

Genetika sa významne posunula, ale stále je čo zlepšovať

Nie je oblasť zdravotníctva, v ktorej nemá genetika svoje miesto. Niekedy je iba vhodným doplnkom, inokedy hrá kľúčovú rolu pri diagnostike a správnej liečbe pacienta. Je využívaná aj pri zriedkavých či onkologických ochoreniach ale aj v psychiatrii, kardiológii, oftalmológii či dermatológii. V prípade ochorení, ktoré nemajú monogénnu – jednoduchú - dedičnosť, ako je napríklad skleróza multiplex, je snaha pochopiť génové interakcie a vďaka štúdiu výskytu týchto ochorení v rodinách objaviť nové genetické varianty a zároveň rozumieť viac patológii ochorenia.

O možnostiach genetiky, výskume v zahraničí, štúdiu vo Veľkej Británii, kde sa stretávala aj s nositeľmi Nobelovej ceny, genetickom poradenstve budúcim mamičkám, ale aj možnostiach liečby kmeňovými bunkami sme sa zhovali s **MSc. Dominikou Valent Raffajovou**, ktorá pôsobí v poradenskej spoločnosti genotipo a v Cord Blood Centre.

● Aké sú možnosti poznania genetiky v súčasnosti?

Za posledných pár desaťročí sme zistili veľa, ale zároveň je stále veľa neprebádaného pred nami. Sú rôzne vzácne ochorenia, ktoré sa vyskytujú v nízkom počte v populácii a aj toto obmedzuje možnosti ich skúmania. Niekedy jednoducho nevieme, kam sa pozeráť a čo hľadať. Sú dostupné možnosti klinického genómu či klinického exómu, s veľkým obsahom dát, ktoré nemusíme správne vedieť analyzovať. V minulosti boli niektoré varianty určené ako benígne, dnes však môžu byť patologické. Pre pacienta to môže mať ďalekosiahle dôsledky. Máme sa v čom zlepšovať.

● Molekulárna biológia sa podieľa na výskume DNA. Kde sme sa až v poznani dostali?

Z historického pohľadu sme začali tušiť, čo to o DNA, alebo v tom čase nazývanom „nukleína“ okolo roku 1860. Trvalo takmer 100 rokov, kým bola popísaná štruktúra DNA ako ju v súčasnosti poznáme – tvar dvojitej závitnice. Tento objav je spájaný najmä s menami Watson a Crick, ale bez práce Rosalind Franklin a jej kryštalografie by títo výskumníci neprišli s týmto prelomovým objavom, za ktorý získali Nobelovu cenu. Molekulárna genetika je vedné odvetvie molekulárnej biológie, ktoré sa zaoberá priamo genetikou na molekulárnej úrovni. V tom čase sme vedeli, že DNA sa skladá zo štyroch základných báz: adenín, cytozín, guanín a tymín, ale ešte sme ich nevedeli osekvenovať - prečítať. To sa podarilo až pár rokov po objave jej štruktúry a vďaka objavu „Sangerovho sekvenovania“, dostal Frederick Sanger (ako jeden zo 7 ľudí v histórii) druhú Nobelovu cenu. Jeho metódika nás výrazne posunula vpred v našom poznaní DNA a dodnes hrá kľúčovú rolu pri sekvenovaní vo vede a aj pri klinickom využití. Samozrejme, že po objavení možnosti „čítať“ DNA sme chceli vedieť prečítať celý ľudský genóm. Tento projekt, známy ako Human Genome Project, začal v roku 1990 a bol ukončený v roku 2003. Za celých 13 rokov sa však nepodarilo „prečítať“ celý genóm, ten bol naozaj skompletizovaný



