

## Molekulární medicína – slovo do vlastních řad

(Reakce na články o molekulární medicíně v čísle 7 JAMA-CS)

**Motto:**

„Ceterum autem censeo, progressum biologieae molecularis esse significanter adiuvandum.“  
(parafráze na Catona Staršího)

SÉRIE článků na téma molekulární medicína,<sup>1–5</sup> uveřejněná v tomto časopise při příležitosti čtyřicátého výročí objevu slavné dvojšroubovice, musí každého přesvědčit o jednom zcela zásadním aspektu moderního lékařství, a sice o absolutní závislosti jeho profesní dokonalosti na rozvoji přírodních věd. Lidský organismus je stále více a více definován ve své podstatě přírodně-vědními disciplinami, které svými exaktními metodikami a experimentem zajišťují kontinuální přísný nových poznatků o jeho vnitřním řádu, struktuře a funkci. Současně s tím půjde ruku v ruce nezadržitelný odklon od klasického empirismu.

Jak patrné, zcela nezastupitelné místo v moderní medicíně získala molekulární biologie. Je to pochopitelné, protože jejím cílem je analýza biologických jevů na molekulární úrovni, tj. strukturální a funkční analýza biologicky aktivních molekul a jejich integrálního zapojení s buněčnými strukturami za normálních a patologických stavů. Centrální postavení má molekula DNA, ve které je uložen nejen program tvorby všech dalších biologicky aktivních makromolekul-genových produktů, ale i časový harmonogram jejich vzniku a pravděpodobně i řád veškerých buněčných dějů, včetně mechanismu jejich vertikálního přenosu na další buněčné generace.

Není jistě třeba příliš zdůrazňovat, že budoucnost lékařství je právě v objasňování mechanismů nemoci na molekulární úrovni, neboť právě na této úrovni nemoc začíná a jedině na této úrovni bude možno ji pochopit, definovat a vyvodit příslušné závěry pro její léčbu a prevenci. V současné době jsme odkázáni spíše na vzdálené důsledky těchto primárních molekulárních mechanismů, projevující se jako pozdní, více či méně specifické orgánové komplikace, tvořící klinickopatologický obraz nemoci.

Příkladů ze skupiny vrozených i získaných onemocnění je bezpočet a není v současné době lékařského oboru, do kterého by molekulární biologie nezasáhla podstatným způsobem nejen po stránce teoretické, ale i praktické. Považujeme za vhodné upozornit, že dle seriózních odhadů má asi 60 % lidí poruchy DNA,<sup>6</sup> které vedou k onemocnění přímo, nebo které jiná onemocnění zhoršují, a že řada těchto poruch se může projevit až v dospělosti po mnohaleté klinicky němě fázi. Mutace byly identifikovány

zatím u 15 000 monogenních poruch,<sup>7</sup> týkajících se genových produktů enzymových, strukturálních, regulačních, transportních a receptorových. Byla vypracována diagnostika na úrovni genového produktu, na úrovni genu, postnatální i prenatální, pracuje se intenzivně na genové terapii, a první pokusy v tomto smyslu byly již uskutečněny. Molekulárně genetické metodiky otevírají cestu k populačnímu screeningu z mikrovant krve, a tím k záchytu rizikových rodin k cílenému klinickému sledování

Na dokreslení priority molekulární biologie v patogeneticky orientovaném výzkumu lze uvést tzv. reverzní genetiku, kterou bylo možno určit neznámý chybýný genový produkt u onemocnění, na kterém klasický biochemický výzkum selhal. Detaily nelze uvádět, pouze základní kroky, z nichž první se zakládá na možnosti určit, izolovat a klonovat primárně neznámý chybýný (a paralelně i normální) gen velmi náročnou cestou „vazebné analýzy“. Ve vhodném expresním systému lze pak produkovat, izolovat a identifikovat příslušný genový produkt, jehož deficitní funkce nebo absence je odpovědná za poruchu. Takto byly vyřešeny Duchennova a Beckerova myopatie, chronická granulomatóza a nejčastější dědičná metabolická porucha u nás – cystická fibróza pankreatu (frekvence 1:2 000).

V současné době se rovněž tímto způsobem analyzuje molekulárně biologická podstata dvou velmi častých lysosomálních střádacích onemocnění, jejichž kauzální patogeneze je zcela nejasná a která velmi úspěšně vzdorují desítky let veškerému klasickému biochemickému výzkumu. To ostře kontrastuje s ostatními lysosomálními enzymopatiemi, u nichž je základní sekvence, „mutace DNA – genový produkt – deficitní lysosomální funkce“ perfektně známá. Především jde o skupinu tzv. neuronálních ceroid-lipoifuscinos nebo Battenově nemoc, považovanou v USA za střádací onemocnění číslo jedna, u které je střádaný produkt definován prozatím převážně fyzičkálně. První výsledky „reverzní genetiky“, referované na loňském symposiu o Battenově nemoci v Hamburku, jsou nesmírně slibné a ukazují na genetickou heterogenitu a možnost prenatální diagnostiky některých forem pomocí přímé a nepřímé molekulárně genetické analýzy. Podobně i u Niemann-Pickova onemocnění typu C, u kterého se výzkum biochemické patogeneze rovněž dostal do slepcí uličky, se pracovníkům NIH podařilo získat přesvědčující data o vazbě mutanta genu na určitý chromosom (nepublikováno). Všeobecně se očekává, že jedním z důsledků poznání defektního genového produktu u těchto nemocí bude i poznání některých doposud neznámých aspektů funkce lysosomálního aparátu a jeho vztahu k ostatním oddílům buňky.

