Opravdu ukrutné nešvary v genetice zvířat

… nepřehlédněte…

Teď budu možná pro některé z vás vypadat jako nějaký bláznivý molekulární purista, ale chtěla bych vás obeznámit s několika postřehy, které si možná, protože například ve volných chvílích zrovna neležíte v učebnicích genetiky, ani neuvědomujete.

Představte si, jak veliký je genom člověka nebo psa – čítá něco přes 3x10e9 (tři miliardy) různě se opakujících „písmen" A, T, C, G, což jsou základní báze, ze kterých se sestává DNA (chromozomy, geny). Když si dále představíte, jak zapeklitou úlohu má systém replikace DNA, který musí v **buňce při každém jejím dělení přesně „zkopírovat" templátové vlákno DNA a neudělat přitom chybu** (nezapomeňte na ty tři miliardy písmen, které se musí „přepsat" v každé buňce), asi vás trochu zamrazí, že je to vůbec možné.

Chyby se dějí pořád, ale řada z nich nevede k žádným biologickým nekalostem (objeví se v „němých" částech genomu) nebo vedou k tak závažné chybě, že to postižená buňka nepřežije a zahyne. Někdy se však stane, že chyba (mutace) vznikne tak šikovně, že dá výraznou výhodu postižené buňce a z ní se stane buňka nádorová. Anebo chyba (mutace) nastane v průběhu oogeneze či spermatogeneze a potom se objeví jako tzv. germinální „zárodečná" a vyskytuje se ve všech (nejčastěji) buňkách postiženého jedince.

Někdy taková mutace vede k tomu, že se u postiženého jedince objeví příznaky geneticky podmíněného onemocnění, které může limitovat jeho kvalitu života nebo být dokonce s životem neslučitelné.

A to se stane například záměnou písmena A za T na pozici 56 789 v genu MSH chromozomu 2.
Pokud chci danou nemoc diagnostikovat jako geneticky monogenně podmíněnou, musím se nějakým způsobem dopátrat toho, že daný fenotyp (projev nemoci navenek) je pevně asociován s daným místem v daném genu, na daném chromozomu.

Pokud to vím, tak mohu chovateli ušatých beaglů sdělit, se kterým partnerem je krytí jeho fenky vhodné a se kterým naopak zcela nevhodné, s cílem, aby se feně narodila zdravá štěňata.

Ale jak zmiňuji, musím vědět, co přesně v genomu hledám a musím to vědět většinou na písmeno přesně. Opět příklad – pokud mám před sebou pacienta se syndromem dilatační kardiomyopatie, vím, že za jeho geneticky podmíněným onemocněním může být mutace v některém z následujících genů: ABCC9, ACTC1, ACTN2, ANKRD1, BAG3, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DNAJC19, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, EMD, EYA4, FKTN, GATA4, GATAD1, ILK, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MURC, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYPN, NEBL, NEXN, PDLIM3, PKP2, PLN, PRDM16, RAF1, RBM20, SCN5A, SGCD, TAZ, TBX20, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, TXNRD2, VCL, a nebo dokonce v dalších genech, o kterých dnes ještě ani nevíme, že mohou být s dilatační kardiomyopatií asociovány. Každý z těchto genů je obr, čítající desítky tisíc bazí.

A teď se dostávám k jádru pudla. Kdybych u pacienta s podezřením na dilatační kardiomyopatií napsala jako závěr genetického vyšetření CARRIER, aniž bych přesně specifikovala ve kterém

genu, na kterém přesně jeho místě a jakou změnu jsem detekovala, musela bych z mého pohledu vrátit vysokoškolský diplom a věnovat se už pouze kavárenskému životu.

Od té doby, co v roce 2014 nejvyšší soud v USA zakázal patentovat přirozeně se vyskytující genetické varianty (což bylo velmi časté ve veterinární genetice), řada laboratoří se k tomu postavila posvém: začaly nabízet vyšetření, o kterých přesné identitě neexistuje dohledatelná zmínka a výsledkem těchto vyšetření je něco na způsob: Dilatační kardiomyopatie – CARRIER (přenašeč). A tak se se zájmem ptám - CARRIER které přesně mutace ve kterém z těch mnoha genů, které mohou být s onemocněním asociovány? A to jsou přitom geny, o jejichž úloze ve vývoji daného onemocnění víme dnes (19.08.2016), ale za rok či dva jich bude znovu víc a víc. Takže pokud nepoužiji princip genetického purismu, který je jediný možný a správný, a rigorózním genetickým zápisem nenapíši, že jsem vyšetřovala gen ACTN2, nenapíši jeho ID (NM_001103) a nenapíši, zda jsem sekvenovala gen celý, či pouze jeho část nebo dokonce mě zajímalo pouze jedno konkrétní místo v celém genu, **je to, jako kdybych si ze závažných genetických nálezů tropila dost hloupý posměch**.

