

# Něco za něco

## VÝHODY DĚDIČNÝCH NEMOCÍ

**Již dávno je známo, že přenašeči genu pro srpkovou anémii jsou odolnější vůči malárii. Dnes víme o mnoha dalších příkladech, kdy dědičné nemoci přinášejí svému nositeli také nějakou výhodu. Jako by se i zde potvrzovala skutečnost, že nic není černobílé, a platilo pravidlo „něco za něco“.**

text **EDUARD KEJNOVSKÝ, MICHAEL DOUBEK, ROMAN HOBZA**

**DOVOLTE** jen připomenout, že neexistují „geny pro choroby“, geny máme všichni stejně, jsme jen nositeli různých alel těchto genů, z nichž některé (mutantní) vedou k dědičným nemocem. Pouze u části dědičných nemocí vykazuje daný znak mendelovskou dědičnost a alela konkrétního genu jednoznačně determinuje určitou nemoc, před níž není úniku. Jedním z těchto příkladů je Huntingtonova choroba, způsobená expanzí tripletu CAG v jediném kauzálním genu kódujícím protein huntingtin. Jedinci s expandovaným tripletem CAG mohou této zlé nemoci uniknout jedině tehdy, pokud věda najde léčbu, anebo když zemřou z jiných příčin ještě před nástupem nemoci. Je ale zajímavé, že lidé s touto predispozicí jsou sexuálně aktivnější, promiskuitnější a mají více dětí.

Převážná většina znaků je určována souhrou více genů, znak je tedy polygenní. Navíc vždy jde o těsnou souhru genomu s prostředím, a tak nemoc propukne jen za určitých podmínek. Například fenylketonurie se projeví, pouze je-li přítomen v potravě fenylalanin a v těle zároveň určitá alela. Samotná alela ani pouhý fenylalanin v potravě nemoc nezpůsobí. Podobně je tomu u celiakie, kdy se predispozice projeví jako nemoc pouze při požití potravy obsahující lepek, nebo u defektu enzymu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, což vede k rozvoji hemolytické anémie po pozření luštěnin. Nemoc tedy může způsobit souhra jinak perfektně fungujících genů a určitého prostředí.

Možná vás napadá otázka, proč geny pro nemoci přežívají. Čekali bychom, že škodlivé alely budou přírodním výběrem postupně z populací odstraněny. Jak to, že se zhoubné mutace stále udržují v našem genofondu? Jednou z odpovědí je skutečnost, že se projevují až v pozdějším věku, až poté, co jedinec zplodil potomky, a přírodní výběr tak nemohl působit (zmíněná Huntingtonova choroba). Škodlivé mutace také mohou v určitých genech (například v genu způsobujícím neurofibromatózu) vznikat opakovaně a tak často, že je přírodní výběr nestačí odstraňovat. Škodlivé alely se navíc mohou šířit genovým tokem (migrací).

Je to však jen část pravdy. Ukazuje se, že takzvané škodlivé alely mohou často přinášet člověku i užitek. Přenašeči těchto špatných genů jsou totiž heterozygoty, tedy jedinci s jednou „dobrou“, funkční, a jednou „špatnou“, nefunkční, alelou, a tito heterozygoti mají určitou výhodu oproti jedincům nesoucím pouze normální alely. Proto nesou mutantní alelu až desítky procent jedinců populace, jak je tomu třeba u srpkové anémie v centrální Africe.

Z mnoha případů vyberme několik nemocí přinášejících užitek svému nositeli: Kromě srpkové anémie, s níž souvisí odolnost k malárii, můžeme jako druhý příklad uvést cystickou fibrózu (Vesmír 75, 365, 1996/7), závažně komplexní onemocnění projevující se chronickými infekcemi a záněty dýchacích cest, problémy se zažíváním i plodností u mužů, jež postihuje

jedno z 2000–4000 narozených dětí. Příčinou choroby jsou změny v genu CFTR ležícím na sedmém chromozomu. V europoidní kavkazské populaci je nositelem mutované alely genu CFTR přibližně každý dvacátý až třicátý člověk. Jde tedy o jedno z nejčastějších dědičných onemocnění evropské populace. Starší studie na myších naznačovaly, že by heterozygoti mohli mít zvýšenou odolnost vůči choleře, což však pozdější analýzy u lidí nepotvrdily. Uvažovalo se také o zvýšené odolnosti vůči tuberkulóze. V případě této nemoci ale může být výskyt patologické alely ovlivněn i genetickým driftem (mutací vzniklou původně ve velmi malé populaci, která se postupně rozrostla, aniž by zatím došlo k ustálení výskytu mutované alely – ten je proto vyšší, než bychom předpokládali).

