alpha.values":
list()

> adat <- read.csv2("szoftr2.csv", header = TRUE, sep=";", dec=",",
comment.char="")
pred <- prediction( adat$predictions, adat$labels)
perf <- performance(pred,"sens","spec")
par(mfrow=c(1,1))
plot(          perf,          colorize=T,          print.cutoffs.at=seq(0,1,by=0.2),
text.adj=c(1.2,1.4),lwd=2)
auc <- performance(pred,"auc",)

```



```

aucvek <- unlist(slot(auc, "y.values"))
aucveko <- round(aucvek, digits = 7)
pastauc <- paste(c("AUC = "), aucveko, sep="")
legend(0.2, 0.7, c(pastauc, "\n"), border="white", cex=1.1, box.col = "white", adj
= c(0, 0.5))
auc

>

>

>

>

>

>

> >

>
> An object of class "performance"
Slot "x.name":
[1] "None"

Slot "y.name":
[1] "Area under the ROC curve"

Slot "alpha.name":
[1] "none"

Slot "x.values":
list()

Slot "y.values":
[[1]]
[1] 0.9049965

Slot "alpha.values":
list()

> adat <- read.csv2("szoftr3.csv", header = TRUE, sep=";", dec=".",
comment.char="")
pred <- prediction( adat$predictions, adat$labels)
perf <- performance(pred, "sens", "spec")
par(mfrow=c(1,1))
plot(      perf,      colorize=T,      print.cutoffs.at=seq(0,1,by=0.2),
text.adj=c(1.2,1.4),lwd=2)
auc <- performance(pred, "auc",)
aucvek <- unlist(slot(auc, "y.values"))
aucveko <- round(aucvek, digits = 7)
pastauc <- paste(c("AUC = "), aucveko, sep="")
legend(0.2, 0.7, c(pastauc, "\n"), border="white", cex=1.1, box.col = "white", adj
= c(0, 0.5))
auc

>

>

>

>

>

>

```

```
>
> >

>
An object of class "performance"
Slot "x.name":
[1] "None"

Slot "y.name":
[1] "Area under the ROC curve"

Slot "alpha.name":
[1] "none"

Slot "x.values":
list()

Slot "y.values":
[[1]]
[1] 0.6878472

Slot "alpha.values":
list()

