

Za tíži průběhu onemocnění covid-19 může též dědictví po neandrtálcích

V rámci 17. kongresu primární péče, který se konal koncem března 2023 v Praze, vystoupil také **Mgr. Jan Pačes, Ph.D.**, z Ústavu molekulární genetiky ČSAV. Podle jeho slov je reakce na infekci SARS-CoV-2, stejně jako na některé další vlivy z prostředí, ovlivněna geny, které jsme zdědili po neandrtálcích. Časopisu *Medicína po promoci* poskytl krátký rozhovor.

Výsledky sekvenování lidského genomu byly poprvé publikovány (po desítkách let výzkumu) v roce 2006.¹ Šlo však o neúplnou sekvenaci, zbylých 9 % bylo „přečteno“ v roce 2022, tedy skoro přesně před rokem.² Své výzkumy o genomu neandrtálců a jeho podobnosti s genomem moderního *Homo sapiens* uveřejnil Svante Pääbo již v roce 2014. Jak je to možné?

Je to tak, že projekt lidského genomu běžel velmi dlouho a důvod byl ten, že tenkrát ještě nebyly vyvinuty moderní technologie, které se používají v posledních letech. Obecně genom u obratlovců není jenom jednoduchý text jako třeba knížka. Jde o dlouhé úseky DNA s většinou „nesmyslného“ textu. Jsou to pravděpodobně zbytky dávných duplikací a virových inzercí, které ani nejsou důležité. Od prvního zveřejnění, že byl genom přečten, jsme dočítali další sekvence. Člověk není jen jeden, lidé se od sebe liší, mají

různé varianty genů. Nestačí ani přečíst genom jednoho člověka, je nutné znát genomy vícero lidí z více populací, abychom podchytili celou diverzitu. To probíhalo po celou dobu od první publikace. Celý genom se podařilo

docházelo již v prehistorii (člověk neandrtálský, kromaňonský, denisované, migrace člověka moderního typu z Afriky). Myslíte, že migrace sehrála v evolučním

Obecně genom u obratlovců není jenom jednoduchý text jako třeba knížka.

opravdu přečíst až v loňském roce. Všechny geny, které máme, známe po velmi dlouhou dobu. Proto bylo možné srovnání.

Z literatury je patrné, že migrace není problémem současnosti, ale že k migraci

vývoji lidstva pozitivní, nebo negativní roli?

Mimořádně pozitivní roli. Díky tomu se člověk stal tak úspěšným tvorem, lidstvo planetu obsadilo, a jestli ji někdo zničí, budeme to my. A důkazem, proč je lidstvo evolučně tak úspěšné nebo významné, je fakt, že jsme obsadili

všechny niky. Žijeme v zapadlých krajích, v přímořských oblastech, ve vysokých výškách, prostě všude. Navíc se pořád stěhujeme a křížíme mezi sebou. Takže dodneška, přestože nás od loňského roku je osm miliard, se můžeme vydat kamkoli na světě a mít tam potomky. V přírodě jde o unikátní jev, většina žijících druhů tuto výhodu nemá.

Mám jednu otázku k současným klinickým studiím, jejichž design zcela přehlíží genetickou variabilitu populace/populací. Myslíte, že by etnicita a odlišná genetická výbava měly být v klinických studiích zohledněny?

Naprosto jasně. Například ve Spojených státech se teď s touto problematikou velmi výrazným způsobem bojuje, protože mnoho způsobů léčby, a to nejen medikace, ale třeba i přístrojů funguje dobře u zakavkazské, tedy evropské populace, ale třeba už ne tak dobře u populace afroamerické. Jednoduchým příkladem je transkutánní měření koncentrace kyslíku v krvi: přes tmavší kůži nejsou výsledky tak přesné a spolehlivé.

Ano, víme, že to je velký problém. Většina klinických studií probíhá v bohatých zemích a u lidí, kteří jsou ochotni se k takovému výzkumu propůjčit. To znamená, že většina studií probíhá u populace zakavkazského typu.

Ve svém vystoupení při udělení Nobelovy ceny v roce 2022³ zmiňuje Svante Pääbo kromě „zděděných“ genů pro obezitu, dyslipidemii a další, které v době před 300 000 lety představovaly evoluční výhodu, i gen, který kóduje odlišný receptor pro progesteron (A, V660L), jenž může být spojen s předčasným porodem, ale s vyšší šancí na porod živého novorozence. Myslíte, že se tento gen uplatnil při evolučním tlaku na vyhynutí neandrtálců?

