

Poznej svůj genom

 vesmir.cz/2016/08/25/poznej-svuj-genom/

Eduard Kejnovský

25. 8. 2016

Žijeme ve výjimečné době – rozluštili jsme genetickou informaci člověka a mluví se o tom, že co nevidět si vlastní genom bude moci nechat přečíst každý z nás. Co se tak můžeme dozvědět? A v čem spočívá nebezpečí této znalosti?

„Vidíme, že znalost našeho vnitřního vesmíru je tak podmanivá...“ George M. Church

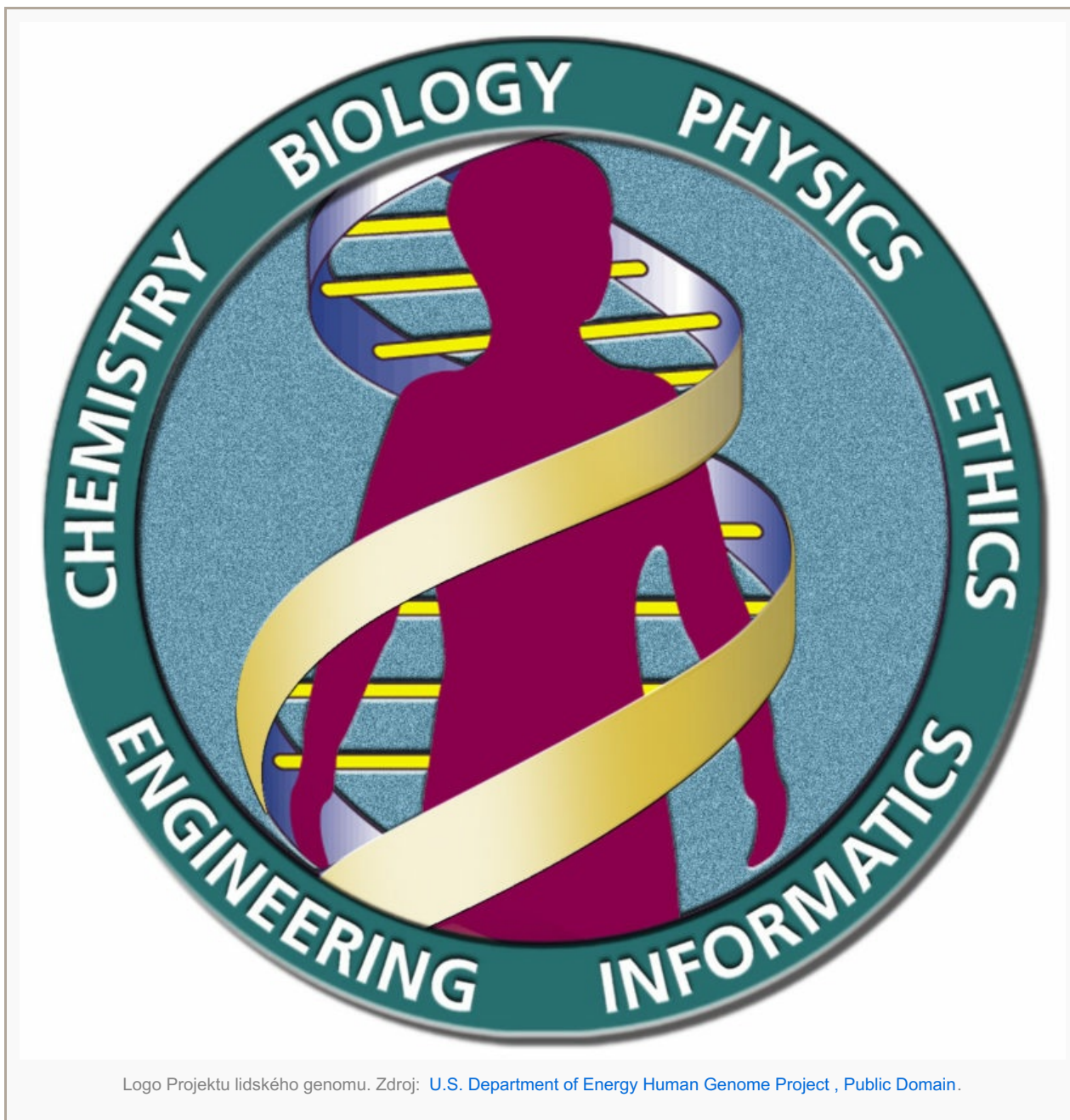
Cestu vedoucí k přečtení lidského genomu netřeba detailně popisovat. Příběh souboje vládního [Projektu lidského genomu](#) a soukromé firmy Celera Genomics nakonec skončil v roce 2003 remízou, představitele obou soupeřících organizací přijal prezident USA Bill Clinton a o tomto vědeckém dobrodružství bylo napsáno několik knih.

