

## Ze současné medicíny

# Genetika a medicína: 2003

ANNA VAŠKŮ

Lékař je v současné době postaven před velmi těžký úkol rychle se orientovat v rozsáhlé literatuře se snahou účinně vstřebávat informace také v oblasti lékařské genetiky, genomiky a proteomiky a doplňovat si tak stále ještě útržkovité představy o genetickém podkladu především multifaktoriálních nemocí. To předpokládá důkladné propracování funkčních interdisciplinárních mostů mezi lékařskými profesemi a přírodovědnými disciplínami pracujícími s výše uvedenými metodologiemi, což je nutno v této chvíli chápat jako výzvu k inovaci univerzitních pre- i postgraduálních studijních programů. Lékař 21. století se totiž bude s velkou pravděpodobností muset adaptovat na velký podíl molekulárně biologické diagnostiky, případně pochopit skutečné možnosti genové terapie. Metodologické principy obou těchto aplikací jsou přitom do značné míry svébytné.

## Genom a zdraví

Na genom jedince je možno pohlížet jako na dynamický systém, jehož základní charakteristika je sice fatálně zadána v okamžiku zplodění, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se může uplatňovat jak široký repertoár faktorů epigenetických (vlivy prostředí), tak faktory genetické (např. somatické mutace).

Jednou ze základních otázek určující zdraví člověka během života bude tedy nesporně stabilita genomu a schopnost ji udržovat. Na této úrovni spolupracuje řada reparačních systémů schopných *ad hoc* opravovat stále vznikající poruchy (mutace) na úrovni DNA. Stresové situace, do kterých se v průběhu života organismus nevyhnutelně dostává, provokují nárůst genetické nestability mnoha mechanismy, jako je hypometylace, pokles transkripce, aktivace transpozónů, kódování sekvenční fúze, chyby v rekombinaci.

V průběhu posledních 200 let se změnilo mnoho faktorů, které mohou ovlivnit konformační homeostázu proteinů a rozvoj multigenních nemocí, jako jedy v zevním prostředí, infekce, stravovací návyky, fyzická zdatnost, mentální stres. V poslední době se v souvislosti se stabilitou genomu diskutuje i o vnitřních modulujících mechanismech, např. o molekulárních chaperonech (např. heat shock protein) (Csermely, 2001).

Molekulární chaperony představují jednu z nejvíce konzervovaných proteinových rodin ve smyslu struktury i funkce. Jsou schopny opravovat

konformační defekty některých mutovaných proteinů a redukovat tak jejich fenotypické efekty. Proteinové poškození vede zpětně ke zvýšení jejich exprese. Chaperony tedy působí proti „čištění“ genomu eliminací poškozených genů z genetické zásoby populace metodou přirozené selekce, např. pod vlivem stresu (potenciálně letální konstelace stresu a mutace, manifestující se v dětském věku). V důsledku snížení prenatalní i dětské úmrtnosti se zřejmě zvyšuje počet neeliminovaných mutací v populaci, což vede k tomu, že s sebou neseme do dalších generací zvyšující se počet tichých mutací, pufovaných chaperony. Možnost, že se tyto mutace nějak v organismu projeví, roste s věkem, protože množství poškozených proteinů s věkem roste a indukce chaperonů naopak klesá. V důsledku pokroku v medicíně a stále dokonalejší lékařské péče se přitom v industriálních zemích signifikantně zvýšila pravděpodobnost, že se populace dožije vyššího věku. Lze si představit, že jsou to právě tyto tiché mutace, které přispívají ke vzniku multifaktoriálních nemocí typu nemocí včetně chorob civilizačních (= s incidencí několika desítek procent v populaci), jako je ateroskleróza, autoimunní choroby, malignity, diabetes, kardiovaskulární choroby i závažné psychiatrické choroby.

Model „přetížení chaperonů“ poskytuje nové možné vysvětlení variability etiologie onemocnění a jejího ovlivnění prostředím. Zatím existuje jen několik případů, kdy byla prokázána účast konformační nestability v etiologii multigenních chorob. Jde např. o destabilizující „kancerogenní“ mutaci v p53 nebo o bodovou mutaci v lidské nukleotid difosfát kináze A, která je asociována s progresí rakoviny. Obě tyto mutace mění konformaci exprimovaného proteinu (způsobují jeho částečné rozvinutí). Konformační změna DNA se dává nejnověji do souvislosti také s Alzheimerovou nemocí.

Můžeme tedy shrnout, že také rozvoj medicíny v posledních dvou stoletích zřejmě potenciálně přispěl ke zvýšenému výskytu multigenních civilizačních nemocí, a to zvýšením počtu tichých mutací v genomu a prodloužením délky života do věku, kdy postupným překročením pufrující kapacity chaperonů dojde i k fenotypické expozici těchto mutací. Zvýšení chaperonové kapacity u starších lidí je tedy možná jednou z cest k prodloužení života ve vysoké kvalitě.

## Monogenní a multigenní nemoci

U monogenně podmíněných nemocí se dá říci, že rozvoj výše uvede-  
ných oborů již v tuto chvíli v podstatě stávající diagnostiku nebo terapeutické postupy potvrdil nebo zpřesnil. U těchto chorob se ovšem dědičný podklad uplatňuje jako velký faktor, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných; jedná se prokazatelně o faktor příčinný (např. defekty v dystrofinovém genu u muskulárních dystrofií).

