

Genetický kód: tajemství zdraví i nemocí

Sekvenování genomu, tedy „přečtení“ kompletní genetické výbavy člověka, patří k největším průlomům moderní biologie a medicíny a otvírá cestu k obrovskému množství informací ukrytých v naší DNA. A je už dostupné i obyčejným lidem. „Z analýzy genomu zjistíme, jestli má člověk předpoklady k výkonnostnímu, či vytrvalostnímu sportu, jaká je jeho odolnost vůči závislostem různého typu, ale především může odhalit vrozené dispozice k nemocem,“ prozradil **doc. MUDr. MARIÁN HAJDÚCH (56), Ph.D.**, lékařský ředitel Národního ústavu pro výzkum rakoviny a iniciátor projektu *CzechGenome*. Jeho cílem bylo vytvořit srovnávací databázi genetických variant typických pro českou populaci, jež pomáhá odlišit varianty „běžné“ od rizikových, tedy spojených s nemocemi. To významně usnadní nejen jejich odhalení, ale i léčbu a hlavně prevenci.



■ Jak byste laikovi popsal vznik nádoru? Jak moc do toho procesu promlouvá genetik a náš životní styl?

Zřejmě nejnámější teorie o vzniku nádorového onemocnění odhaduje, že zhruba 10 % nádorů je dědičného původu, asi 30 až 40 % má na svědomí náš životní styl. Zbytek, tedy asi 50 % nádorů, je výsledkem něčeho, čemu se anglicky říká „bad luck“, tedy něco jako smůla či nepříznivá náhoda. Znamená to, že i když člověk nemá genetickou dispozici a žije zdravě, může onemocnět.

■ Jak tahle „smůla“ vznikne?

Souvisí to s kopírováním nukleové kyseliny z jedné buňky do druhé. Vznikají při tom s nějakou pravděpodobností chyby, které – pokud se vyskytnou na nesprávném místě a ve stejném čase jich současně vznikne více – dají chybné buňce selekční výhodu z hlediska růstu a přežívání. To je jeden z mechanismů vzniku nádorového onemocnění. Obecně však můžeme říct, že téměř všechna nádorová onemocnění jsou genetické choroby, jen jejich genetický původ nemusí být dědičný.

■ Jak to?

Protože rakovina vzniká tehdy, když se v buňce nahromadí mutace v genech, jež často souvisejí s opravami nukleových kyselin, tedy DNA. U nádorů dědičného pů-

vodu tu první mutaci, která pak poškozuje opravné mechanismy, zdědíme například od matky, takže se další mutace vyskytnou rychleji a v kratším čase, a tedy i u mladších jedinců. Nebo mutace vznikne v somatické buňce (tělní buňce, jde o všechny buňky těla kromě pohlavních, tedy vajíček a spermií, pozn. red.) až během života. A pokud tyto změny v DNA vznikají dostatečně dlouho, ve správné kombinaci a na správném místě, může se spustit nádorová transformace. Tento vývoj samozřejmě trvá delší dobu, takže se většina nádorových onemocnění-

„Tím, že kouříme, zahltíme náš opravný systém.“

ní objevuje až po 50. roce života. Proto se také říká, že čtyři z deseti nádorů jsou preventabilní, tedy dá se jim předejít zdravým životním stylem. To znamená, že těchto 40 % jde na vrub rizikovému chování, kam počítáme kouření, infekční choroby, alkohol, stravovací návyky, kvalitu životního prostředí a několik dalších faktorů.

■ U jakých typů zhoubných nádorových onemocnění se genetické predispozice uplatňují nejvíce?

Typicky to platí pro karcinom prsu, kde víme, že například patogenní mutace genů zvaných BRCA1 a BRCA2 výrazně zvyšují riziko vzniku dědičných forem rakoviny prsu a vaječníků, ale také například prostaty a slinivky břišní. Také některé případy kolorektálního karcinomu (vznikající-

Experti tvrdí: zhruba 10 % nádorů je dědičného původu, asi 30 až 40 % má na svědomí náš životní styl. „Zbytek, tedy asi 50 % nádorů, je výsledkem něčeho, čemu se anglicky říká „bad luck“, tedy něco jako smůla či nepříznivá náhoda,“ upřesňuje doc. Hajdúch.



ho v tlustém střevě a konečníku, pozn. red.) mají dědičný podklad. Pravděpodobnost vzniku zhoubného nádoru se pak pohybuje obvykle v rozmezí 60 až 90 procent v závislosti na typu mutace a typech genů. Pokud se člověk nechová rozumně a zodpovědně ke svému zdraví, a ještě k tomu má tuto dispozici, je riziko vzniku ještě vyšší.

