STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

Genetika a zdravotní stav populace

Vznik onemocnění souvisí velmi těsně s vlastnostmi organismu. I když existují onemocnění, která se považují za výhradně geneticky podmíněná, naprostá většina nemocí vzniká jako důsledek ovlivnění organismu prostředím, ve kterém existuje. Vznik nemoci pak závisí na dědičných vlastnostech organismu a charakteru expozice organismu škodlivému agens (např. cigaretovému kouři). Jinými slovy, podle současných představ, genetická výbava člověka do značné míry určuje jak bude na škodlivé agens reagovat a dojde-li ke vzniku nemoci. Současné možnosti molekulární biologie a epidemiologie již dovolují vztahy mezi genetickou výbavou (genotypem) jedince a výskytem jednotlivých druhů nemoci studovat. Hlavním cílem studia je umožnit co nejširší využití genetických a genomických technologií v prediktivní medicíně (viz samostatný článek).

Konkrétně se této problematice věnuje Oddělení toxikogenomiky Centra toxikologie a zdravotní bezpečnosti, která v řadě výzkumných projektů sleduje interakce mezi faktory pracovního (a obecněji životního) prostředí člověka a jeho genetickou výbavou. Hlavním cílem těchto studií je zjistit, pomocí toxikogenomických přístupů (viz samostatný článek), které geny a polymorfismy (SNP - viz. samostatný článek), ve spojení s expozicí modelovým látkám (např.: styren), předurčují jedince ke vzniku poškození genetické informace a navozují tak podmínky umožňující pozdější vývoj nádorových onemocnění. Rovněž jsou farmakogenomickými metodami (viz samostatný článek) sledovány vztahy mezi léčebnou odpovědí na chemoterapeutické režimy a genetickou variabilitou pacientů s nádory prsu, kolorekta (tlustého střeva a konečníku) a pankreatu (slinivky břišní).

Prediktivní medicína

Současná medicína se většinou zabývá diagnózou a léčbou již rozvinutých onemocnění na základě symptomů, které jsou patrné obvykle na první pohled (bolesti, krvácení, apod.). Preventivní medicína, jako dynamicky se rozvíjející obor, staví na poznatcích genetiky a genomiky (i proteomiky - nauky o proteinech). Hlavním úkolem preventivní medicíny je předcházet nemocem. K tomu patří poznání patogenních mechanismů od molekulární po orgánovou úroveň. Na tomto základě je možné identifikovat onemocnění před nástupem viditelných příznaků a předpovídat vývoj onemocnění u konkrétního jedince (predikce). Základní myšlenka vychází z předpokladu, že nástup onemocnění se projeví na molekulární úrovni mnohem dříve než dojde k měřitelným změnám v rámci celého orgánu či organismu. Takovéto změny bude jednoho dne možné pomocí genomiky sledovat. Dalším cílem oboru je předpovědět účinky dostupné léčby, resp. stanovit pro pacienta optimální léčbu (personalizace léčby). Nemocné buňky každého pacienta jsou z hlediska jeho genetické výbavy unikátní a proto bude třeba využít komplexního přístupu, který umožňuje právě genomika, k jejich podrobné charakterizaci a využití těchto informací k volbě léčby. Nejsložitějším úkolem je pak předcházet vlastnímu onemocnění (prevence). Tento úkol značně komplikuje fakt, že většina onemocnění vzniká jako následek souhry mezi genetickou variabilitou (kterou lze určit jednorázově, např. z kapky krve nebo ze slin) a vlivem životního prostředí (které je značně proměnné a lze jej velmi obtížně monitorovat v dlouhodobém kontextu).