>
```

TÉMAKÖRÖBŐL KÉSZÜLT PUBLIKÁCIÓIM

Angol és magyar nyelvű lektorált folyóirat-publikációk

1. **Kozma Zs.**, Sétáló J., Bajnóczky I., Yamada M., Yamamoto Y., Nishimura A., Ushiyama I., Nishi K.: Genetic Study in a Hungarian and in a Japanese Population at the Short Tandem Repeat Locus HUMVWFA31. **Journal of Shiga University of Medical Science**, 12(1997) 51-59.
2. Füredi S., Angyal M., **Kozma Zs.**, Sétáló J., Woller J., Pádár Zs.: Semiautomatic DNA profiling in a Hungarian Gypsy population using the STR loci HumVWF31, HumTH01, HumTPOX, and HumCSF1PO. **Int J of Legal Med**, 110:4 (1997) 184-187.
3. **Kozma Zs.**, Sétáló J., Nishimura A., Bajnóczky I., Nishi K.: HUMTH01, HUMTPOX and HUMCSF1PO STR loci: allele frequency distributions in a Hungarian and a Japanese population groups investigated by a triplex PCR and manual typing. **Acta Crim Japon**, 63:4 (1997) 105-111.
4. Klintschar M., **Kozma Zs.**, Al Hammadi N., Abdull Fatah M., Nöhammer L.: A study on the short tandem repeat systems HumCD4, HumTH01 and HumFIBRA in population samples from Yemen and Egypt. **Int J Legal Med**, 111 (1998) 107-109.
5. **Kozma Zs.**, Nagai A., Woller J., Füredi S., Sétáló J., Ohya I., Nishi, K.: Fluorescence based co-amplification and automated detection of STR loci HUMFIBRA and HUMD21S11 in a Hungarian population sample. **Int J Legal Med**, 111 (1998) 103-104.
6. Füredi S., **Kozma Zs.**, Woller J., Pádár Z., Angyal M., Bajnóczky I., Nishi K.: Population genetic data on four STR loci in a Hungarian Romany population. **Int J Legal Med**, 112 (1998) 72-74,

7. Zoltán Kis, Andrea Zalán, Antónia Völgyi, **Zsolt Kozma**, Lajos Domján, Horolma Pamjav Genome deletion and insertion polymorphisms (DIPs) in the Hungarian population DOI:10.1016/j.fsigen.2011.09.004 **Forensic Science International: Genetics, Vol. 6, Issue 5, Pages e125-e126**
8. Horolma Pamjav, Renáta Kugler, Andrea Zalán, Antónia Völgyi, Zsuzsa Straky, Paula Endrédy, **Zsolt Kozma**: X chromosomal recombination study in three-generation families DOI: 10.1016/j.fsigen.2011.08.009 14 September 2011 **Forensic Science International Genetics, 2012 May; 6(3): e95-6. /Epub 2011 Sep 13./in Hungary**
9. **Kozma Zs.**, Huszár A.: A katonai biogenetika: a biotechnológia és a molekuláris genetika eredményeinek katonai alkalmazásai **Hadmérnök, VI. 4 (2011) 94-110.**
10. **Kozma Zs.**, Sandor G., Pamjav H., Huszar A.: The human iris polymorphisms: computer-based and genetic assessments of human iris and possible applications in human identification **AARMS 2:12 (2013) 229-247.**

Angol nyelvű előadás magyarországi kongresszuson

1. **Zsolt Kozma**, Gábor Sándor, Horolma Pamjav: Predicting of human eye colour as an external visible characteristic (EVC) using informative SNPs and its possible applications: preliminary results, 5th International Symposium of the Osteuropaverein On Legal Medicine 2012.04.12.-14. Regional Centre of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary
2. **Kozma Zs.**, Yamada M., Nishi K.: A Novel Approach for Genotyping of the ABO Blood Group System. (előadás) Az Igazságügyi Orvosok 6. Alpok-Adria-Pannónia Tudományos Találkozója, 1997. június 5-7, Veszprém
3. **Kozma Zs.**, Szántó L., (2002) Genetic testing in adoption. 11th International Meeting on Forensic Medicine Alpok-Adria, Visegrád 2002. május 2-5

Magyar nyelvű előadás magyarországi szimpóziumon