■ Je pravda, že k mutacím dochází v každém z nás, a to dennodenně?

Ano, v každé naší buňce každý den vznikají možná desítky tisíc mutací. Opravný enzymatický aparát je všechny musí opravit. Přestože je to jeden z nevyčerpávanějších systémů, jaké v těle máme, neopraví je úplně všechny. Jednotky mutací zůstanou. Většinou se nacházejí na místech, která nemají žádný význam, takže nedávají buňce žádnou selekční výhodu. Jestliže to však trvá dost dlouho, začnou se kumulovat. A pak je jen otázkou času, kdy se jich na správném místě a ve správném čase sejde dost na

GEN A GENOM

Abychom se v tom vyznali: informace o tom, jak má být náš organismus sestaven a jak má fungovat, nesou složité chemické řetězce zvané nukleové kyseliny. Z těch je poskládána naše DNA – tedy kompletní genetický kód, který je uložen v každé jednotlivé buňce v těle. Představme si DNA jako obrovský vyčerpávající návod na použití nebo kuchařku obsahující všechny recepty. Gen je úsek DNA nesoucí konkrétní informaci (třeba o barvě očí nebo produkci inzulínu apod.), je to tedy jen jedna kapitola nebo jeden recept. Slovem genom se pak označuje celá knihovna – soubor veškeré genetické informace v jednom organismu.

Foto: Shutterstock.com





to, aby došlo k proměně normální buňky v nádorovou.

■ **A my ještě házíme opravnému aparátu klacky pod nohy nezdravým životním stylem, že?**

Přesně tak. Tím, že třeba kouříme nebo pijeme alkohol, vlastně opravný systém zahlítné. Například alkohol, tedy etanol, se metabolizuje na acetaldehyd, což je vysoce reaktivní sloučenina. Ta se naváže na DNA, poškodí ji, a opravný mechanismus to musí spravit. Alkohol je tedy mutagen – látka, jež přímo způsobuje mutace v DNA. Když je ho hodně a často, začnou se mutace kumulovat s mnohem větší pravděpodobností. Velmi podobné je to u kouření, ale i v případě obezity. Nadváha způsobuje větší metabolickou zátěž, v jejím rámci se tvoří radikálové formy kyslíku. Jde o velmi reaktivní molekuly, které opět poškozují nukleovou kyselinu. Ve většině případů je skutečně tím klíčovým faktorem pro vznik nádoru kumulace mutací ve stárnoucích buňkách. Proto frekvence nádorových onemocnění stoupá s věkem.

■ **Jak moc jsou dědičné vlohy neúprosné?**

Je potřeba mít na paměti, že geny utvářejí dispozici. Dispozice není nemoc. Pořád máme prostor to změnit, přinejmenším v případě dědičnosti nádorů. Dispozice zvyšuje riziko, někdy dvoj-, troj-, pět- nebo desetinásobně, ale není to jistota. Jsou nemoci, jež mají penetranci prakticky stoprocentní, to znamená, že každý člověk s touto mutací onemocní. V drtivé většině případů nádorových onemocnění to ovšem neplatí. Navíc vždycky se mohou uplatnit i takzvané disease modifiers, tedy geny nebo varianty DNA, které ovlivní průběh nemoci (ovlivní, jak těžký bude, kdy nastoupí a jak

rychle bude postupovat, pozn. red.). Občas se stává, že sourozenci se stejnou mutací jednoho genu mají sice stejné onemocnění, ale jeden má lehký průběh, a druhý naopak těžký.