MSc. Dominika Valent Raffajová

Nie je oblasť zdravotníctva, v ktorej nemá genetika svoje miesto

až začiatkom roka 2022. Keď si porovnáme technológie, ktoré existovali pri jeho začiatku - veľké komplikované stroje, na ktorých trvalo sekvenovanie dlho a stálo približne 300 000 dolárov, po dnešný deň, kedy na sekvenovanie vieme používať technológie vo veľkosti USB kľúča a jeden celý genóm stojí menej ako 1000 dolárov, je to veľký skok. Za toto obdobie sme zistili, že v našom genóme je menej génov, ako sme predpokladali (< 20 000 vs > 100 000). Vďaka tomuto medzinárodnému projektu máme dnes pre vedeckú aj lekársku obec k dispozícii množstvo dát genetickej informácie človeka. Keďže sú tieto údaje verejne dostupné, môže ich používať naozaj každý. Začali sa vytvárať databázy, v ktorých môžeme nájsť známe variácie génov, ktoré môžu byť spájané s rôznymi klinickými prejavmi a ochoreniami. Vďaka takýmto informáciám vieme dnes objektívnejšie a presnejšie stanovovať diagnózy aj pred nástupom príznakov a v niektorých prípadoch predchádzať ťažkým postihnutiam. Dnes vieme napríklad zistiť DNA plodu z cirkulujúcej DNA vyskytujúcej sa v krvi matky, ale aj povedať,

že vplyv našich predkov na nás nie je len priamo v DNA, ale aj ich správanie a prostredie, v ktorom žili nás dodnes ovplyvňuje. Sú však mnohé veci, ktoré ešte nevieme, napríklad ako je možné, že u detí, ktoré majú voľnú trizómiu chromozómu 21 (Downov syndróm), je taká široká škála postihnutia - od mierneho, kedy sú tieto detičky integrované a vedia sa učiť v bežnej škole a v budúcnosti aj pracovať pod miernym dohľadom, až po závažné zdravotné postihnutie, kedy niektoré ani nerozprávajú a naozaj budú doživotne odkázaní na pomoc druhých. Ten istý genotyp, ale rozličný fenotyp. Je to fascinujúce.

● V niektorých oblastiach sa v liečbe úspešne využíva molekulárna genetika. Je to najmä pri zriedkavých ochoreniach, onkologických či sklerózy multiplex?

Trúfнем si povedať, že nie je oblasť zdravotníctva, v ktorej nemá genetika svoje miesto. Niekedy je iba vhodným doplnkom, inokedy hrá kľúčovú rolu pri diagnostike a správnej liečbe pacienta. Je využívaná aj pri zriedkavých či onkologických ochoreniach, ale aj v psychiatrii, kardiológii, oftalmológii či dermatológii. Pri onkologickej liečbe je často dôležité vedieť o tom, či má alebo nemá pacient špecifickú genetickú mutáciu, aby mohla byť použitá špecifická a účinná liečba. V prípade ochorení, ktoré nemajú monogénnu - jednoduchú - dedičnosť, ako je napríklad skleróza multiplex, sa snažíme pochopiť génové interakcie a vďaka štúdiu výskytu týchto ochorení v rodinách objaviť nové genetické varianty a zároveň rozumieť viac patológii ochorenia.

● A tiež pri vývoji vakcín?

Určite, posledné roky nám ukázali ako je možné vytvoriť rýchlo vysoko efektívne vakcíny na novovzniknuté ochorenia. Je pravdou, že mRNA technológia bola vo vývoji desiatky rokov a až globálna pandémia umožnila jej rýchlu implementáciu a klinické využitie. Jej pôvodné zameranie bolo najmä na liečbu onkologických ochorení, pre ktoré je potrebná cieleňá liečba, ktorá nezničí aj zdravé bunky. Výhodou mRNA technológií je práve to, že ich vieme rýchlo meniť a zároveň, že v našom tele nezostávajú dlhodobo. Toto vychádza z podstaty, ktorá je základnou dogmou molekulárnej biológie: DNA → RNA → bielkovina. RNA je práve tou versatilnou zložkou, ktorá je rýchlo dostupná, pokiaľ je to potrebné, ale zároveň nie tak stabilná ako DNA a rýchlo ju naše telo odbúrava pomocou bežných bunkových procesov.