Často se zmiňuje i cena projektu – tři miliardy dolarů, vzhledem k tomu, že lidský genom tvoří přibližně 3,2 miliardy párů bází, vychází jeden dolar za každé písmeno naší genetické informace.

Jen pro srovnání – vesmírný projekt Sojuz-Apollo stál USA po zohlednění inflace jen jednu miliardu dolarů.

V Projektu lidského genomu byla použita DNA z více mužů i žen, avšak ani dárci, ani vědci nevěděli, čí DNA se čte. Výsledná genetická informace ale nakonec asi ze sedmdesáti procent pochází od jednoho muže (označeného kódem RP11) z města Buffalo ve státě New York.

V projektu firmy Celera Genomics pocházela většina přečtené DNA od jejího šéfa Craiga Ventera. Prvními rozluštěnými osobními genomy byly zanedlouho právě genomy Craiga Ventera a prvního šéfa Projektu lidského genomu a nobelisty Jamese Watsona.



Logo Projektů lidského genomu. Zdroj: [U.S. Department of Energy Human Genome Project](#), Public Domain.

Bylo jasné, že vědci půjdou dál a budou chtít přečíst sekvence více lidí, aby mohli sledovat genetickou variabilitu člověka a případně také její vztah k nemocem. Profesor George Church z Harvardovy univerzity a Massachusettské techniky v roce 2005 inicioval [Projekt osobního genomu](#), v jehož rámci mají být přečteny genomy sta tisíc dobrovolníků. Cílem je zjistit souvislost lidských fenotypových znaků s genetickými variantami.