„Nádorových onemocnění přibývá s věkem.“

■ **Které typy nádorových onemocnění nejvíce souvisejí s nezdravým životním stylem a méně s dědičností?**

Mezi nádory, kde má dědičnost výrazně menší význam, patří například už zmiňovaný karcinom plic. Ale i v tomto případě existují hereditární formy, tedy přenášené z rodičů na potomky prostřednictvím genů. Tvoří však menší skupinu, větší část vzniká v důsledku kouření, nikoliv dědičnosti. To se týká i nádorů, které vznikají na podkladu infekčního onemocnění, jako je třeba HPV (*human papillomavirus*, česky lidský papilomavirus; jde o velkou skupinu virů infikujících kůži a sliznice člověka; některé typy mohou vést k nádorům, například rakovině děložního čípku, pozn. red.) nebo hepatocelulární karcinomy jater, způsobené chronickou infekcí virem hepatitidy (nejčastěji typu B a C, pozn. red.). I v těchto případech je genetická složka menší, ale ne zcela nulová.

■ **Vy jste iniciátorem projektu CzechGenome. Co přesně je jeho cílem?**

Chtěli jsme vytvořit referenční, tedy srovnávací databázi genetických variant typických pro českou populaci. Ta odráží reálnou genetickou variabilitu českých obyvatel a pomáhá odlišit „běžné“ varianty od skutečně rizikových mutací. A to je velmi důležité.

■ **Proč je to tak důležité?**

Především pro studium a také diagnostiku onemocnění. S „kontrolním souborem“



▲ **Geny u člověka utvářejí dispozici, tedy sklony. Čím je dispozice vyšší, tím víc se zvyšuje pravděpodobnost, že se genetická informace dostane „ke slovu“. „Dispozice ale není nemoc. Pořád máme prostor to změnit,“ vysvětluje doc. Hajdúch, proč je dobré si genetické testy nechat udělat. Ne všechny dispozice jsou totiž pozitivní.**

totiž můžeme porovnávat genomy pacientů při podezření na dědičné choroby nebo zvýšené riziko například nádorových onemocnění. Kupříkladu mutace BRCA1, jež zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu, není jedna konkrétní mutace, nýbrž desítky až stovky různých genetických variant. My ale vždy nevíme, která z nich je patogenní a způsobuje toto onemocnění, a která ne. To lze zjišťovat v rámci studie třeba v rodině, kde se tato varianta vyskytuje u lidí, kteří rakovinu mají. Jenže takových případů, jak tuto mutaci zmapovat, je v populaci velmi málo. Pokud se však můžeme podívat do srovnávacích databází a porovnat ji se zdravou populací, zjistíme například, že daná varianta, kterou jsme u pacienta diagnostikovali, se ve standardní populaci nachází kupříkladu u 5 % lidí. Pak si můžeme říct, že zřejmě rakovinu prsu nezpůsobuje, protože by byla nesmírně častá.

■ Jinými slovy: pokud se vyskytuje ve vysoké frekvenci, pak zřejmě patogenní nebude?

Ano. Pokud se vyskytuje v nízké frekvenci, například pod 0,5 %, pak patogenní být může. Poté nastupují další metody, které to prověří. Čili je to takové síto, kdy z pouhého posouzení frekvence dané genové varianty můžeme odhadnout, zda je, nebo není riziková. Tak se to dělá všude na světě, kde jsou tyto databáze velké a mezinárodní. Problém byl v tom, že my jsme doted

žádnou svou národní referenční databázi, do níž bychom se mohli podívat, neměli. Navíc lidé z našeho regionu, specificky Slované, v těchto mezinárodních registrech ani nejsou reprezentativně zastoupeni, protože u nás velké sekvenační projekty neběžely. To je důvod, proč jsme databázi vytvořili. Poskytuje populační srovnání pro běžnou diagnostiku pacientů, a to nejenom u nádorových onemocnění, ale u jakýchkoliv geneticky podmíněných chorob.

„V genetice nádorů existují velké rasové rozdíly.“

■ Chápu správně, že pokud bych si nechal osekvenovat svůj genom, můžu se dozvědět i budoucí riziko některých chorob?