1. **Kozma Zs.:** A katonai biotechnológia és a katonai genetika: fejlesztési utak és stratégiák – bioetikai és jogi korlátok Az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek Szakmai Továbbképzése, Budapest, 2010.02.15.
2. **Kozma Zs.:** Katonai biogenetika. IV. Hadtudományi Doktorandusz Fórum 2011. október 27.
3. **Kozma Zs., Sándor G., Pamzsav H.:** Az emberi szemszín informatikai genetikai elemzése és lehetséges katonai alkalmazások. Az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek Szakmai Továbbképzése Budapest, 2012.03.19.
4. **Kozma Zs., Nishi K., Bajnóczky I.:** Magyar populációgenetika vizsgálat négy short tandem repeat (STR) lókuszra vonatkozóan: Baranya megyei adatok a HumTPOX, HumCSF1PO, HumFES/FPS es HumF13A01 STR rendszerekre (1996). A Magyar Igazságügyi Orvosok Társaságának Találkozója, Debrecen, Magyarország, 1996
5. **Kozma Zs., Usiyama I., Nishi K., Bajnóczky I.:** Multiplex PCR es sequencial loading. Short tandem repeat (STR) rendszerek vizsgálati lehetőségei az igazságügyi szerológiai gyakorlatban (1997). Emlékelőadás Professor Harsányi László halálának 5. évfordulója alkalmából 1997. március 17.
6. **Kozma Zs., Bajnóczky I., Nishi K.:** (1998) A molekuláris biológia eredményeinek alkalmazása az igazságügyi orvostanban 1985-1998 A Magyar Biokémiai Egyesület Molekuláris Biológiai Szakosztálya 3. Munkaértekezlete Sárospatak 1998. május 11-14
7. **Kozma Zs.,** (2000) Humán genom-humán jog MIOT XII. Nagygyűlés Pécs, 2000.augusztus 24- 26.
8. **Kozma Zs.,** (2003) Humán genom-humán jog. Fiatal Igazságügyi Orvosszakértők VIII. Fóruma Debrecen, 2003.

Külföldi kongresszusokon elfogadott előadások absztraktjai

1. **Kozma Zs.** and Wiegand P. (1994) Investigations of the STR systems HumACTBP2 (SE33), HumTH01 (TC 11) and HumVWA (vWA) in Hungarian population 73th Annual Meeting of the German Society of Legal Medicine, Münnich, Germany, 1994 Z. Rechtsmedizin. 42:6 (1994) 423.
2. **Kozma Zs.**, Bajnóczky I., Usiyama I., Nishi K.: Allele Frequency Distribution of the STR Systems HumTH01, HumTPOX and HumCSF1PO in Two Racial Groups: Hungarian and Japanese Population Data. (1996) ISFH (International Society of Forensic Haemogenetics) Hakone Symposium on DNA Polymorhisms, Hakone, Japan, August 22-24, 1996 (Book of Abstracts p41, No.:P10)
3. **Kozma Zs.**, Prehoffer G., Sétáló J., Guth P., Bajnóczky I., Nishi K.: Group-Specific Component (Gc): Subtypes in Hungarian Population. A Completion of Hungarian Databases for Conventional Genetic Markers (1996). IAFS (International Association of Forensic Sciences) 14th International Meeting, Tokyo, Japan, August 26-30, 1996 (Book of Abstracts p181, No.:PS19-2)
4. Ushiyama I., Nishimura A., **Kozma Zs.**, Yamamoto Y., Yamada M., Nishi K. (1997): ABH and related antigens in mammalian body fluid IAFS (International Association of Forensic Sciences) 14th International Meeting, Tokyo, Japan, August 26-30, 1996 (Book of Abstracts p233, No.:PS41-5)
5. **Kozma Zs.**, Bajnóczky I., Nishi K.: Allele Frequency Distribution of the STR Systems HumVWA, HumFES/FPS and HumF13A01 in Two Racial Groups: Hungarian and Japanese Population Data. (1996) ISALM 3rd International Symposium Advances in Legal Medicine, Osaka, Japan, September 2-4, 1996 (Book of Abstracts p233, No.: P-80)
6. **Kozma Zs.** and Bajnóczky I. (1997): Forensic Medicine in Hungary. ISALM 3rd International Symposium Advances in Legal Medicine, Osaka, Japan, September 2-4, 1996 (Book of Abstracts p79, No.:G1-5)