● **V prípade liečby kmeňovými bunkami, ktoré sú pluripotentné. aké sú najnovšie možnosti?**

Kmeňové bunky majú veľký potenciál. Ja osobne som sa s touto problematikou zaoberala už počas vysokej školy, pretože ma fascinovalo, ako z jednej bunky vieme získať rôzne diferencované bunky. Existujú rôzne zdroje kmeňových buniek, patrí medzi ne kostná dreň, pupočníková krv, periférna krv, perinatálne tkanivá či tukové tkanivo. Najznámejšie sú krvotvorné kmeňové bunky, ktoré sú používané pri transplantácii pri onko-hematologických ochoreniach, ako aj pri skleróze multiplex. Okrem tejto známej bežnej liečby sa otvára naozaj veľké okno možností v oblasti regeneratívnej medicíny, kedy sa používajú kmeňové bunky na liečbu artritídy alebo diabetickej nohy, ale aj systémovo na niektoré neurologické ochorenia. V súčasnej dobe majú ľudia možnosť v zahraničí na súkromných klinikách alebo v klinických štúdiách absolvovať liečbu pupočníkovou krvou pri ochoreniach akými sú mozgová mŕtvica, detská mozgová obrna či niektoré z porúch autistického spektra. Netreba však od kmeňových buniek očakávať, že vyriešia všetky problémy ako mávnutím čarovného prútika. Takáto liečba naozaj musí ísť ruka v ruke s intenzívnou rehabilitáciou a vtedy má potenciál zlepšiť kvalitu života pacientom a ich blízkym. Do budúca sa dá hovoriť aj o organoidoch – umelých orgánoch, či personalizovanej medicíne aj v spojitosti s onkologickými ochoreniami. Pokiaľ získame kmeňové bunky z perinatálnych tkanív ako je napríklad placenta, je možné ich využitie aj pri autoimunitných ochoreniach pre ich jedinečné vlastnosti kmeňových buniek spojených práve s imunomodulačnými charakteristikami.

● **Študovali a pôsobili ste v Spojenom kráľovstve. Aký je rozdiel medzi možnosťami výskumu v UK a na Slovensku?**

Ja som išla do UK z dôvodu, že som chcela od začiatku študovať priamo odbor genetika a to nie je možné v žiadnej inej európskej krajine. Možnosti sú tam neporovnateľné. My sme počas štúdia mali prístup k technológiám ako napríklad „sekvenovanie novej generácie“, ktoré v tom čase ešte kvalitne pracoviská na Slovensku nemali k dispozícii. My ako študenti v rámci praktických cvičení sme sekvenovali kompletný genóm baktérií, ktoré doteraz neboli známe a publikované. Naučila som sa tam strašne veľa, najmä kritickému mysleniu. Stretávali sme sa s nositeľmi Nobelových cien a boli sme povzbudzovaní v tom, aby sme kládli otázky, aj také, ktoré mali kritický pohľad na veci. V UK boli profesori radi, keď študenti ukazovali, že majú potenciál a talent. Predpoklad, že ich niekedy v budúcnosti „prerastieme“, bola pozitívna vec. Na Slovensku majú v mnohých sférach starší kolegovia strach z mladších a drahých kolegov a namiesto toho, aby sme sa spolu posúvali vpred, sú brzdení právomocami a personalitou „skúsenejších a vzdelanejších“ kolegov, ktorí ani svoje vedomosti neodovzdávajú jednoducho. Pár rokov dozadu bola kampaň za to, aby šlo viac mladých študovať vedu. Vtedy som hovorila o tom, že dúfam, že budú na to vytvorené aj vhodné podmienky, no stále to nie je bežnou realitou. Prialo by som si, aby sa to zlepšilo. Je naozaj výnimočné, že máme mnohých veľmi talentovaných ľudí, ktorí sú schopní dosahovať celosvetové úspechy aj napriek tomu, že pracujú v laboratóriách z minulého storočia, ktoré sú pri vývoji technológií zastarané. Predstavme si, kam by sme sa mohli dostať s lepším vybavením

a hlavne podporou od štátu. Preto nám mnoho mladých talentov odchádza do zahraničia namiesto toho, aby zostali na Slovensku, kde je to na zaplakanie.