Ano, určitě. Z analýzy první tisícovky vzorků celého genomu vyplývá, že ve zdravé referenční populaci se nacházejí přibližně 3 až 4 % osob, tedy zhruba 300 tisíc lidí, se závažným genetickým rizikem vzniku chorob, jež lze z velké části snížit cílenou prevencí. Také jsme zjistili, že gen BRCA1 a BRCA2 má v české populaci zhruba 0,9 až 1 % osob. V České republice tedy běhá kolem 100 tisíc nosičů patogenní nebo velmi pravděpodobně patogenní mutace tohoto genu, což odpovídá velikosti populace

zhruba městu Olomouc. A tyto lidé by si zasloužili specifickou prevenci zaměřenou na výskyt rizikových nádorových onemocnění. Díky práci lékařských genetiků v České republice zatím víme asi o 12 až 13 tisících jedincích, kteří jsou ve sledování pro nějaké dědičné nádorové onemocnění a budou vyžadovat celoživotní preventivní péči. To znamená, že velká část populace o svém genetickém riziku stále neví. Mohou to však zjistit právě díky analýze genomu.

■ Jaká všechna onemocnění nebo dispozice pro ně je možné tímto způsobem odhalit?

Americkou společností pro lékařskou genetiku a genomiku (ACMG) je doporučeno k reportování asi 73 genů, které jsou nějak klinicky významné a mají jednoznačnou výpovědní hodnotu v rámci geneticky podmíněných chorob. Například jde o geny vázané na vznik kardiomyopatií (*onemocnění, kdy je poškozený, zesílený nebo oslabený srdeční sval, a kvůli tomu srdce hůře pumpuje krev do těla, pozn. red.*), jež mohou vést k maligním arytmiím, tedy poruchám srdečního rytmu, a mohou člověka ohrozit na životě. Dále takto můžeme odhalit dispozice pro maligní hypertermii, což je nebezpečná reakce organismu na některá anestetika podávaná při narkóze (*v reakci na ně může dojít k prudkému zvýšení tělesné teploty a extrémnímu zrychlení metabolismu ve svalech, pozn. red.*), nebo genetická rizika pro familiární hypercholesterolemii, tedy nebezpečně vysokou hladinu cholesterolu, s níž je pak možné něco dělat, tedy léčit ji.

■ Lidé, které jste osekvenovali a pak analyzovali, byli předpokládám zdraví dobrovolníci, kteří se díky účasti v tomto programu dozvědí o svém riziku, je to tak?

Ano, je to tak. V tuto chvíli obsahuje hlavní dárcovský soubor údaje od 1 500 zdravých dárců. Teprve nedávno jsme je doanalyzovali, vytvořili a zveřejnili databázi a nyní budeme výsledky genetických analýz sdělovat účastníkům studie. Takže ano, svoje riziko se každý dozví, ale samozřejmě budeme postupovat v souladu s informovaným souhlasem. Pokud si to tedy člověk nepřál vědět, nic mu sdělovat nebudeme.

■ Proč by člověk nechtěl vědět, jestli má riziko nějaké choroby, zvlášť pokud by jí bylo možné předejít?

I já bych chtěl v případech, kdy se dá onemocnění předejít, riziko znát. Na druhou

Foto: Shutterstock.com

▼ „Čtyři z deseti nádorů jsou preventabilní, tedy dá se jim předejít zdravým životním stylem,“ tvrdí doc. Hajdúch.





Alkohol, cigarety, nadváha... jsou pro tělo zátěží, s níž si musí poradit, a pokud je nápor příliš intenzivní a dlouhodobý, způsobí neopravitelné mutace v naší DNA, což zvyšuje riziko nádorových onemocnění.

stranu některé věci asi není úplně vhodné sdělovat. Například bych určitě nechtěl vědět, že kolem pětaticeti dostanu velmi pravděpodobně Huntingtonovu chorobu (dědičné neurodegenerativní onemocnění mozku, při němž postupně odumírají nervové buňky, hlavně v oblasti mozku, která řídí pohyb, myšlení a emoce; nemoc je nevyléčitelná, pozn. red.). Na druhou stranu u Alzheimerovy nemoci existují určité rizikové alely, tedy varianty genů, jež pravděpodobnost vzniku nemoci zvyšují, ale samy o sobě ji nemusejí způsobit. Když tohle pacient ví a dodržuje zdravý životní styl, má pohyb, provádí mentální cvičení a podobně, opravdu může snížit riziko, že se u něj nemoc projeví, případně její nástup oddálit. Ovšem zmíněná Huntingtonova choroba je případ onemocnění, kde riziko žádnými současnými metodami snížit neumíme. Proto má mít člověk právo rozhodnout, co chce a nechce vědět. Etické aspekty sdělování vrozených dispozic k chorobám jsou mimořádně citlivou oblastí. Nejde jen o samotnou informaci, ale také o to, zda je pro pacienta skutečně užitečná, zda ji umí správně interpretovat a zda má k dispozici odpovídající genetické poradenství a psychologickou podporu. Sdělování takových výsledků proto musí být vždy velmi citlivé, individuální a respektující svobodnou volbu člověka.