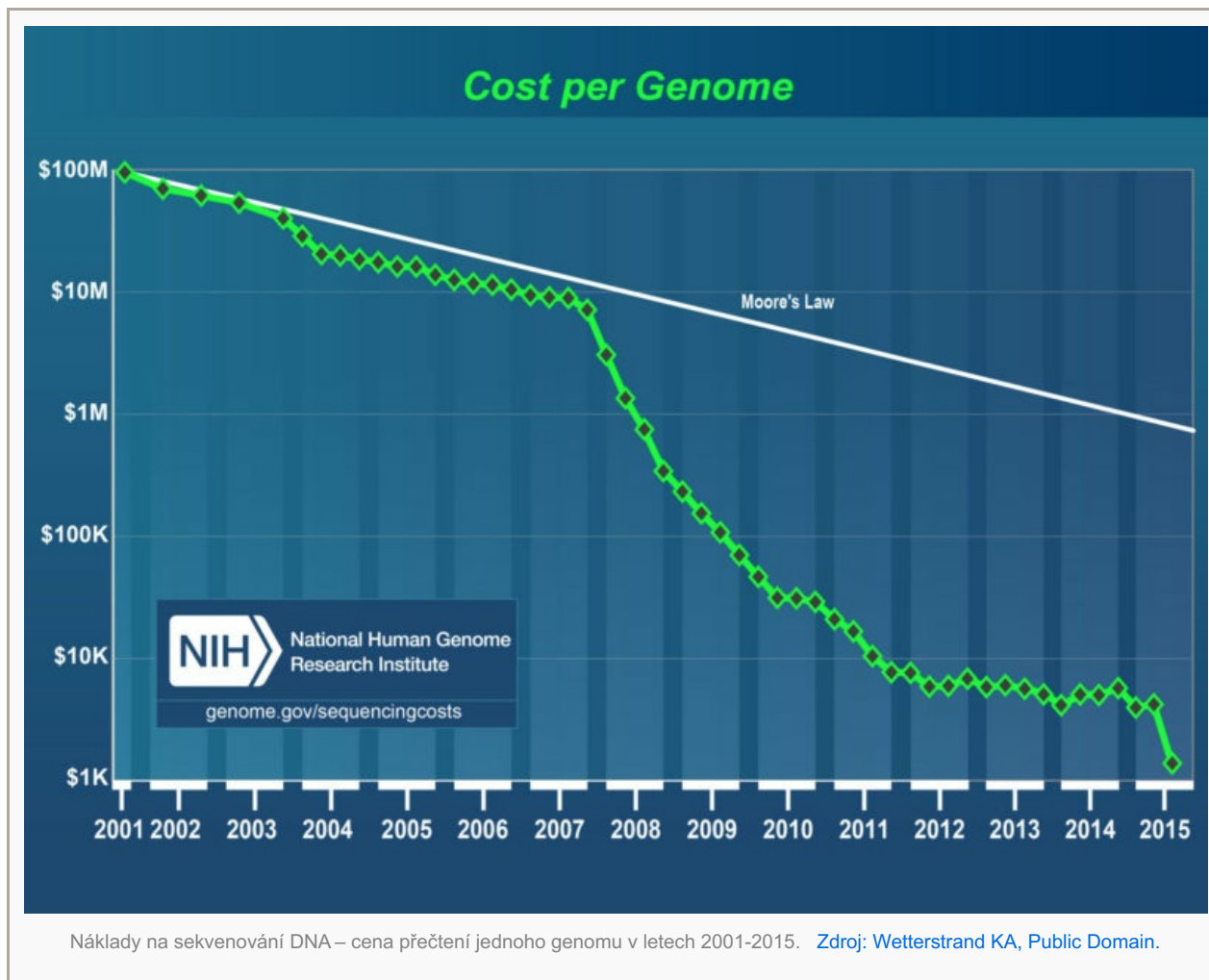
Čtení se zrychluje

Slavný molekulární biolog Sydney Brenner kdysi řekl, že „vědou nejvíce hýbou nové technologie, nové objevy a nové myšlenky, a to právě v tomto pořadí“. Důležitost technologií se ukázala i při čtení genomů. Vždyť rozšíření masivního paralelního sekvenování, označovaného jako sekvenování druhé generace (NGS, next generation sequencing) způsobilo, že cena za přečtení jedné báze DNA klesla více než milionkrát, což se nedá říct o žádném jiném zboží na světě.

Zatímco technologie různých forem spolu vedou boj o zákazníka, svůj příchod již hlásí sekvenování třetí generace, nabízející mimo jiné i přečtení genomu jediné buňky (single-cell genomics). Již dnes existují sekvenátory podobající se USB paměti (Oxford Nanopore Technologies) a vizionáři tvrdí, že se podobná zařízení v blízké budoucnosti

stanou součástí ordinací lékařů a přečtení genomu jakéhokoliv jednotlivce bude rutinní a také levnou záležitostí.

V současné době se cena za přečtení lidského genomu blíží sumě jeden tisíc dolarů, což už je částka, kterou mnoho lidí za příslib vzrušujícího ale i do jisté míry (a to je důležité) užitečného nahlédnutí na vlastního genetické poselství rádo vydá.



A pokud by se to zdálo hodně, u komerční firmy (například 23andme nebo deCODEme) si lze nechat přečíst jen vybrané části genomu, takzvané SNP (jednonukleotidový polymorfismus, single nucleotide polymorphisms, čti „snip“), tedy genetické varianty, jimiž se liší jedinci v určité sekvenci DNA. Zmíněná analýza přijde na pouhých 100 dolarů. Obě firmy používají v současnosti sekvenační čipy od firmy Illumina a čtou půl milionu respektive jeden milion SNP.

Lidé jsou si ve srovnání s jinými primáty geneticky velmi podobní – zjednodušeně lze říci, že matka a dcera se liší celkem v asi 1,5 milionech písmen, babička a vnučka asi ve 2 milionech a jakékoliv dvě ženy na Zemi ve 3 až 4 milionech bází. Tyto rozdíly v genomu stojí v pozadí našich rozdílů ve vzhledu, chování i nemocech.