● **Pôsobíte v spoločnosti genotipo, kde poskytujete genetické poradenstvo budúcim mamičkám. Čo všetko sa dá zistiť a liečiť počas tehotenstva?**

Áno, po absolvovaní stáže v britskom NHS som videla, aké prínosné môže byť a aj je genetické poradenstvo. Funguje spojením genetiky a psychológie, a preto ma to veľmi oslovilo. Verím, že každý by mal mať prístup ku kvalitným odborným, ale zároveň zrozumiteľne podaným informáciám, aby mohol robiť informované rozhodnutia v živote. Najčastejšie sa ženy stretnú s genetikou práve v období tehotenstva, ktoré je spájané aj s hormonálnymi zmenami a tieto ženy sú citlivejšie ako inokedy. Napríklad, ak sa jedná o pozitívne výsledky genetického skríningu v prvom trimestri, ktorý hodnotí sekundárne parametre a nie priamo genetickú informáciu, môžu byť citovo vmanipulované do drahých vyšetrení, ktoré budú brať ako definitívne,

Na Slovensku je možnosť nechať si uchovať pupočníkovú krv pre vlastné potreby

ale v skutočnosti majú stále iba skríninový charakter. Mamičkám nie sú v ambulanciách gynekológov často poskytnuté podrobné informácie a mnohé z nich sa ocitnú v neistote. Tieto skríninové genetické testy sú zamerané na viaceré ochorenia, avšak nie všetky výsledky majú vysokú výpovednú hodnotu. Niektoré ochorenia sa totiž vyskytujú v populácii veľmi zriedkavo a nemusia byť zachytené ani takýmto drahým testovaním. Diagnostickými metódami stále zostávajú odbery choriových klkov a amniocentéza. V mnohých prípadoch sú však tehotným ženám poskytované neaktuálne informácie o rizikách spojených so stratou plodu po absolvovaní takýchto invazívnych metódik, ktoré ich vystrašia. Je potrebné, aby sme sa kontinuálne vzdelávali, aj vedecká obec aj klinická, včítane lekárov, aby na konci dňa z pokrokov v medicíne mohol benefitovať pacient.

● **Pôsobíte aj v Slovenskom registri placentárnych krvotvorných buniek. Aký je záujem o odber a uskladnenie pupočníkovej krvi? Ako je tento register využívaný? Pri niektorých onkologických ochoreniach sa hovorí, že snáď úspešnejšia pre liečbu je transplantácia krvotvorných kmeňových buniek od darcu, že vo vlastnej krvi môžu byť prvky a predpoklady ochorenia už pri narodení...**

Táto služba je na Slovensku dostupná viac ako 25 rokov. O odbere pupočníkovej krvi či iných perinatálnych tkanív (pupočník, placenta) uvažuje takmer každá budúca mamička. Na Slovensku je možnosť nechať si uchovať pupočníkovú krv pre vlastné potreby (pre dieťa, pri pôrode ktorého bol odber vykonaný) alebo môžu matky darovať pupočníkovú krv do verejného registra. Darované jednotky sú dostupné pre pacientov z celého sveta. Je pravdou, že v niektorých prípadoch je potrebné, aby pacient dostal bunky od darcu z dôvodu vrodeného ochorenia

(napríklad výskyt leukémie v ranom veku), ktoré sa môže nachádzať aj v jeho pupočníkovej krvi. Na Slovensku funguje aj program tzv. indikovaných odberov, kde je odber pupočníkovej krvi zadarmo pre tehotnú či v rodine kde má starší súrodenec ochorenie, ktoré sa bežne lieči transplantáciou krvotvorných buniek.