Genetická variabilita mnoha biologických procesů a evolučních adaptací je však zřejmě způsobena interakcí několika genů, které společně ovlivňují nějaký znak (Matin et Nadeau, 2001). Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká. Také z tohoto důvodu zatím v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad multifaktoriálních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku (např. BRCA-1 a BRCA-2 u karcinomu prsu), které představují zřejmě jeden z genetických okrajů distribuce převážně multifaktoriálního onemocnění v populaci, až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu u nemocí, jako je esenciální hypertenze či ischemická choroba srdeční. Jisté je, že pokud choroba má prokazatelně familiární výskyt, musíme očekávat podíl genetického podkladu na její manifestaci, a to i v tom případě, že není dosud znám nebo dosavadní znalost nepovažujeme za přesvědčivou.

Dalším problémem je pochopení skutečnosti, že pokud je genetický základ většiny genetické variability v populaci seskládán z genů malých účinků, nelze z podstaty věci očekávat objev genetického markeru, který bude asociován s populačně častou nemocí, např. s esenciální hypertenzí, v 80 % klinicky manifestních případů. Spíše lze předpokládat, že budou nalezeny takové kombinace alel v populaci četných genetických polymorfismů několika lokusů (možná různých lokusů u různých lidí nemocných stejnou chorobou), které se podaří asociovat s klinickou manifestací dané choroby, s její závažností, s jejími fenotypovými znaky, rizikovými faktory nebo odpovědivostí na léčbu.

Zastavíme se u představy četných genetických polymorfismů. (Polymorfismus je stav, kdy se nejméně čttná varianta daného genu – alela – vyskytuje v populaci u více než 2% osob). Jakými mechanismy je možno dosáhnout toho, že alela je v populaci častá? U bialelického polymorfismu v našich populacích je příkladem inserčně deleční polymorfismus v genu pro angiotenzin konvertující enzym (I/D ACE) s populační frekvencí obou alel kolem 50% může tato situace v zásadě nastat dvěma mechanismy: buď je současný stav výsledkem nepřítomnosti selekce (tj. alely se předávají do další populace, protože jejich nositelé neumírají před dosažením reprodukčního věku a jsou schopni reprodukce) ani proti jedné z obou alel, čili jedná se o funkčně neutrální alely, nebo je naopak výsledkem selekce vyrovnané, působící v dané době stejně účinně proti oběma alelám. Na základě zkušenosti s vývojem frekvencí alel tohoto polymorfismu v české populaci v průběhu 20. století, kdy jsme pozorovali zřetelný pokles alely D v mladších věkových kohortách zdravých i některých nemocných jedinců, přikláníme se spíše k druhé možnosti.

Velmi důležitým rysem multifaktoriálních nemocí je interakce genetického základu organismu s podmínkami vnějšího prostředí. V této souvis-

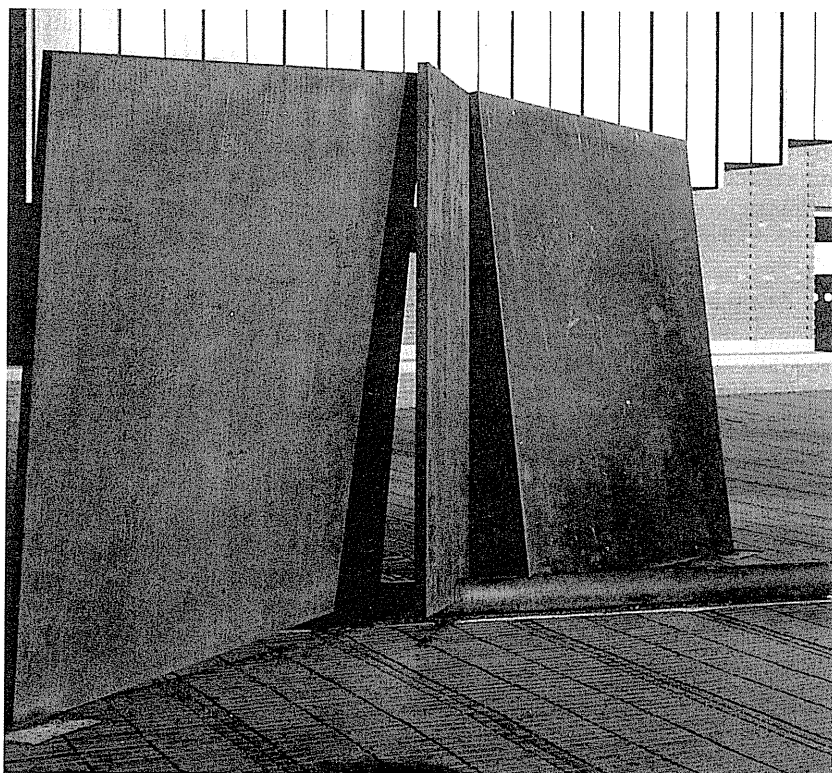
losti je nutné zdůraznit skutečnost, že každá další generace se rodí do jiného světa, a proto musíme velmi střízlivě hodnotit případná rizika genotypů multifaktoriálních nemocí pro další generace.

Pozice lékaře v 21. století bude tedy dále stupňovat již nyní vysoké interdisciplinární nároky na jeho nekončící vzdělávání. Vzhledem k očekávanému přínosu pro pacienty je to trend pozitivní, pro celou společnost povzbudivý.

#### LITERATURA

Csermely P: Chaperone overload is a possible contributor to „civilization diseases“. Trends in Genetics 17: 701-704, 2001

Matin A, Nadeau JH: Sensitized polygenic trait analysis. Trend in Genetics 17: 727-731, 2001



Richard Serra, Moe, 1971