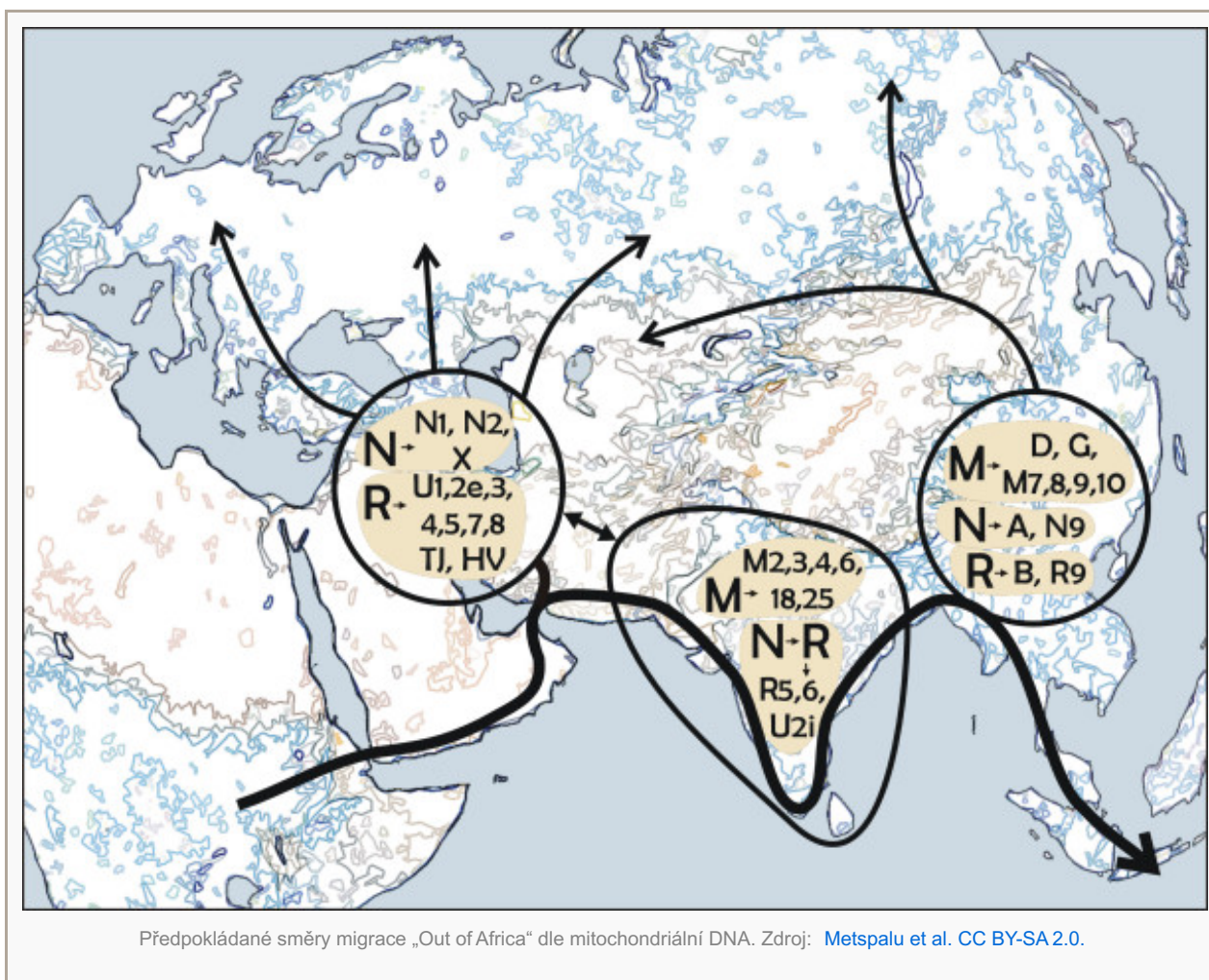
Genom odhalí původ i nemoci?

Jak ale prakticky nahlédnout do svého genomu? Vše je velmi jednoduché – vybraná firma zašle na objednávku krabičku s „kitem“ obsahující malou zkumavku. Do ní zájemce nasbírá sliny (ty se ve zkumavce smíchají s roztokem alkoholu) a uzavřenou zkumavku pošle zpět za oceán. Firma ze slin získá DNA a stanoví osobní varianty SNP, které si člověk přečte na svém účtu na stránkách firmy.

Ještě před pár lety bylo možné touto cestou získat množství zdravotních informací a tuto službu (prediktivní

genetickou analýzu) nabízely i některé české firmy (Genomac, GHC Klinika). Protože však výsledky těchto testů byly rozporuplné a nedokonalé a mohly řadu lidí spíš vystrašit, došlo v roce 2013 ke změnám v americké legislativě a po dobu dvou let bylo možné získat jen informaci týkající se genetického původu. Od minulého roku však došlo opět k návratu i ke zdravotním údajům.

Informace ohledně původu obsahuje zařazení do haploskupin po otcovské i mateřské linii. Původ z matčiny strany se určuje pomocí mitochondriální DNA, kterou dědíme vždy od matky. Lidé se podle mitochondriální DNA dělí do několika desítek haploskupin (označují se písmeny abecedy), jejichž rozšíření po Evropě se vzájemně liší. V případě otcovské linie se původ stanovuje pomocí chromozomu Y, takže tuto informaci obdrží pouze muži. Lze tak zjistit, zda patříte ke skandinávské haploskupině označované I1, východo- a středo-evropské skupině R1a, západoevropské R1b nebo haploskupinám jiným. Ani chromozom Y ani mitochondriální DNA víceméně nepodléhají genetické rekombinaci a předávají se jako celý blok, takže lze vystopovat dávné předky nesoucí tyto části našeho genomu. U ostatních částí, reprezentovaných autosomy (nepohlavní chromosomy) a tvořících drtivou většinu naší genetické informace, mohou být předkové stejní anebo také odlišní, v závislosti na míře mísení genetické informace v dávné i blízké minulosti.