7. Takahara S., Usiyama I., **Kozma Zs.**, Yamamoto Y., Yamada M., Nishimura A., Ohkubo. I., Nishi K.: Immunohistochemical localization of alanyl aminopeptidase purified from human seminal plasma. ISALM 3rd International Symposium Advances in Legal Medicine, Osaka, Japan, September 2-4, 1996 (Book of Abstracts p243, No.:P-90)
8. Yamada M., **Kozma Zs.**, Nishi K.: Comparison of the genes for ABO blood group among some mammals and its application to species identification. ISALM 3rd International Symposium Advances in Legal Medicine, Osaka, Japan, September 2-4, 1996 (Book of Abstracts p234, No.:P-81)
9. Ushiyama I., Yamamoto Y., **Kozma Zs.**, Nishimura A., Nishi K.: Fatal chest injury caused by a pointed end of sailing board. 43rd Kinki District Medico-Legal Conference, Takatsuki, Japan, November 9, 1996
10. **Kozma Zs.**, Nagai A., Yamada M., Sétáló J., Angyal M., Ushiyama I., Nishimura A., Yamamoto Y., Bajnóczky I. Nishi K.: Analysis of Short Tandem Repeat (STR) loci D18S51 and HUMFXIIB in a population from Baranya County of Hungary. 8th Annual Meeting of Japanese Society for DNA Polymorphisms, Nagoya, Japan, 5-6 December, 1996
11. Yamada M., Ikebuchi J., **Kozma Zs.**, Nishimura A., Nishi K.: Population genetic comparison of DNA polymorphism in drug metabolizing enzymes. 8th Annual Meeting of Japanese Society for DNA Polymorphisms, Nagoya, Japan, 5-6 December, 1996
12. **Kozma Zs.**, Nagai A., Watanabe Y., Ohya I., Yamada Y., Sétáló J., Bogner B., Ushiyama I., Bajnóczky I. and Nishi K.: (1996) Genetic Study at the Variable Number of Tandem Repeat Locus D1S80 (pMCT 118) in a population from Baranya County of Hungary. 3rd Internet World Congress on Biomedical Science 1996, Riken University, Tsukuba, Japan Published in CD-ROM after the Conference

13. Yamamoto Y., Huang K., Nishimura A., Ushiyama I., **Kozma Zs.**, Ohkubo I., Nishi K.: Purification and Properties of Alanine Aminopeptidase from Rat Liver Cytosol The 81st Congress of the Medico-Legal Society of Japan. Kagoshima, Japan, April 16-18, 1997 (Book of Abstracts = Jpn J Legal Med 51: Suppl March 1997 p126, No.:P-66)
14. Nishimura A., Ushiyama I., Yamamoto Y., Yamada M., Hideyuki N, **Kozma Zs.**, Tatsuno Y., Nishi K.: Immunohistochemical Investigations on Brain Disease (The 1st report Alzheimer type Dementia) The 81st Congress of the Medico-Legal Society of Japan. Kagoshima, Japan, April 16-18, 1997 (Book of Abstracts = Jpn J Legal Med 51: Suppl March 1997 p79, No.:A-40)
15. Nishimura A., Ushiyama I., Yamamoto Y., Yamada M., **Kozma Zs.**, Nishi K.: Traumatic Cases by motorboats in the Lake Biwa 1997 The 81st Congress of the Medico-Legal Society of Japan. Kagoshima, Japan, April 16-18, 1997 (Book of Abstracts = Jpn J Legal Med 51: Suppl March 1997 p123, No.:P-66)
16. Yamada M., **Kozma Zs.**, Ikebuchi J., Sato M., Nishi K.: Population Genetic Comparison of DNA Polymorphisms in Drug Metabolizing Enzymes The 81st Congress of the Medico-Legal Society of Japan. Kagoshima, Japan, April 16-18, 1997 (Book of Abstracts = Jpn J Legal Med 51: Suppl March 1997 p148, No.P-116)
17. Ushiyama I., Nishimura A., Kouno A., Yamamoto Y., Yamada M., **Kozma Zs.**, Nishi K.: Is Hassals' corpuscles possessed of a biological significance? XVIIth Congress of the International Academy of Legal Medicine, August 20-23, Dublin, Ireland, 1997 Poster 36.