Jasnějším příkladem mutované alely výhodné v heterozygotním stavu je vrozená hemochromatóza (Vesmír 81, 253, 2002/5). Jde o poměrně časté autozomálně recesivní onemocnění způsobené mutací v genu

**Doc. RNDr. EDUARD KEJNOVSKÝ, CSc.**, (\*1966) vystudoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity. V Biofyzikálním ústavu AV ČR v Brně se zabývá studiem evoluce pohlavních chromozomů a dynamikou genomů. Na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity a na Jihočeské univerzitě přednáší evoluční genomiku. Je autorem knih *Horská rozjímání* (Cesta 2013, viz Vesmír 92, 585, 2013/10), *Tajemství genů* (Academia, 2015) a *Kouzlo krajiny a moudrost slova* (Cesta 2016).

**Prof. MUDr. MICHAEL DOUBEK, Ph.D.**, (\*1972) vystudoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity. Je specialistou v oborech hematologie, vnitřní lékařství a lékařská genetika. Pracuje ve Fakultní nemocnici Brno a Středoevropském technickém institutu Masarykovy univerzity. Věnuje se především problematice leukemií a dědičnosti krevních i dalších nádorových chorob. Přednáší na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity.

**RNDr. ROMAN HOBZA, Ph.D.**, (\*1976) vystudoval genetiku a molekulární biologii na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity. V Biofyzikálním ústavu AV ČR v Brně a v Centru strukturální a funkční genomiky rostlin v Olomouci se zabývá zejména evolucí pohlavních chromozomů. Na Agronomické fakultě Mendelovy univerzity v Brně přednáší genové inženýrství a na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity a na Jihočeské univerzitě evoluční genomiku.

počet repetice CAG	nemoc	riziko pro potomky
<26	zdravý	žádné
27–35	zdravý	zvýšené, ale <50%
36–39	může být postižen	50%
40+	postižen	50%

**Tab. I. EXPANZE trinukleotidů CAG v genu pro huntingtin u Huntingtonovy choroby. Riziko pro potomky je dáno zvýšením počtu opakování repetice při přenosu na další generaci, což se označuje jako genetická (generační) anticipace. Takto může dojít u dětí zdravých osob s „podprahově“ zvýšeným počtem repetice (nositelů tzv. premutace) v důsledku zmožení repetice k projevu choroby.**

HFE, která vznikla před 60–70 generacemi a byla rozšířena vikingskou migrací po celé Evropě. Jde o jednu z nejčastějších mutací v naší populaci – heterozygotem je každý desátý člověk, homozygotem, u něhož vníká vrozená hemochromatóza typu 1, pak každý dvoustý až pětistý jedinec. Mutace vede k nekontrolovanému vstřebávání železa ze zažívacího traktu a jeho ukládání v různých tkáních a orgánech, pro něž může být toxické. Toxicita se ale začíná projevovat až po čtyřicátém roce života. Účinnější hospodaření se železem však bylo výhodné v dřívějších dobách, kdy se člověk potýkal s nedostatkem potravy. Další výhodou mutací genu HFE pro její nositele je lepší a rychlejší obnova krevních ztrát způsobených zraněním nebo u žen menstruačním krvácením či krvácením během porodu. Je zajímavé, že makrofágy (obrnanné buňky likvidující patogenní bakterie) lidí postižených hemochromatózou mají kupodivu sníženou nitrobuňčnou koncentraci železa a jimi pozřené bakterie *Mycobacterium tuberculosis* tam tudíž hůře rostou. Tito lidé jsou pak odolnější vůči tuberkulóze a černému moru. Mutace tedy zvýhodňovala svého nositele v tvrdých podmínkách boje o potravu, teritorium a přežití. Podobné výhody přinášely i další hereditární hemochromatózy (typů 2–5), které jsou ale méně časté než typ 1.

Jako čtvrtý příklad uveďme bodovou mutaci koagulačního faktoru V, tzv. leidskou mutaci, která způsobuje trombofilii (sklon k vyšší krevní srážlivosti). Heterozygoti

<b>hemostáza</b>	snížení porodních krevních ztrát mírnější menstruační krvácení snížení krevních ztrát při úrazech snížení rizika spontánního nitrolebního krvácení snížení rizika krvácení u novorozence
<b>záněť</b>	vyšší naděje na přežití při sepsi snížení sklonu k sepsi snížení úmrtnosti na ARDS ( <i>acute respiratory distress syndrome</i> ) ochrana před poškozením ledvin u diabetiků
<b>plodnost</b>	vyšší plodnost u mužů i žen

s mutací faktoru V Leiden mají zvýšené riziko trombózy oproti ostatní populaci zhruba čtyřnásobně, homozygoti dokonce osmdesátinásobně. Mutace faktoru V se objevila v Evropě asi před 21 000 lety. Dnes tvoří nositelé mutace (myšleno heterozygoti) 5–10 % lidí západní populace (vyšší výskyt je pozorován ve Skandinávii). Účinnější krevní srážlivost přinášela a v některých případech stále přináší svým nosičům řadu výhod (Tab. II).