Díky opětovnému zpřístupnění zdravotní informace plynoucí z genomu je možné se dozvědět o predispozicích ke stovkám nemocí, jako je například rakovina prostaty, prsu, kůže, diabetes prvního i druhého typu, cystická fibróza, Parkinsonova choroba, syndrom neklidných nohou, ale také k náchylnosti k alkoholismu, kouření i k přejídání, předpoklady k dlouhověkosti a mnoho dalších. Člověku se přehledně zobrazí, zda mu hrozí zvýšené či má snížené riziko k nemoci – například alely genu APOE ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) prozradí pravděpodobnost onemocnění Alzheimerovou chorobou.

Jak bylo výše řečeno, problematickou část takovéto genetické analýzy představuje interpretace výsledků, již by měl

se vší obezřetností provádět pouze odborník. Výpovědní hodnota některých SNP je vysoká, zatímco u jiných jen velmi orientační, navíc analýza používá pouze některé ze známých SNP. Jen asi sedm tisíc nemocí je monogenních (cystická fibróza, hemofilie), zatímco většina znaků i nemocí je důsledkem složité souhry mnoha genů, často v kombinaci s působením vlivů prostředí.

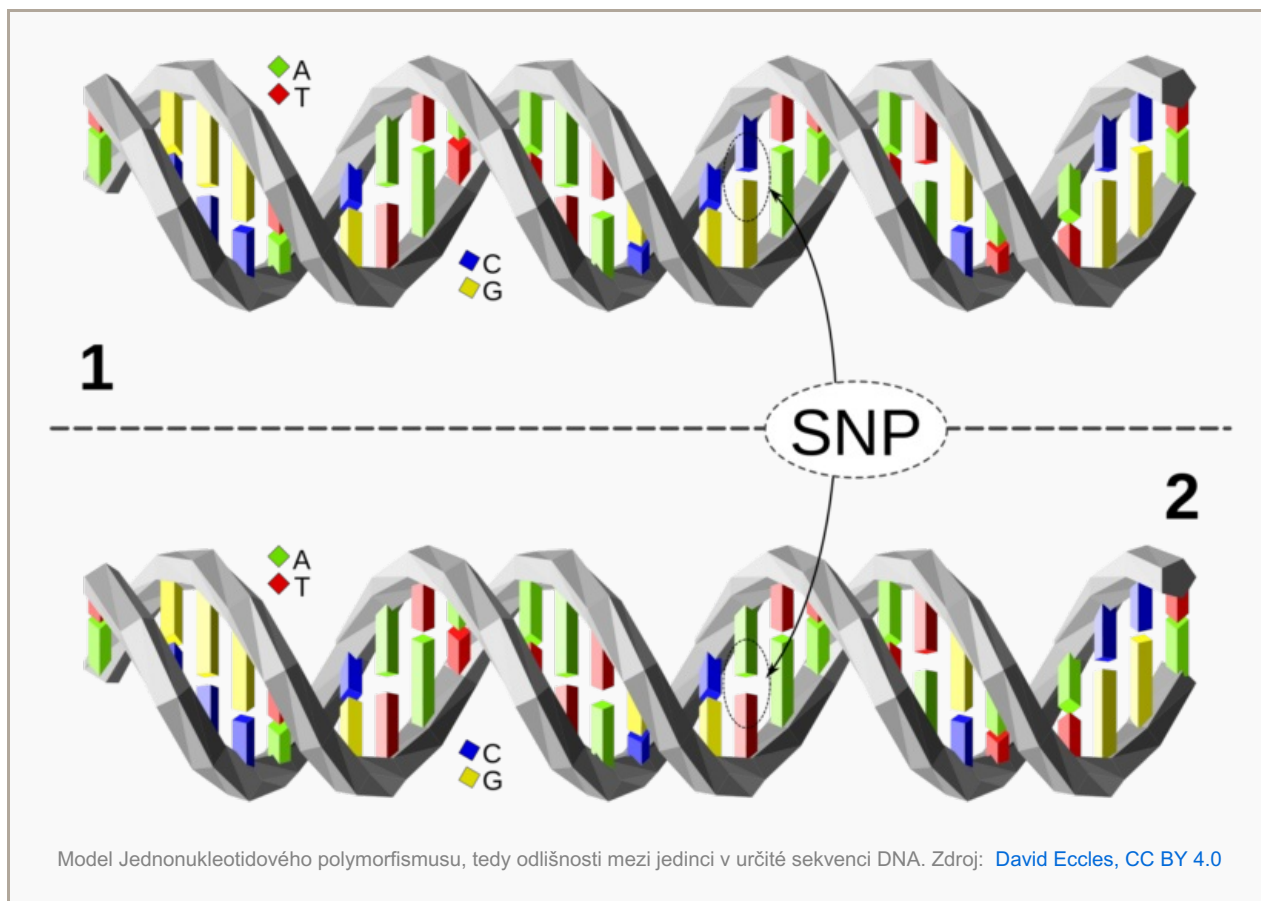
Poznání přítomnosti určité alely tak může být výjimečně téměř rozsudkem smrti (Huntingtonova chorea), většinou je však jen záležitostí pravděpodobností. A navíc, výsledný fenotyp, tedy i projev určité choroby, určují nejen geny, ale také prostředí, jehož příspěvky se u různých nemocí a jedinců liší.