Paralelně se vytváří obrovská disciplina molekulární biologie buněčné nádorové transformace, ve které hraje DNA opět

centrální roli, neboť na ní evidentně dochází k aditivnímu efektu dědičných a získaných (somatických) mutací. Prvý praktické výstupy existují ve formě diagnostického využití molekulární genetiky v poradenství, diagnostice, zčásti v bioptické prognostice nádorů a dokonce i v terapii.<sup>8</sup>

Dalších příkladů odhalování molekulárně biologické podstaty onemocnění je mnoho a jejich množství se lavičkovitě zvětšuje. V tomto smyslu je pravděpodobně názornější prezentovat molekulární biologii spíše jako budoucí úroveň chápání dějů v živém organismu, než jako klasický obor. Je jen otázkou času, kdy budou fakta na této úrovni tvořit většinu našich znalostí a kdy bude molekulární biologie s biofyzikou a výpočetní technikou hlavním zdrojem poznatků moderního lékařství.

Znalost molekulárně biologické podstaty onemocnění nepochybňně změní od základu nejen diagnostiku, ale i léčbu, která je doposud po stránce finanční nesmírně náročná a po stránce biologické, přes veškerý pokrok, stále ještě převážně symptomatická. Složité terapeutické zádky i přesto, že mnohé z nich lze počítat mezi technologické zádky, se velmi často týkají pouze formální korekce pokročilých komplikací nemoci a řídí se k postupům tzv. „half way technology“, které vrcholí na půli cesty. Konečná cesta má cíle mnohem racionalnější a humánnější – poznání podstaty nemoci a včasnou prenatální i postnatální prevenci a kauzální léčbu, včetně genové terapie. V tomto smyslu lze očekávat obrovský praktický a etický dopad rozšíření molekulární genetiky a je otázka, jak budeme schopni tento trend sledovat a spolu-vytvářet.

Cesta, jak toho dosáhnout, znamená však masové zavedení molekulární biologie do medicíny. Jaká je současná situace a co je třeba realizovat?

1. Zavedení molekulární biologie nejen do pregraduálního, ale i postgraduálního profesního vzdělávání. Je smutné, ale i přiznáčné, že tento obor je na vysokých školách, speciálně na lékařských fakultách, doslova v plenkách, a veden fakult dávají obtížně dohromady i pregraduální výukové kapacity, většinou z mimofakultních zdrojů, kterých je nemnoho.

2. Intenzivní vedeckou výchovu postgraduální, tj. doktorantské programy interní nebo externí v oboru molekulární bi-

ologie s cílem vychovat lékaře k profesionální vedecké kariéře v oboru.

Zde jsou pomocí ústavy AV ČR, Přírodovědecká fakulta UK a resortní výzkumné ústavy MZ ČR, se kterými byl koncipován společný program, který nyní přechází do druhého roku.

3. Zavedení molekulárně biologických technik do diagnostických postupů. Zavedené, diagnosticky zaměřené laboratoře jsou doposud zcela ojedinělé a jsou převážně v resortních ústavech MZ ČR (ÚHKT, ÚPMD) a v některých odděleních klinické genetiky fakultních nemocnic.

4. Zavádění a podpora laboratoří aktivně se zabývajících výzkumem na molekulárně biologické úrovni s programem orientovaným na zásadní problémy lékařství. Tento výzkum je realizován pouze na některých ústavech AV ČR a v některých resortních ústavech MZ ČR. Tady je největší slabina lékařských fakult a s něm je nepochybňně nutno zaměřit největší úsilí v nejbližší budoucnosti.

Realizace tohoto programu bude jedním z faktorů určujících kvalitu našeho zdravotnictví i kvalitu biomedicínsky orientovaných vysokých škol. Tady je naprostě nejdůležitější přemoci veškerý konzervativismus a uvědomit si, že zde nejdé o rozhodování, zda zavést či nezavést moderní směr nebo výhodnější metody; *tady se rozhoduje o něčem mnohem závažnějším – o budoucí gramotnosti nebo negramotnosti v lékařství.*

Proto jsem si dovolil v úvodu parafrázovat historický Catonův výrok z římského senátu ve prospěch všeestranné popory tohoto programu. Tato parafráze by měla být vždy pronesena při veškerých jednáních na všech úrovních bez rozdílu. Prvou příležitostí by mohlo být jednání o zaplacení příspěvku ČR do EMBO (Evropská molekulárně biologická organizace), což by významným způsobem umožnilo katalyzovat rozvoj oboru zejména na vysokých školách.

Doc. MUDr. Milan Elleder, DrSc.  
I. Patol. anat. ústav 1. LF UK  
proděkan pro vědu

Poděkování. Děkuji Doc. MUDr. M. Mackovi, CSc. z 2. LF UK za cenné údaje a připomínky.

#### Literatura

1. Biesecker BB, Bohnke M, Calzone K, et al. Genetic counselling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA*. 1993;269:1970–1974.
2. King M-C, Rowell S, Love SM. Inherited breast and ovarian cancer. What are the risk? What are the choices? *JAMA*. 1993;269:1975–1980.
3. Lederberg J. What the double helix (1953) has meant for basic biomedical science. *JAMA*. 1993;269:1981–1985.
4. McLendon WW. Celebrating 40 years of the double helix. From a theory of biology to the care of patients. *JAMA*. 1993;269:1993–1994.
5. Breo DL. Altered fates—counselling families with inherited breast cancer. *JAMA*. 1993;269:2017–2022.
6. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, et al. Genetics and biochemistry of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D, eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease*. Volume I. New York: McGraw-Hill, 1989:3–164.
7. Pyeritz RE. A revolution in medicine like no other. *FASEB J*. 1992;6:2761–2766.
8. Rosenberg SA. Gen therapy for cancer. *JAMA*. 1992;268:2416–2419.