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV

Jednonukleotidové polymorfismy

Jednonukleotidové polymorfismy (z angl. single nucleotide polymorphisms neboli SNP) jsou nejčastěji nalézanou genetickou změnou v lidské populaci. Každý SNP reprezentuje rozdíl v jednom stavebním bloku DNA nazývaném nukleotid. Z tohoto důvodu se SNP obvykle označují písmeny symbolizujícími tyto stavební bloky, např.: A jako adenin, C - cytosin, G - guanin nebo T - thymin a číslem odpovídajícím určité poloze na DNA. SNP se vyskytují odhadem v jednom z 300 po sobě následujících nukleotidů, což znamená, že v celém lidském genomu se jich nachází zhruba 10 milionů. Většina SNP pravděpodobně nemá přímý vliv na lidské zdraví, ale mohou pozměnit účinek léků nebo odpověď organismu na vystavení zátěži chemickým či biologickým škodlivinám v životním prostředí. SNP navíc mohou být použity k vysledování zákonů, kterými se řídí dědičnost v rodinách s vysokým výskytem některých chorob, např.: diabetu, kardiovaskulárních, či nádorových onemocnění. Velký pokrok v této oblasti byl umožněn úspěšným dokončením projektů HUGO (Human Genome Project) v roce 2003 a International HapMap Project v roce 2005. Tyto projekty přispěly k vytvoření bank biologických vzorků a databází výsledků i ke zrychlení vývoje technologických platforem. Získané znalosti jsou neocenitelným zdrojem pro současné i budoucí vědecké studie. V oblasti genomiky dnes probíhá velmi intensivní výzkum pomocí tzv. asociačních genomických studií (z angl. genome-wide association studies). Tyto studie mapují výskyt SNP v lidském genomu a snaží se najít pojítko k často se vyskytujícím onemocněním. Za pomoci nejnovějších metod jsou sledovány tisíce SNP najednou a následně je statisticky hodnocen jejich výskyt u skupin dobrovolníků postižených studovaným onemocněním a kontrolních osob, které nejsou nemocné. SNP, které se vyskytují ve skupině nemocných významně častěji než ve skupině zdravých kontrol jsou označovány jako kandidátní a dále studovány. Po ověření výsledků nezávislými studiemi a zjištění mechanismu působení identifikovaných genů bude možné navrhnout panel kandidátních genů pro vyšetření jednotlivců a identifikaci osob se zvýšeným rizikem vzniku onemocnění. Na tyto osoby bude následně třeba zaměřit preventivní nutriční a diagnostické skríninkové programy v rámci prediktivní medicíny.

Farmakogenomika a toxikogenomika

Farmakogenomika se zabývá studiem závislostí mezi léčebnou odpovědí pacienta na podaný lék a jeho genetickou informací. Kombinací přístupů farmakologie (nauka o účincích léčiv) a genomiky se vědci snaží nalézt maximálně účinné a přitom bezpečné dávkování léčivých přípravků, které bude doslova "ušité" na míru genetickému profilu pacienta. Vážným problémem současného zdravotnictví je nadužívání léčiv, která jsou extrémně finančně náročná. Chybějící znalosti o vlivu individuální genetické výbavy na účinek a toxicitu léčiva jsou jedním z důvodů tohoto stavu. Na jedné straně jsou čistě na základě empirických zkušeností zbytečně předepisovány málo účinné nebo neúčinné léky a na straně druhé dochází k závažným nežádoucím účinkům, které mohou vést až k několikanásobně dražší hospitalizaci poškozeného pacienta. Již dnes je možné pomocí technologické platformy DNA čipů zvolit optimální druh a dávkování u některých skupin léků (např.: léčiva metabolizovaná cytochromy P450). Znalosti získané farmakogenomikou budou v budoucnu znamenat významný ekonomický přínos veřejnému zdravotnímu systému.

Toxikogenomika se zabývá studiem účinků chemických látek (především těch se známými nebo předpokládanými škodlivými účinky) v závislosti na genetické vnímavosti jedince. Tato vnímavost je do velké míry určena výskytem a funkcí SNP v genech metabolismu, opravy DNA a buněčného cyklu. Poznání těchto vztahů umožní prevenci výskytu profesionálních chorob a snížení civilizační zátěže eliminací

rizikových faktorů nebo zapojením preventivních opatření (např.: zvýšený přísun antioxidantů u vnímavých jedinců).

Revize textu: 11.12.2018 (Dr. Souček)