Albert Einstein kdysi řekl, že jeho generace je generací dokonalých prostředků, ale zmatených cílů. I dnes jsou možnosti značné a o to více je potřeba se zamýšlet nad otázkou: Chci tohle všechno vědět? Chci znát svůj genom a vědět, co mě s větší či menší pravděpodobností čeká? Jsem dost silný na to, abych unesl tíhu svého genetického osudu? Co když jeden můj rodič trpí těžkou Huntingtonovou choreou a já mám padesátiprocentní riziko, že jsem smrtící gen zdědil? Dokážu žít i s tvrdou realitou poznání a s mučící úzkostí, anebo raději zvolím život ve sladké nevědomosti?

Léky na míru

„Budeme pročítat svůj genom, jako když plánujeme cestu a hledáme případné objížďky (predispozice pro nemoci) ...“ George M. Church

Jedna velikost bot také nepadne všem. Znalost genomu jednotlivce je a bude jednou nepochybně velkým přínosem při léčbě nemocí. Jedinci s různými variantami genů různě reagují na léčbu, metabolizují léky různou rychlostí, proto lze očekávat, že léky budou šity na míru právě podle pacientova genomu. Dnes lékař často dlouho hledá, který z podobných léků pacientovi nejlépe vyhovuje, což prodlužuje i prodražuje léčbu, snižuje účinek léků nebo hrozí nežádoucí vedlejší účinky (jen v USA ročně umírá zhruba 100 tisíc lidí právě v důsledku vedlejších účinků léků).



Studium závislosti účinků léků na (epi)genomu jednotlivce vedlo ke vzniku nového oboru – farmakogenomiky – a

vytváří podmínky pro personalizovanou medicínu. Bude-li známo, jak každá konkrétní varianta genu podmiňuje reakci na dané léky, bude možné zjistit účinné množství léku (například u warfarinu, léku bránícímu srážení krve), nebo kterých léčiv se vyvarovat, aby nedošlo k nežádoucí reakci u pacienta. Již dnes například řada onkologů volí léčbu podle toho, jakou konkrétní mutaci v genu pro tumor-supresorový protein p53 pacient nese. Někdy je tatáž nemoc způsobena odlišnými příčinami (narušením různých molekulárních drah) a znalost genetických variant pacientových genů pomůže určit nejvhodnější strategii léčby. Nástup farmakogenomiky tak zásadně ovlivní nejen výrobce léků, ale bude vyžadovat i změnu způsobu práce lékařů.

Farmakogenomická výroba léků však bude ekonomicky velmi náročná – vývoj léků je nesmírně drahý a objemy produkce budou malé. Příští generace léků cílená na určité genetické skupiny nebude možné vyrábět a prodávat v obrovském množství, jako je tomu nyní třeba v případě masově používaných statinů – léků na snižování hladiny cholesterolu nebo SSRI antidepresiv.