● **Pri odbere pupočníkovej krvi sa nenechá dotepať pupočník. Aký je váš názor na tieto postupy?**

Dotepanie pupočníka je večne živou témou. Sú jeho zástancovia, sú jeho odporcovia. Z môjho pohľadu je hlavne potrebné používať správne pojmy. My máme zaužívaný pojem „dotepanie“, ktorý nie je úplne korektný. Pupočník totiž môže po pôrode tepať niekoľko minút, ale môže nastať situácia, že hneď po pôrode prestane pulzovať. To, o čo v skutočnosti ide je, že dieťaťu neodstrihneme - neprerušíme - pupočník ihneď po pôrode. Skoré prerušenie je do 20 sekúnd od narodenia bábätka. Oneskorené prerušenie je od 30 sekúnd v podstate do nekonečna. Tu je dôležité poznamenať, že pri oneskorenom prerušení pupočníka do 1 minúty je možné vykonať zároveň aj odber pupočníkovej krvi. Neovplyvňuje tým výrazne kvalitu pupočníkovej krvi, ani množstvo kmeňových buniek, ktoré z nej vieme získať. Čas prestrihnutia pupočníka po pôrode nemá žiadny vplyv na odber a vlastnosti buniek tkaniva pupočníka či placenty. Oneskorené prerušenie pupočníka rodiča často požadujú aj preto, lebo veria, že ich bábätko bude mať vďaka tomu vyššie zásoby železa a vyhne sa anémii, ktorá je u novorodencov bežná. U detí, u ktorých prebehlo oneskorené prerušenie pupočníka, sú v štúdiách deklarované asi 48 hodín po narodení vyššie hodnoty železa ako u novorodiatok, ktorým bol pupočník prerušený hneď po pôrode. Vo veku 12 mesiacov však už nebol medzi týmito deťmi žiadny rozdiel. Nie je jasne vo vedeckých štúdiách potvrdené ani to, že by deti, ktorým bol pupočník prerušený oneskorene, mali lepší neurologický vývoj. V prípade predčasne narodených detí (do 37. týždňa) má oneskorené prerušenie pupočníka preukázaný význam a znižuje výskyt popôrodných komplikácií.

● **Aké máte plány vo výskume a v poradenstve?**

Rada by som sa venovala genetickému poradenstvu vo väčšej miere, pretože sa ním dá odstrániť alebo predchádzať mnohým zbytočne vznikajúcim stresovým situáciám. Už sú komerčne dostupné genetické testy, ktoré dokážu jedincovi aj dospelému povedať o tom, či má predispozície na špecifické ochorenia a dávajú mu tak šancu upraviť svoj životný štýl, aby sa u neho nevyvinulo dané ochorenie alebo sa obmedzili jeho dôsledky. Niekedy je to možné v tolerovateľnej miere, niekedy nie. Netreba zabúdať, že tieto komerčne dostupné testy nie sú diagnostické a zvyčajne obsahujú menšiu škálu génov, ktoré by boli inak sledované v prípade diagnostického testovania indikovaného lekárom. V mnohých prípadoch ľudia skôr po absolvovaní takýchto testov prehľadávajú internet, ktorý obsahuje naozaj občas „priširoké“ spektrum informácií, ktoré nemusia byť pravdivé a uchopiteľné, namiesto toho aby sa obrátili na odborníka. Výskum ma láka, laboratórne prostredie je mi blízke, ale zatiaľ som nenašla tému a prostredie, ktoré by bolo pre mňa ozajstnou srdcovkou. Verím, že sa mi to v budúcnosti podarí.

Zhovárala sa **RNDr. Milica Šarmírová**