Jediný akceptovatelný zápis mutace vypadá totiž například takto:

NM_001103 (ACTN2): c.1226A>G (p.Lys409Arg).

Z toho každý genetik porozumí, že genetická diagnóza byla stanovená na základě sekvenování genu ACTN2, kdy v pozici 1226 kódující sekvence došlo k záměně báze A (adenin) za bázi (G) guanin, s konsekvencí záměny původní aminokyseliny Lysin za Arginin. Tato změna potom měla příčinnou souvislost s vývojem či závažností projevů daného geneticky podmíněného onemocnění.

Chtěla bych proto chovatele vyzvat k tomu, aby nenechávali svá chovná zvířata testovat na anonymní genetické varianty. Tento laboratorně neetický přístup totiž předpokládá slepou důvěru chovatelů, že dostanou validní výsledky (možná ano, ale kdo to posoudí, když nikdo jiný nedokáže vyšetření zopakovat, jelikož jeho parametry nejsou známy) a zcela ignoruje fakt, že zápis v průkazu původu, který geneticky nelze dešifrovat, nemá z hlediska perspektivní chovatelské práce žádný význam.

Nejvyšší soud v USA v roce 2014 s okamžitou platností ukončil možnost patentování mutací, přirozeně se vyskytujících. Stalo se to ale až na popud toho, že **americká společnost Myriad Genomics,** po svém objevu asociace mutací v genech BRCA-1 a BRCA-2 s karcinomem prsu a vaječníků (vzpomeňte na Angelinu Jolie, která si na základě pozitivního BRCA nálezu nechala odstranit obě prsní žlázy), **zažádala o patentovou ochranu těchto genetických variant**. Všechny nárokované BRCA-1 a BRCA-2 patogenní varianty byly dílem přírody a nikoli genetického inženýrování v laboratoři. Za touto aktivitou Myriad Genomics byla komerční idea stát se laboratoří s exkluzivními právy na provádění genetického vyšetření BRCA-1 a BRCA-2, s dalšími finančními konsekvencemi. Toto rozpoutalo takovou vlnu negativního veřejného mínění, že Nejvyšší soud s okamžitou platností znemožnil patentování přirozeně se vyskytujících genetických variant genů a všechny stávající patenty zneplatnil.

V humánní medicíně to byla precedentní událost, jelikož znemožňovat vyšetřování závažných chorob je v naprostém rozporu s etickými principy, na kterých medicína staví. Veterinární svět tento trend následoval.

Některé laboratoře se však, z důvodu nemožnosti patentování nově objevených genových variant (a těch před očima přibývá), a s tím spojeného komerčního využití svých nálezů, rozhodly pro strategii nezveřejňovat identitu genetických vyšetření a nabízejí anonymní vyšetření. Toto činění je však v hlubokém rozporu s etikou, rigorozitou a odbornou stránkou věci.

Proto bych chtěla apelovat na chovatele, aby nepodporovali tento trend anonymního genetického vyšetřování a vždy po diagnostické laboratoři vyžadovali přesný genetický popis toho, co u jejich chovného zvířete bylo vyšetřeno.

Pouze takto totiž bude možné akumulovat chovatelsky užitečná data i pro budoucí generace zvířat a nebude docházet k chovatelským chybám (i fatálním), které vzniknou na podkladě nedostatečně identifikovatelných genetických údajů.

Přeji vám mnoho radosti z chovatelství. Buďte ale přísní na ty, co vám poskytují genetická data, za vaše finanční prostředky.

MUDr. Soňa Peková, PhD.

VEMODIA a.s.

Laboratoř veterinární molekulární diagnostiky

V Hůrkách 3

158 00 Praha

www.vemodia.cz