Děti na zakázku

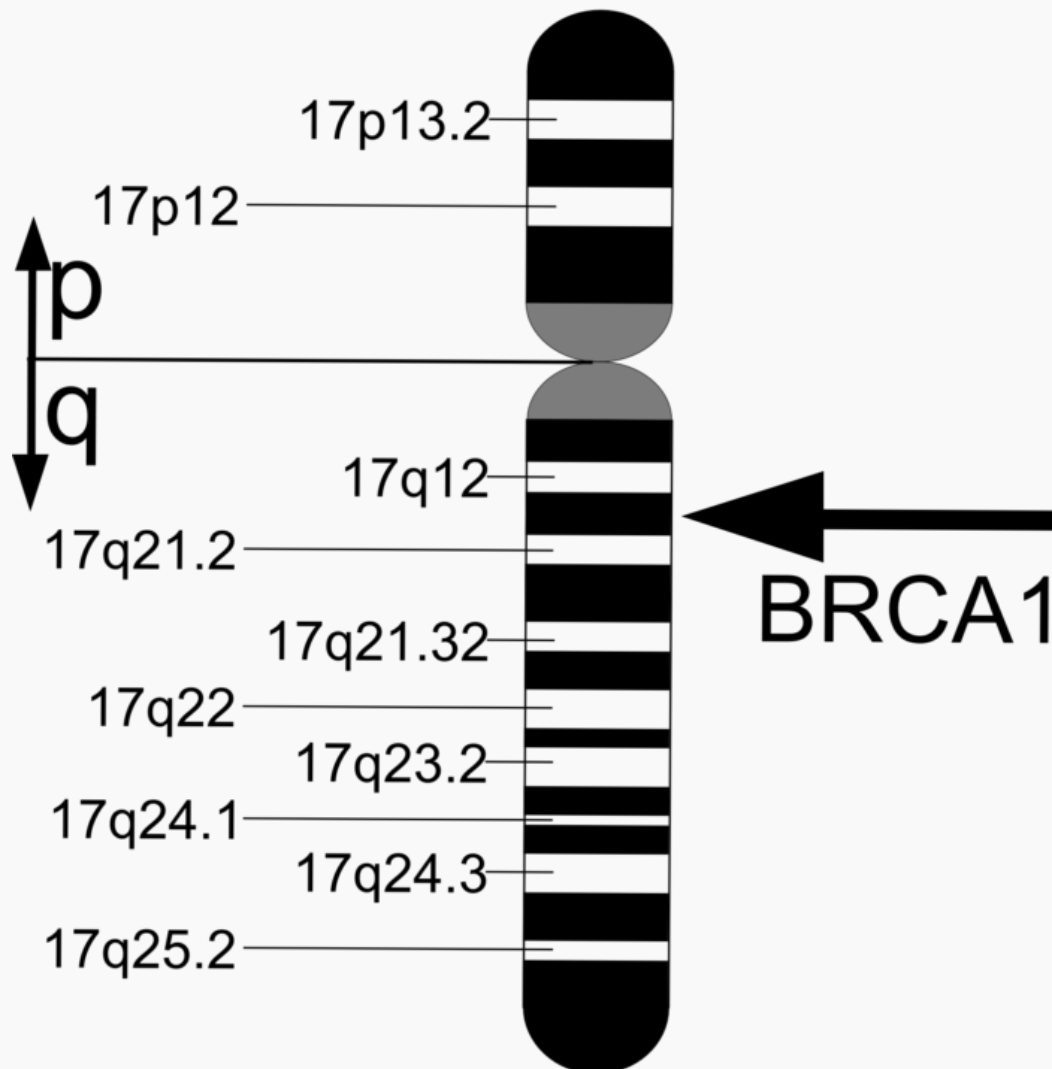
Další uplatnění personální genomiky se nabízí v oblasti boje s neplodností. Analýza genomu v kombinaci s metodami asistované reprodukce (například oplození ve zkumavce IVF, *in vitro* fertilization), umožňuje výběr zdravých embryí určených k přenosu do dělohy budoucí maminky. V rámci preimplantační genetické diagnostiky (PGD) lze z embrya ve stádiu osmibuněčné moruly odebrat jednu buňku a zkontrolovat nejen, zda je v pořádku počet chromozomů, ale také přečíst celý genom embrya pomocí moderních sekvenačních metod (NGS a single-cell genomics), a odhalit tak predispozice ke stovkám chorob.

Co je to však zdravé embryo?

Většina lidí by se asi shodla na tom, že pokud genetická analýza u embrya zjistí trizomii 21. chromozomu (abnormální přítomnost tří chromozomů místo normálních dvou), a dítě se tudíž narodí s Downovým syndromem, je lepší vybrat při umělém oplodnění jiný zárodek. Nebo v případě zjištěné vrozené choroby přenášené chromozomem X (jako je třeba hemofilie, nebo Duchennova svalová dystrofie) použít ženské embryo (má dva X) místo mužského (jeden X).