■ Liší se genetika nádorů podle rasové příslušnosti?

Ano, liší, a dokonce existují velké rozdíly. Konkrétně třeba u nádoru plic jsou mezi

Asijci a kavkazoidní bělošskou populací (starší označení pro lidi evropského a blízkovýchodního původu, pozn. red.) opravdu velké rozdíly ve spektru mutací a jejich četnosti. Některé mutace jsou u Asijců vý-

„Z hlediska úniku informací jde o citlivá data.“

razně častější a způsobují u nich například lepší odpověď na léčbu rakoviny plic. Velmi dlouho se taky řešilo, proč mají Afroameričanky horší prognózu u rakoviny prsu. Mělo se za to, že je to sociální dostupností diagnostiky a léčby, ale zjistilo se, že je to dané určitým specifickým podtypem

nádoru, jenž se u této rasy vyskytuje s větší frekvencí. Právě v souvislosti s rasovými rozdíly se doporučuje, aby farmaceutické firmy testovaly léčiva napříč různými zeměmi a kontinenty, tedy v populacích s velkou genetickou rozmanitostí, abychom věděli, zda nemá léčivo nějakou účinnost nebo vzácnou toxicitu specificky vázanou na konkrétní rasový profil. Proto je velmi důležité tyto rozdíly sledovat, protože pak dokážeme předvídat, pro koho je léčba vhodná.

■ Je takové vyšetření dostupné běžnému člověku?

Ano, je. Pokud má člověk o takové vyšetření zájem, může oslovit komerční firmy, ale i zdravotnická zařízení, včetně našeho ústavu, kde se toto komerční testování nabízí. Zajímá bych se ale o to, jestli testování probíhá u nás, či aspoň v rámci Evropské unie, nebo se vzorky posílají na opačný konec zeměkoule. Přece jen jde z hlediska úniku informací o dost citlivá data. Důležité je také vybrat pracoviště, jež má k testování příslušné akreditace a je schopno zajistit také navazující genetické konzilium, tedy konzultaci u lékařského genetika, který dokáže výsledky interpretovat. Nález v rámci sekvenování se musí ověřit nezávislou metodou a znovu potvrdit z nezávislého odběru, abychom měli jistotu, že nedošlo k chybě nebo záměně vzorku. Pokud se potvrdí, je potřeba člověku vysvětlit, co to pro něj bude znamenat například z hlediska reprodukce a také po stránce zdravotní.

■ Na kolik takové testování dnes přijde?

Nedávno se objevila zpráva, že genom lze sekvenovat za 100 dolarů (necelých 2 200 Kč, pozn. red.). Ale pozor, to jsou materiálové

▼ „Člověk má mít právo rozhodnout, co chce a nechce vědět. Etické aspekty sdělování vrozených dispozic k chorobám jsou mimořádně citlivou oblastí,“ říká doc. Hajdúch.



► **Doc. MUDr. Marián Hajdúch je lékařským ředitelem Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NÚVR) a také ředitelem Ústavu molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc i národní výzkumné infrastruktury pro translační medicínu (EATRIS-CZ).**

náklady. Výsledky je pak potřeba umět také interpretovat, takže celková částka je samozřejmě vyšší.