Shrňme-li výhody trombofilie jednou větou, pak z evolučního hlediska zvyšovala především šanci mít potomky a vychovat je. Zvýšená frekvence trombóz u lidí s Leidskou trombofilii se může zdát z dnešního pohledu jako daň za zmíněné výhody, ale praprababičky lidí s touto chorobou by se možná nikdy nestaly praprababičkami (vykrvácely by při porodu), kdyby si ve své době „geneticky“ neusnadnily život. Podobnou výhodu svým nositelům přinášejí i další trombofilie, které se v naší populaci relativně často vyskytují, například mutace genu pro protrombin (koagulační faktor II) nebo defekty proteínu C a proteínu S, které společně inaktivují faktory Va a VIIa.

A jak může s naší šancí na přežití souviset zvýšený cholesterol? Cholesterol napomáhá činnosti mozku a současně je prekurzorem mnoha hormonů. Hlavně ale slouží k syntéze vitamínu D, k níž je dále potřeba sluneční záření. Množství přijatého slunečního záření se během naší evoluce měnilo s tím, jak jsme ztráceli srst, měnili pigment své kůže a migrovali ze slunných krajů na sever. Náš genom začal využívat alelu ApoE4 genu pro apolipoprotein E, která způsobuje zvýšení koncentrace cholesterolu v krvi a rovněž zvyšuje riziko Alzheimerovy choroby. A tak kvůli zajištění dostatečného množství vitamínu D platíme daň v podobě srdečních chorob, mozkových mrtvic i demence ve stáří.

Ani cukrovka není pravděpodobně nedotčena evolučními silami, které tuto nemoc za určitých okolností použily ke zvýšení našich šancí přežít. Je známo, že hladina krevního cukru stoupá během chladnějších měsíců a klesá v létě. Zvýšené množství cukru v krvi u mnoha zvířat minimalizuje škody, které může mráz způsobit. Nemůže s tímto jevem souviset fakt, že nejvyšší výskyt cukrovky I. typu je ve Finsku a ve Švédsku, zatímco smérem na jih se frekvence výskytu snižuje?

**Tab. II. EVOLUČNÍ VÝHODY mutace faktoru V Leiden (podle Middeldorp S.: Inherited thrombophilia: a double-edged sword. Hematology 2016).**



Zajímavým příkladem, kde však zodpovědný gen není zatím jednoznačně určen, je Tourettův syndrom (Vesmír 75, 587, 1996/10), neurologické onemocnění projevující se pohybovými a zvukovými tiky. Tato nemoc je často dávana do souvislosti se zvýšenou kreativitou. Trpěl jí zřejmě Wolfgang Amadeus Mozart, Lev Nikolajevič Tolstoj, Samuel Johnson i další umělci, i když se můžeme ptát, zda za svoji uměleckou výjimečnost vděčí Tourettovu syndromu, anebo vznikla této nemoci navzdory.

Posledním příkladem jsou β-talasémie, dědičná a život ohrožující onemocnění krve (lidé trpí chudokrevností a nezřídka zmirají na selhání srdce) způsobená mutací genu HBB, který leží na 11. chromozomu. Nemoc se vyskytuje u jednoho ze 100 000 lidí, má však výrazně rozdílnou geografickou distribuci. Nositelé této mutace jsou odolnější k malárii. Podobný efekt obrany proti malárii je připisován i dalším mutovaným alelám, které nemají v heterozygotní konstelaci škodlivý efekt nebo se tento nepříznivý efekt projevuje jen v určitých situacích v případě dědičnosti vázané na chromozom X. Jde o geny pro tyto nemoci: α-talasémie, hemoglobinpatie C a deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy. Obranu proti malárii zajišťuje i alela FY krevního systému Duffy.

Obecně platí, že větší míra heterozygotnosti souvisí s vyšší odolností k virovým a bakteriálním infekcím a následně i s celkovým zdravím jedince (výhoda heterozygotnosti hlavního histokompatibilního komplexu). Váže se i k takovým znakům, jako je třeba atraktivita tváře člověka.

Evoluce funguje tady a teď. Momentální výhoda může současně představovat nevýhodu v jiné oblasti, anebo se může až časem přerodit v dlouhodobou nevýhodu, přetrvávající až do doby jejího odstranění díky další momentální výhodě. Každý jedinec je tak v důsledku evolučních procesů nositelem hned několika mutací především pro autozomálně recesivní choroby, jak ukazují nová data z exomového sekvenování (sekvenování pouze genových oblastí genomu). Výše uvedené příklady dokládají, že to nemusí být vždy jen na škodu a nemělo by nás to zase tolik děsit. ●