

Pleiotropie aneb něco za něco



PharmDr. Milan Krajiček,
K2pharm s.r.o., Opava

Geniální Mendel formuloval tři pravidla, která později vešla ve známost jako Mendelovy zákony. Opat, meteorolog a vědec v jedné osobě nevěděl nic o chromozomech, neznal strukturu DNA. Domníval se, že za dědičnost jsou odpovědné proteiny. Mendel především zjistil, že živé organismy nedědí vlastnosti, ale dědičné informace, které jsou pro tyto vlastnosti potřebné. Občas sice dostal mírně jiné výsledky, než očekával, ale záměrným opakováním postupů se většinou dostal k výsledku, který zapadal do jeho předpokladů. Na jeho obhajobu lze uvést, že se tím ve svých pracích netajil a taky je třeba pochopit, že v devatenáctém století to byl i ve vědě postup zcela běžný.

Z Mendelových experimentů si můžete představit, že všechny geny, respektive každý individuální gen kontroluje jednu charakteristiku, a ovlivňují neškodný aspekt vzhledu organismu (jako je barva, výška nebo tvar). Tyto předpovědi platí pro některé geny, ale rozhodně ne všechny. Naopak, naprostá většina genů má tzv. pleiotropní účinky.

Například gen pro žlutou barvu srsti u myši je spojen s její obezitou. A nejen to. Tento gen má mnoho dalších účinků, včetně hyperinzulinémie, inzulínové rezistence, hyperglykémie, zvýšené délky skeletu a zvýšené náchylnosti k neoplaziím. To jsou typické projevy pleiotropie (**obrázek 1**).

V biologickém systému, který je tak složitý jako lidské tělo, je opravdu těžké nalézt úsek DNA, který by specificky měnil jeden atribut naší fyziologie nebo vzhledu, aniž by měl některé další účinky.

To má pro evoluci zajímavé souvislosti. Výběr některých znaků může mít nežá-

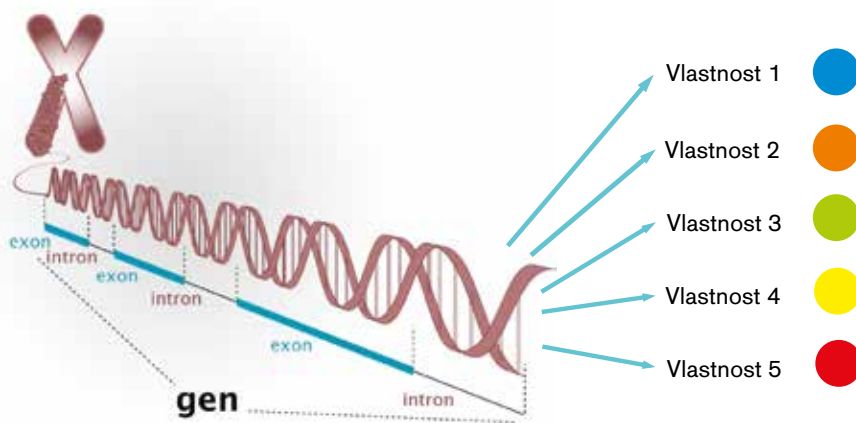
doucí důsledky. Dobrým příkladem toho je, že geny, které zvyšují IQ, také zvyšují šance na autismus (autismus jako porucha vysoké inteligence). V důsledku toho by přirozený výběr mohl působit proti některým genům, které zvyšují inteligenci.

