ROZHOVOR s prof. Milanem Mackem: Genetika je základem precizní medicíny

24.7.2023 - | Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

Současným trendem je personalizovaná a precizní medicína. Před 30 lety však nebyl znám žádný konkrétní molekulární cíl. Co se tenkrát vědělo?

Před 30 lety byly již položeny základy moderní genetiky, které navazovaly a rozvíjely geniální Mendlova pozorování přenosu dědičných vloh, včetně tzv. dominance a recesivity děděných znaků. V roce 1953 byla stanovena struktura DNA a mechanismus její replikace. To je základem mezigeneračního přenosu dědičné informace. Byly odhaleny i mechanismy *de novo* vzniku genetických změn v zárodečné linii u starších otců, které jsou z hlediska své četnosti u novorozenců na stejné úrovni jako například recesivní vzácná onemocnění. Byly objeveny restrikční endonukleázy, které umožnily vývoj genetického inženýrství. Koncem osmdesátých let byly položeny základy DNA diagnostiky. V roce 1993, tedy přesně před 30 lety dostal Kary Mullis Nobelovu cenu za objev metody PCR (polymerázová řetězová reakce), která je základem molekulární genetiky a genomiky do dnešních dnů. Neváhám uvést, že PCR skutečně znamenala doslova revoluci v analýze lidského genomu.

Které objevy považujete za milníky světové genetiky za podlesních 30 let?

Lidský genom se podařilo přečíst v hrubých obrysech v roce 2003, ale poté se „dočítaly“ dílčí úseky, například v oblastech repetitivní DNA. V současné době se již objevují nové verze referenčního lidského genomu v rámci T2T (telomere to telomere) konsorcia, které navíc obsahuje možnost nezávisle analyzovat oba řetězce DNA. Původně jsme předpokládali, že lidský genom obsahuje přibližně 300 000 genů. Současná analýza však ukazuje, že genů máme kolem 20 000, ale výzkum stále pokračuje a je vlastně s podivem, že takovéto malé množství genů určuje to, čím jsme, a že vysíláme meziplanetární sondy! Ostatně lidské geny zaujímají pouze 2 % celé genomu a zatím máme velmi málo informací o zbylé „nekódující sekvenci“, která má rozhodující vliv na expresi genů a jejich mnohočetné funkce.

Co významného za tu dobu se stalo v české genetice?

Naše Národní koordinační centrum pro pacienty se vzácným onemocněním bylo ustanoveno v roce 2012 při Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK s FN Motol a mámě upřímnou radost, že můžeme naše pracoviště podporovat v rámci celoevropských iniciativ v oblasti výzkumu, diagnostiky a léčby této skupiny onemocnění. Vážíme si týmové práce a vynikající mezioborové spolupráce na celostátní úrovni.

Genetické pozadí však nemají jen vzácná onemocnění, ale i zcela běžná jakými jsou diabetes, Parkinsonova choroba, kardiovaskulární onemocnění a další. Jak se ukázalo, i těžký průběh covid-19 je spojen s geny zděděnými po neandrtálcích. Na nedávném Evropském neurologickém kongresu profesor Nicolas Wood z Londýna hovořil o tom, že sekvenace je stále levnější, a především rychlejší a včasné odhalení genetického rizika umožní včasná opatření. Je již vhodná doba pro „plošné“ sekvenování? Zlepšilo by zdravotní

stav naší stárnoucí populace?

Studium a analýza genetické pozadí u častých multifaktoriálních onemocnění prochází díky novým statistickým a výpočetním algoritmům, spojených s korelacemi genetických variant, a to v reálném čase (!), ze stále přesnějších a rozsáhlých mezinárodních databází, doslova revolucí. Již je možné určit s poměrně velkou přesností míru polygenního rizika u častých onemocnění, která jste zmínila. Metoda tzv. polygenních rizikových skóre se stále více uplatňuje v klinické medicíně při stratifikaci rizik u pacientů s diabetem, kardiovaskulárními onemocněními, a nakonec i nově v onkologii. Konečně máme k dispozici velmi účinnou metodiku pro častá onemocnění, která především umožňuje zpřesnit léčbu, zlepšit prevenci a více motivovat vyšetřované osoby dodržovat správnou životosprávu nebo nasadit účinnou léčbu před rozvojem klinických symptomů daných onemocnění.