■ **Zkoušela jsem si ceny dohledat na internetu a ten rozptyl byl obrovský, a to od 10 tisíc do 30 tisíc korun. Jaká částka odpovídá realitě?**

Reálně se ceny za celogenomové sekvenování pohybují okolo 20 tisíc Kč. Cena však závisí do velké míry i na tom, v jakém rozsahu laboratoř analýzu provádí, a tomu laik nemusí vždy úplně dobře rozumět. Existují totiž laboratoře nabízející analýzu jen omezeného výseku genů, což může pro řadu věcí stačit, třeba když člověka zajímají dispozice pro jednu konkrétní chorobu. Pro další onemocnění to už ale stačit nebude. Záleží na tom, co od toho kdo očekává. Myslím, že už nyní je ovšem cena na takové úrovni, že si ji většina běžných lidí může dovolit. Přece jen jde o vyšetření, jež stačí absolvovat jednou za život.

■ **Co všechno bych se mohla z takové analýzy genomu dozvědět o svém dítěti, tedy kromě dispozice k nemocem?**

Z genomové analýzy lze s určitou pravděpodobností odhadnout některé vrozené znaky, například barvu očí, a do určité míry i genetickou predispozici k některým vlastnostem souvisejícím se sportovní výkonností nebo náchylností k závislosti. U těchto komplexních vlastností však genetiká sama o sobě nerozhoduje. Sportovní talent, vhodnost konkrétní disciplíny i riziko závislosti jsou výsledkem souhry mnoha genů a vlivu prostředí, výchovy, tréninku a životního stylu. Genetická informace tedy může přinést zajímavé doplňující poznatky, nicméně nelze z ní spolehlivě vyvozovat jednoznačné závěry o budoucnosti dítěte. I preference některých chutí a vůní, například vztah ke koriandru, mají genetickou složku, ale ani zde nejde o absolutní určení.

■ **Myslíte, že genomika, jak se říká zkoumání celého genomu, a sekvenování, tedy „čtení“ jednotlivých jeho částí, změní budoucnost prevence některých onemocnění? Jednoznačně, ostatně mění ji už teď. Vysoce riziková jedinci podstupují speciální**



preventivní programy s cílem zachytit jejich onemocnění nebo dispozici k němu včas. Pak už nastupují na trajektorii prevence specifickou pro konkrétní onemocnění. Minimálně jim lékař doporučí úpravu životního stylu, poradí, jakým lékům se vyhnout, nebo přímo nasadí preventivní léčbu vztahenou k dispozici, jež se u nich objevila. Například u některých dědičných forem poruch srdečního rytmu se může implantovat kardioverter-defibrilátor. Zejména u vybraných pacientů s vysokým

„Vyšetření genomu je cenově stále dostupnější.“

rizikem život ohrožujících komorových arytmií slouží hlavně k rozpoznání a ukončení těchto arytmií. Není to samozřejmě univerzální řešení pro každou geneticky podmíněnou arytmií ani pro každého sportovce s podezřením na ni. Ve správných indikacích pak defibrilátor v případě srdeční zástavy rytmus obnoví, a často tak zachrání člověku život. Sekvenování genomu je již nyní technicky i finančně mnohem dostupnější a jeho cena bude v čase dále klesat. Myslím, že v dohledné době

se dočkáme toho, že přinejmenším všechny nově narozené děti budou mít toto vyšetření provedené. Ostatně částečně už se provádí nyní, a to v rámci novorozeneckého screeningu v kombinaci genetického a biochemického testování, kdy se hledají nejčastější geneticky podmíněné choroby, jako je například cystická fibróza a spinální muskulární atrofie (u první jmenované choroby tělo tvoří příliš hustý hlen, který ucpává orgány, hlavně plíce, u té druhé zase postupně odumírají nervové buňky v míše, jež ovládají svaly, pozn. red.). Věřím, že spektrum genů, které se budou takto vyšetřovat, se bude rozšiřovat, až se nakonec zjistí, že spíše než výběr určitých genů je lepší osekvenovat celý genom nebo přinejmenším exom (část genomu obsahující kódující části genů, pozn. red.). A ta doba se velmi rychle blíží.

■ **Kdy se toho podle vás dočkáme?**

Těžko se to odhaduje, navíc pokrok jde většinou rychleji, než bych tipoval. Myslím, že do 10 let ale proniknou sekvenační technologie do běžné populace, a věřím, že je to docela realistický odhad. Samozřejmě však pořád budou lidé, kteří to nebudou chtít vědět, a je potřeba to respektovat.

Silvie Králová