18. **Kozma Zs.**, Nagai A., Sétáló J., Watanabe Y., Ushiyama I., Nishimura A., Ohya I., Nishi K. (1997): Allele "6.3" for the HUMTH01 STR locus: A new variant allele typed in a Hungarian Caucasian individual XVIIth Congress of the International Academy of Legal Medicine, August 20-23, Dublin, Ireland, 1997 Poster 91

19. **Kozma Zs.**, Yamada M., Nishimura A., Angyal M., Woller J., Füredi S., Bajnóczky I., Nishi K.: DNA polymorphisms in a Romany population group from Hungary (1997) XVIIth Congress of the International Academy of Legal Medicine, August 20-23, Dublin, Ireland, 1997 Oral presentation

20. **Kozma Zs.**, Nagai A., Woller J., Füredi S., Sétáló J., Nishimura A., Ohya I., Bajnóczky I., Nishi K.: (1998) Population genetic study for the STR loci D21S11 and HUMFIBRA analysed by using a fluorescence based co-amplification and automated detection. 17th International Congress of ISFH (International Society of Forensic Haemogenetics) Congress, Oslo, Norway, September 02-06, 1997 poster

21. **Kozma Zs.**, Yamada M., Nishimura A., Bajnóczky I., Nishi K.: (1998) A Novel Approach for ABO Blood Group genetic subtyping and the allele frequency distribution in a Hungarian Romany population group. 17th International Congress of ISFH (International Society of Forensic Haemogenetics) Congress, Oslo, Norway, September 02-06, 1997

22. **Kozma Zs.**, Nagai A., Sétáló J., Nishimura A., Bajnóczky I., Ohya I., Nishi K.: (1998) A new ".3" type variant allele in the STR locus HUMTH01: Allele 6.3 found in a Hungarian Caucasian individual. 17th International Congress of ISFH (International Society of Forensic Haemogenetics) Congress, Oslo, Norway, September 02-06, 1997

23. Yamada M., **Kozma Zs.**, Nishimura A., Nishi K.: (1997) Population genetic comparison of DNA polymorphism in drug metabolizing enzyme. 17th International Congress of ISFH (International Society of Forensic Haemogenetics) Congress, Oslo, Norway, September 02-06, 1997

24. Yamada M., **Kozma Zs.**, Ikebuchi J., Nishimura A., Nishi K.: (1997) Ethnic difference in drug metabolism. XXXV. TIAFT Annual Meeting, Padova, Italy, August 24-28, 1997

25. **Kozma Zs.**, Bajnóczky I. : (1998) The Legal Regulation of Genetic Research in Hungary 77th Annual Meeting of the German Society of Legal Medicine, Hannover, Germany, 1998
26. **Kozma Zs.**, Bajnóczky I.: (2001) Genes and Laws: The Genetically informed societies 18th International Congress of ISFH (International Society of Forensic Haemogenetics) Congress, Münster , Germany 2001 Aug 28- Sept 01. In book of Abstracts P 128 Poster No 142

EGYÉB PUBLIKÁCIÓIM JEGYZÉKE

Szerkesztett könyvben önálló könyvfejezet:

Pécsi Tudomány Egyetem, Általános Orvosi Kar szerkesztett és lektorált könyvfejezet: TÁMOP 4.1.2A/1-11/2011-2011-0094, 5.o fejezet: A cselekvőképesség megítélése az igazságügyi orvostanban

Külföldi kongresszusokon elfogadott előadások absztraktjai:

1. **Kozma Zs.**, Láng Á., Németh Á. (1993) A sudden death case due to ingestion of a large dose of caffeine and theophylline in prison. IAFS (International Association of Forensic Sciences) 13th International Meeting, Düsseldorf, Germany, 1993 August
2. **Kozma Zs.**, Horváth T. (1995) The complex retrospective analysis of fatal thermal burns between 1985 and 1995 in Baranya County of Hungary 74th Annual Meeting of the German Society of Legal Medicine, Aachen, Germany 1995