PLEIOTROPIE

Pleiotropie je jev, při kterém v důsledku propojeného genetického systému jediný gen ovlivňuje mnoho různých biologických systémů, a to pozitivně i negativně. K pleiotropii dochází proto, že vícečetný fenotypový účinek vzniká z každého exprimovaného genu. Pleiotropie vytváří velký problém pro evoluční teorii, protože nahromaděné mutace, i ty příznivé, mají často neočekávané negativní účinky. Pleiotropie je definována jako situace, ve které jediná genetická proměnná zodpovídá za celou řadu rozličných a často vzájemně nesouvisejících fenotypových

příznivá pro jeden znak, stejně se často projeví i negativní účinky, které vytvoří to, čemu se říká „cena za zdatnost“. U lidí je důsledek zřejmý – jediná mutace způsobí chorobu, která vyprodukuje mnoho vzájemně nesouvisejících symptomů. Jako příklad pleiotropie se uvádějí mnohočetné účinky vyvolané z porušení jediného genu u srpkovité anémie, tj. nemoci pocházející z jedné mutace v hemoglobinovém genu (vedle anémie se projevují další komplikace, např. vředy na nohou, potíže s kostmi, se srážením krve, anoxie vlivem abnormálních krevních buněk neschopných správného proudění, porušení sleziny, mrtvice a také hemolýzy erytrocytů). Takto postižený člověk pravděpodobně nikdy neo-

Obrázek 1



účinků. Geny nikdy nepracují samostatně, ale jsou součástí vysoce propojeného biologického systému. I když je mutace

nemocní malárií, která je typická v tropickém a subtropickém pásmu (**obrázek 2**).

Bakterie také často využívají určitý typ pleiotropie jako součást svých adaptabilních schopností. Pleiotropie je opakovaně pozorována v přírodě a má pro organismus zcela zřejmé evoluční nevýhody včetně omezené míry adaptace pro některé znaky v důsledku selekce jiných. Dochází k poruchám částí větvičích se cest. Taková překážka sice může způsobit ztrátu nebo změnu jediné funkce, ale dojít může i ke ztrátě jiných důležitých funkcí.

Odborně se to nazývá „cena za složitost“. Ztráta funkce jednoho genu může nepříznivě ovlivnit několik fenotypových znaků a obtíže mohou nastat z toho, když je protein kódovaný jedním genem nutným pro několik funkcí.

TYPY PLEIOTROPIE

Typy pleiotropie jsou klasifikovány do dvou základních typů podle genů na „major geny“ s velkým pleiotrofním účinkem a nepleiotrofní či omezeně pleiotrofní geny s malým účinkem (minor geny), které fungují nezávisle.

Další dělení různých typů pleiotropie rozdělujeme do sedmi skupin:

1. Artefaktuální (nepřirozená) pleiotropie – sousední, avšak funkčně nezávislé geny, jsou ovlivněny jedinou mutací, například na chromosomu naproti sobě a mutace jednoho ovlivní i druhý.

2. Sekundární (příbuzenecká) pleiotropie – je zapříčiněna jedinou mutací způsobující biochemické změny, ovlivňující mnoho strukturálních změn (příkladem může být mutace způsobující fenylketonurii; jde o důsledek defektního enzymu v játrech a nedostatečné myelinizace axonů v mozku a v míše).

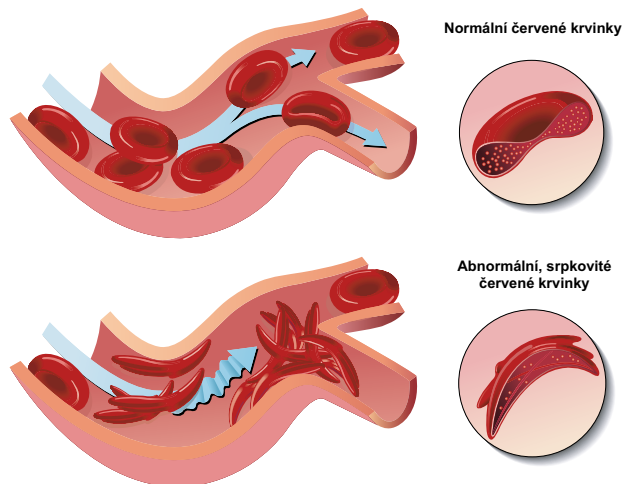
3. Adoptivní (nebo exaptační) pleiotropie – situace, kdy je jeden genový produkt užíván pro mnoho různých biochemických reakcí v různých tkáních.