Další otázkou, do které má genetika co mluvit, je designování klinických studií. Jsou publikovány práce, které svědčí o tom, že populační randomizace (je rychlejší a levnější) vede k opačným výsledkům oproti studiím s mendelovskou randomizací na základě přítomnosti určité alely. Co si o tom myslíte?

V poslední době se skutečně velice rychle rozvíjí uplatnění molekulárně genetických metod a genotypizace pacientů (synonymum – stratifikace pacientů) při randomizaci, která poskytuje silné důkazy v biologickém a lékařském výzkumu. Oba přístupy využívají metodu randomizace, aby poskytly odhady kauzálního účinku studované molekuly nebo i již vyvinutého léku. Randomizované studie a mendelovské randomizační studie však mají odlišné principy a odborné vědecké cíle. Mendelovská randomizace se někdy nazývá "přírodní randomizovanou studií", avšak nelze ji použít jako plnohodnotnou náhradu klasické randomizované studie, spíše poskytuje doplňující informace a zpřesňuje analýzu výsledků s ohledem na genotyp pacientů versus kontroly. Je to však poměrně složitá problematika přesahující rámec tohoto rozhovoru, ale v zásadě se oba postupy účelně doplňují. Přesto je nutno zdůraznit, že se mendelovská randomizace může statisticky projevit až u rozsáhlých studijních kohort, protože největší výpovědní hodnotu mají málo četné, minoritní, alely.

V roce 2021 uveřejnil The New England Journal kazuistiku pětitýdenního chlapce s akutními neurologickými příznaky, u něhož byla v řádu hodin provedena urgentní sekvenace, jejíž výsledky vedly k úspěšné léčbě. Je takové vyšetření i u nás? Respektive mají čeští lékaři možnost takového vyšetření?

Ano, rychlá sekvenace, a především pak rychlá bioinformatická analýza genomu, tj. v řádu cca maximálně 48 hodin, u kriticky nemocných novorozenců je velmi efektivní metodou ke zjištění nejasné diagnózy a zavedení úspěšné, a především pak cílené léčby zaměřené na molekulární podstatu onemocnění. Ve vyspělých západních zemích je tato metoda nyní již prakticky rutinně zavedena ve velkých univerzitních nemocnicích. Je však velmi náročná na vysoce výkonné sekvenační platformy nové generace, specifický hardware a software pro bioinformatickou analýzu. Toto vše musí obsluhovat perfektně sehraný multidisciplinární tým odborníků, zahrnující nejenom genetiky, ale i pediatry, neonatology a dětské neurology. V České republice zatím bohužel tato technologie není dostupná a nejsou rovněž připraveny úhradové mechanismy z veřejného zdravotního pojištění. Věříme však, že od příštího roku budeme moci navrhnout základní model „rapid seq“ pro přední neonatologická pracoviště a tuto službu poskytnout i našim pacientům.

Poslední otázka směrem k budoucnosti: jak se uplatní v genetice umělá

inteligence a strojové učení? A na co se v budoucnosti oboru těšíte?

K tomu, aby se plně využila analýza genomu je však nezbytné i digitalizovat „fenotyp“ pacientů. Zatím korelujeme velmi přesné genomové analýzy s patologicko-anatomicky stanovenými názvy chorob v podstatě od doby R. Virchowa z poloviny 19. století! U vzácných onemocnění už několik let používáme trojrozměrnou obličejovou biometrickou analýzu, která umožňuje digitalizovat s maximální přesností obličejové odchylky v porovnání s normou. Můžeme navíc příznaky u pacienta popsat pomocí velmi přesné lidské fenotypové ontologie, což společně se vyšetřením genomu umožňuje významně zpřesnit a zkvalitnit diagnostiku vzácných onemocněni. Naše pracoviště se podílí na překladu lidské fenotypové ontologie a tzv. Orphakódů, které umožní větší rozlišení vzácných diagnóza na rámec MKN-10. Máme radost, že vykazování pomocí Orphakódů nedávno přijaly i naše zdravotní pojišťovny

https://aifp.cz/cs/rozhovor-s-prof-milanem-mackem-genetika-je-zaklade