3. **Kozma Zs.:** Forensic Medicine in Hungary. (1996) 29th Meeting of Shiga Prefectural Assotiation of Forensic Science, Otsu, Japan, 13th of April, 1996

Hazai kongresszusokon elfogadott angol és magyar nyelvű előadások

1. Irisawa Y., Nishi K., **Kozma Zs.**: A suicide case by handmade guillotine-like contrivance (1996): A Magyar Igazságügyi Orvosok Társaságának Találkozója, Debrecen, Magyarország, 1996
2. **Kozma Zs.** (1999): Az intervensziós radiológiai gyakorlat jogi vonatkozásai (felkért előadás) 1999. június 21-23 Magyar Cardiovascularis és Intervenciós Radiológiai Társaság I. kongresszusa Pécs
3. **Kozma Zs.** (2001): Az egészségügyi dolgozók tevékenységének jogi szabályozása (felkért előadás), Radiológiai szakasszisztensek képzése, Pécsi Tudományegyetem ÁOK Radiológiai Klinika, 2001
4. **Kozma Zs.**, Szántó L. (2003): Kombájnvezető sérülései közúti balesetben Fiatal Igazságügyi Orvosszakértők VIII. Fóruma Debrecen, 2003.
5. **Kozma Zs.** (2010): Különleges vizibalesetek: a „hozzávezető út” vizsgálatának fontossága. Az orvosszakértő lehetséges szerepe a kárelbírálásban. MÉBOT XV. Kongresszusa, Visegrád 2010. május 13-15.
6. **Kozma Zs.** (2010): A rehabilitáció és rokkantosság szép új világa, MIOT XIV. Kongresszusa Kecskemét 2010. augusztus 26-28
7. **Kozma Zs.** (2011): A vagyoni és nem vagyoni kártérítési követelések körében felbukkanó XXI. századi igényérvényesítési törekvések MÉBOT XVI. Kongresszusa, Kecskemét 2011. május 19-21.

Egyéb, szakmai fórumokon elhangzott előadások: (2000-2012)

1. **Kozma Zs.** (2000): Medicina a jog hálójában (felkért előadás) Tudományos nap Dombóvári Városi Orvosi Kamara, 2000. március.

2. **Kozma Zs.** (2002): A felelősségbiztosítások elbírálásának orvosszakértői problémái (felkért előadás) Allianz Hungária Biztosító Rt. Országos Jogtanácsosi Értekezlet Budapest 2002
3. **Kozma Zs.** (2002): Medicina a jog hálójában (felkért előadás) Klinikopathologia, Pécsi Tudományegyetem ÁOK Orthopaediai Klinika 2002
4. **Kozma Zs.** (2003): A traumatológiai praxis igazságügyi orvosszakértői vonatkozásai (felkért előadás) Klinikopathologia, Pécsi Tudományegyetem OEC Traumaközpont 2003
5. **Kozma Zs.** (2003): A baleseti sebészeti gyakorlat orvosjogi vonatkozásai (felkért előadás) Klinikopathologia, Kaposi Mór Megyei Kórház Baleseti Sebészeti Osztály 2003
6. **Kozma Zs.** (2004): Az orvosi praxis és a jog kapcsolata (felkért előadás) Klinikopathologia, Kaposi Mór Megyei Kórház 2004.03.25.
7. **Kozma Zs.** (2006): Az igazságügyi szakértői intézet múltja és jelene (megnyitó előadás) Tudományos Fórum ISZKI Kaposvári Intézete 2006.07.07.
8. **Kozma Zs.** (2007): Az orvosi praxis igazságügyi orvosszakértői és jogi vonatkozásai (felkért előadás) Klinikopathologia, Marcali Városi Kórház 2007.09.14.
9. **Kozma Zs.** (2009): Poénvideók orvosszakértői vonatkozásai I. Tematikus Interdiszciplináris Szakértői Fórum és X. Fialal Igazságügyi Szakértők Fóruma, „Érzékelés és Észlelés”, Kaposvár, 2009. október 17-18.
10. **Kozma Zs.** (2011): A menedzser típusú orvosszakértés. Az Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek Szakmai Továbbképzése Budapest, 2011.03.11.

11. **Kozma Zs.** (2011): A fogyatékoság jogorvoslata: (felkért előadás)
Akkreditált (PTE ÁOK/2011.II/00192) szakmai Továbbképzés PTE ÁOK
Igazságügyi Orvostani Intézete 2011. szeptember 30.: „Igazságügyi orvostani
és biztosítás-orvostani, társadalombiztosítási ismeretek a
jogszabályváltozások tükrében...”