Tento gen jsme získali od neandrtálců a byl pro nás evolučně výhodný. S vyhynutím neandrtálců může mít tento gen jen nepřímou souvislost. Byl totiž výhodný i pro ně. Díky němu jsme se však lépe množili, takže jsme

Foto: arehiv ČSAV



Mgr. Jan Pačes, Ph.D.



Mgr. Pačes se v Ústavu molekulární genetiky AV ČR věnuje studiu struktury genomů

neandrtálce vytlačili, protože nás bylo víc. Avšak přímá souvislost s tím, že by neandrtálci tento gen škodil, neexistuje.

Jste přesvědčen, že došlo ke „křížení“ moderního Homo sapiens a neandrtálce? Podle jedné teorie byli robustní neandrtálci atraktivní pro křehké ženy moderního typu, ale statné neandrtálky se nelíbily subtilním mužům nového typu. To se mohlo projevit tím, že se neandrtálská mitochondriální DNA nenachází u současného Homo sapiens, ale „pouze“ v chromozomální DNA.

To je pravda, zatím jsme u žádného člověka nenalezli mitochondriální DNA neandrtálského původu. U každého Evropana můžeme dohledat 1–2 % genů neandrtálského původu, celkem to je zhruba 20 % neandrtálského genomu. Jedno z možných vysvětlení je, že pocházejí pouze od mužů.

Možná, že docházelo k výměně genů i opačným směrem, ale protože se neandrtálci nedochovali, nevíme, kolik neandrtálek mělo potomky s moderním člověkem.

Velmi zajímavou skutečností je výskyt „neandrtálských“ alel (OAS1–3 na chromozomu 12), které mají většinou protektivní vliv vůči infekci SARS-CoV-2, avšak některé mutace mají efekt opačný. Podobné závěry byly publikovány i u HIV. Myslíte, že to platí i pro další virová/bakteriální agens, která se uplatňovala v prehistorické době?

Nejenom v prehistorické době, platí to i pro patogeny, které se vyskytují dnes. Imunita je velmi komplexní jev. Reakce imunitního systému je složitá a velmi závisí na mnoha okolnostech, na tom, v jaké kondici se právě organismus nachází, i na virulenci patogenního agens. V některých případech se obligatorní výhoda, jako je silná imunita, může ukázat jako

nevýhoda s letálními důsledky. Ostatně covid zabíjel v počátcích epidemie především tím, že pacient vyvinul přehnanou imunitní reakci – cytokinovou bouři. Je to tedy tak, že některé geny mohou být v případě některých infekcí výhodné, v jiném kontextu již tak výhodné nejsou.

V přednášce jsem uváděl, jak neandrtálská DNA ovlivňuje průběh onemocnění covid-19. Na chromozomu 3 je gen, který slouží k interakci s dalšími geny. S jednou alelou tohoto genu lidé s covidem-19 častěji končili v nemocnici. Další skupina genů na chromozomu 3 souvisí s produkcí interferonů. Různé varianty těchto genů jsou pak zodpovědné za odlišný průběh infekce SARS-CoV-2.

Ještě před deseti lety tvrdili renomovaní obezitologové, že se dědí kuchařka, nikoli geny pro obezitu. Z pohledu současné vědy jde o opravdu scestný názor. Do kterých oborů ještě naše dědictví po neandrtálcích zasáhne?

Nejde o zcela scestný názor. Jen velmi málo znaků je podmíněno pouze geneticky. Většinou jde o interakci genů s prostředím. Máme geny, které vedou k predispozici hypercholesterolemie, ale jejich projevy lze mírnit zdravým životním stylem (s výjimkou familiární hypercholesterolemie). Jen velmi vzácně jeden gen determinuje jeden znak. I barva očí je zakódovaná v 50 genech, a to jde jen o jedno barvivo – melanin.

Části DNA, které zůstaly z neandrtálského genomu dodnes, znamenaly nebo znamenají určitou selektivní populační výhodu. Většinou šlo o reakci na prostředí, což jsou převážně odpovědi na patogeny z prostředí. Neandrtálského původu je i gen pro srážlivost krve, který umožňoval rychlou tvorbu trombu, a tedy hojení rány, aby nedošlo k infekci. V současnosti však trombofilní stavy mohou vést k onemocněním, jako jsou tromboembolie, některé srdečně-cévní nemoci apod. Evoluční výhoda se tak může změnit v nevýhodu.

Marta Šimůnková

Literatura

1. Gregory SC, Barlow KF, McLay KE, et al. The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1. Nature 2006; 441:315–321. DOI: 10.1038/nature04727. PMID 16710414
2. Nurk S, Koren S, Rhie A, et al. The complete sequence of a human genome. Science 2022;376:44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
3. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/paabo/lecture/>