4. Parsimoniální (= úsporná) pleiotropie. Příkladem může být použití jednoho enzymu ke katalýze stejné chemické reakce v různých tkáních a orgánových systémech nebo v různých biochemických cestách; například biochemické cesty syntézy isoleucinu a valinu.

5. Oportunistická pleiotropie – událost, při které jeden regulační protein vykonává důležitou roli u jiné buňky nebo jiných typů tkání jako vedlejší funkci k jeho hlavním funkcím.

6. Kombinační pleiotropie – produkt jednoho genu reaguje s různými proteiny

Obrázek 2



v různých typech buněk a typech cest, pro které je užíván. To vede k odlišné variabilitě. Příkladem mohou být faktory většiny transkripce s využitím různých biochemických aktivit (záleží na tom, kde k reakci s genomem dojde).

7. Sjednocující pleiotropie – představuje jev, kdy jeden gen nebo celá skupina sousedících genů kóduje rozličné proteiny, které mají společné nebo příbuzné biologické funkce. Jako příklady lze uvést různé strukturální komponenty, vazební domény a enzymy. Jedna genetická změna může způsobit nepříznivé modifikace v přímo zasazené soustavě nebo dokonce i v pozdějších vývojových stádiích. To je zásadní obtíž pro evoluci, protože jakákoliv mutace, i ta příznivá, bude mít pravděpodobně i nějaké negativní důsledky.

PLEIOTROPIE VE VYHLEDÁVÁNÍ NOVÝCH ÚČINKŮ STARÝCH LÉČIV

Jak již bylo uvedeno, srpkovitá anémie červených krvinek je velmi dobrou ochranou proti malárii. Ale kvůli ochraně před malárií asi nebudeme rizikové skupině lidí způsobovat srpkovitou anémii. Je jasné, že tudy cesta nevede. Nadějně jsou ale jiné přístupy, například tzv. asoční studie.

ASOČNÍ STUDIE

Případová studie (case control) – v klasické variantě se sleduje ve skupinách případů a kontrol výskyt různých genotypů předem vybraného kandidátního genu. Pokud předem vybraný kandidátní gen není znám nebo si ho ani neumíme představit, může se provést celogenomová asoční studie (angl. genome-wide

association study, GWAS). V tomto případě se stanoví genotyp pro velké množství polymorfních lokusů na všech chromozomech zároveň u obou skupin lidí, dnes nejčastěji pomocí DNA mikročipů (DNA microarrays), které umí stanovit až přibližně 1,8 miliónu genotypů u každého jedince. Dalším velmi hodnotným přístupem je asoční studie v rodinách (family-based association study).

I když se zdá, že použití léčiv v nových indikacích má oproti tradičnímu vývoji léčiv mnoho výhod, stále nelze některé kroky úplně vynechat (právě s ohledem na pleiotropii). Klinické studie, studie fáze I mohou být nezbytné, pokud je například vyžadováno zvýšené dávkování léčiva v nové indikaci. Nebo se používá nový způsob podávání léčiva, nebo pokud je léčivo určeno k použití v jiné populaci. Nicméně nové použití na základě genetického důkazu, zvyšuje pravděpodobnost schválení a může kompenzovat vysoké náklady studií.

MOŽNOST PATENTOVÁNÍ

Duševní vlastnictví pro použití starých léčiv v nových indikacích nelze patentovat. Nedostatek patentovatelnosti snižuje možnosti zisku, který stimuluje farmaceutické společnosti k tomu, aby tento cíl sledovaly. A v tom je velký problém.

Proces legalizace starých léčiv v nových indikacích by mohl být podporován modely spolupráce zahrnující akademické pracovníky, farmaceutické společnosti a další zainteresované strany tak, aby se k pacientům rychleji dostala účinná a bezpečná farmakologická léčba.