Co však udělat v případě, že embryo ženského pohlaví bude mít mutaci v genu BRCA1, a tudíž v budoucnu osmdesátiprocentní pravděpodobnost rakoviny prsu? Ale pravděpodobnost, ne jistotu! (Tento případ lze dnes řešit preventivní mastektomií, avšak co dělat v případě nositele dvou alel APOε4, který má zvýšené riziko, že onemocní Alzheimerovou chorobou? Nebo pokud bude mít mutaci v genu dysbindin-1(DTNBP1), která zvyšuje pravděpodobnost, že potomek bude sice mimořádně inteligentní – ale také že ho postihne schizofrenie?

Chromosom 17



Umístění genu BRCA 1 na chromozomu 17. Zdroj: Tsss13, [CC BY-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Ukazuje se navíc, že řada nemocí je nejen jistým prokletím, ale současně nesou nějakou výhodu; i proto se v průběhu evoluce udržely: pacienti se srpkovou anémií mají vyšší odolnost k malárii (pokud jsou heterozygoty v genu pro hemoglobin); lidé s Huntigtonovou choreou jsou v mládí zdravější a pohlavně promiskuitnější a mají více dětí; lidé s Tourettovým syndromem v průměru vykazují vyšší kreativitu atd.

Je libo chlapečka, nebo holčičku?

Pohlaví není nemoc a legislativa neumožňuje jeho volbu bez zdravotního důvodu (zjištěného právě genetickými testy), ale je třeba si uvědomit, že neplodný pár je spíše než pacientem zejména platícím klientem.

Blíží se doba, kdy bude technicky možné pomocí genové terapie „poškozené“ geny embrya vyměňovat za geny „zdravé“. A tudíž i doba, kdy si rodiče v čekárně centra asistované reprodukce budou listovat katalogem a vybírat varianty genů svého budoucího potomka. Už nejen selektovat zdravá a nemocná embrya, ale míchat koktejl genů potomka (barvu očí, vlasů, výšku, inteligenci...) podle chuti a představ. Novým a nejnadějnějším nástrojem genové terapie je v současnosti technologie CRISPR (viz Vesmír 95, 198, 2016/4 a 94, 394, 2015/7), která však s sebou přináší řadu etických otázek a problémů.

Čtěte také [Jsme připraveni na CRISPRovou revoluci?](#)

V současné době legislativa v Evropě i USA podobné genetické zásahy neumožňuje, ale lze si snadno představit budoucnost, kdy budou možné jak technicky tak i právně. Změna náhledu může dospět až tak daleko, že budou rodiče, kteří dostatečně neinvestují do genomu svých dětí, společností odsuzováni.

Viz také článek [Najlepší eště nebyli vyrobení](#)

V genech však není vepsáno zdaleka vše, takže nakonec mohou dobře situované páry, které se rozhodly mít virtuózního muzikanta, jak říká s úsměvem Francis Collins (ředitel NIH a bývalý šéf Projektu lidského genomu), zažít zklamání, když zjistí, že jejich sen se změnil v mrzutého adolescenta, který kouří marihuanu a nemluví s nimi... Cesta od genů k úsměvu dítěte je dlouhá a (naštěstí) zdaleka ne všemu rozumíme...

Riziko zneužití

Znalost genomu s sebou samozřejmě nese i rizika. Nezneužije někdo moji genetickou informaci? Co když se pojišťovna dozví o mé predispozici a nepojistí mě? Nebo naopak – co když se pojišťovna bude obávat, že se na bázi znalosti svého genomu vysoce pojistím a finančně ji pak vyčerpám? Co když zaměstnavatel bude po adeptovi na práci pilota aerolinek požadovat genetické testy, aby znal jeho riziko infarktu nebo pravděpodobnost onemocnění schizofrenií, a bude to obhajovat zájmem o životy cestujících? A co zločinci – nezneužijí znalosti našeho genomu?

Zatím se většina vědců, bioetiků i ostatních zúčastněných shodne na tom, že je velmi důležité, aby každý člověk byl jediným, kdo rozhodne o poskytnutí své genetické informace, a aby byla vyloučena jakákoliv diskriminace na bázi genomu, ať již jde o vzdělání, zaměstnání či podobně. To jsou základní pravidla pro „manipulaci“ s informací pramenící z našich genomů.

Možnosti budou nesmírné a je otázkou, zda je lidstvo na novou skutečnost dostatečně duševně a morálně připraveno. Nezapomínejme, že dnes již umíme genomy nejen číst, ale i psát...

K dalšímu čtení:

Eduard Kejnovský: Tajemství genů – od vzniku života po genom člověka. Academia, Praha 2015.

Francis Collins: Řeč života. Academia, Praha 2012.

Autor děkuje prof. RNDr. Šárce Pospíšilové, PhD., za kritické přečtení rukopisu.

Titulní ilustrace: Dora Čančíková

- 1
- 1