
Pátrání po genetické chybě je jako práce detektiva

Pátrání po genetické chybě je jako práce detektiva

„Je to jako detektivní pátrání. Jdete po dílčích krocích, těšíte se na pozitivní odpovědi, ale jste vděční i za ty negativní, protože i ty vám pomáhají najít správnou cestu,“ říká o vědecké práci jedna z letošních „Českých hlav“. Alena Čížková, doktorandka 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, zvítězila v kategorii Doctorandus.



Její práce pomohla odhalit molekulární podstatu nového závažného dědičně podmíněného metabolického onemocnění. Jedná se o mutaci v genu, který kóduje protein TMEM70, který je nezbytným faktorem pro správné sestavení a fungování mitochondriální ATP synthasy. Nalezení tohoto genu umožní včasnou diagnostiku a také otevře cestu k pátrání po možné terapii.



Vy jste na takovém objevu pracovala sama?

Práce byla samozřejmě týmová. Podíleli se na ní pediatři, z Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK, pracovníci Oddělení bioenergetiky Fyziologického ústavu Akademie věd ČR a kolegové z mého domovského pracoviště, Ústavu dědičných metabolických poruch při 1. lékařské fakultě UK v Praze. Publikace, která o výsledcích naší práce informuje, má dvacet jedna spoluautorů včetně tří členů zahraničních laboratoří. Nejužší tým v domovské laboratoři čítá pět členů a školitel.

Výsledky nyní oceněné „Českou hlavou“ navazují na vaši magisterskou práci. Tu jste psala na Přírodovědecké fakultě, o čem přesně byla?

V diplomové práci jsem se věnovala problematice „Technologie DNA čipů“, kterou vypsalo Oddělení bioenergetiky Fyziologického ústavu AV ČR. DNA čipy umožňují sledovat aktivitu velkého množství genů současně, jsou tedy metodou širšího genetického screeningu. Tato technologie byla v té době známá, ale patentově chráněná. Já jsem se zabývala tím, jak ji zavést a aplikovat v našich podmínkách, na našich pracovištích. Její využití předpokládalo zvládnutí množství různých kroků, které na sebe navazují, a bylo třeba vypracovat metodiku pro každý z nich. Po obhajobě diplomové práce bylo přirozenou cestou v práci pokračovat v postgraduálním studiu na I. lékařské fakultě.

Čím jste se tedy zabývala pak?

Další práce spočívala ve využití námi modifikované metody čipů v praxi při studiu podstaty jedné dosud přesně nepopsané metabolické poruchy. Jednalo se o pacienty Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF UK, která je spádovým pracovištěm pro metabolické poruchy pro celou Českou republiku. Pracují tam výborní diagnostici. Když se ukázalo, že porucha je mitochondriálního původu, tak se jí dále zabývala naše laboratoř. Následujícím krokem byla analýza genetických vzorků rodin pacientů, při níž jsme využili metodu genotypování. Díky tomu se nám podařilo zúžit soubor „podezřelých genů“ na jedenáct z celkového počtu 25 tisíc. Následně jsme uplatnili metodu celogenomových čipů a testovali aktivitu genů v celém genomu. Jeden z jedenácti „podezřelých“ se choval odlišně u patientského vzorku ve srovnání s kontrolním. Následné sekvenování tohoto genu odhalilo jeho mutaci.

Kolik pacientů jste tímto způsobem vyšetřili?

Původně šlo o devět vzorků v každé skupině, postupně se však rozrůstal počet pacientů až na zatím konečné číslo třicet.

Viděla jste se s pacienty osobně? Nebo je znáte spíš jako vzorky z laboratoře?

Osobně se jim věnovali lékaři na klinice. Já samozřejmě některé pacienty viděla, znám klinické příznaky jejich onemocnění, ale moje práce se odehrávala v laboratoři.

Nyní tedy víte, jakým způsobem porucha vzniká. Jakým způsobem se projevuje navenek?

Jedná se o poruchu energetického metabolismu, která se projevuje okamžitě po narození. Děti se špatně adaptují, jejich organismus není po přestřížení pupeční šňůry schopen standardně fungovat. Porucha je lokalizována v mitochondriích, které jsou zastoupeny v počtu několika set v každé buňce a odpovídají za produkci energie. Zabezpečují tedy přeměnu chemické energie živin na univerzální energetické „palivo“ ATP (adenosintrifosfát). Jejich správné fungování je důležité pro každou buňku, nicméně jejich poruchy se nejdříve projeví v orgánech a tkáních, které potřebují energie nejvíce, což je mozek, srdce a kosterní svaly. Projeví se tedy například svalovou atrofií, poruchami srdce nebo neurodegenerativními změnami.

Děti jsou postižené od narození. Prostřednictvím přístrojů je možné některé z nich udržet při životě. První studie jsou staré patnáct let a někteří z pacientů žijí stále, nicméně značný hendikep je provází celý život.

Jak často se onemocnění vyskytuje?

Vzhledem k tomu, že dosud nebylo možné přesně určit povahu onemocnění, nebylo ani možné je dlouhodobě statisticky zachytit. Obecně lze ale říci, že mitochondriální poruchy se vyskytují v populaci s frekvencí 1 : 3500.

Umožní váš objev chorobu dříve diagnostikovat nebo dokonce léčit?

Na základě výsledků naší práce je dnes možné diagnostikovat tuto poruchu již v těhotenství. S plošným screeningem se však nepočítá, protože onemocnění je celkem vzácné, rozhodně se ale už nyní provádí v případech, kdy se onemocnění již v rodině objevilo. Přesné určení poruchy navíc otevírá cestu i případnému objevu léčebných postupů v budoucnu.

Jaké byly první ohlasy na zveřejnění výsledků vašeho výzkumu?

Značné ohlasy jsme zaznamenali již na původní práci, která se věnovala zavedení a využití technologie DNA čipů ke studiu souboru pacientů s poruchou mitochondriální ATP synthasy. Následný objev mutace konkrétního genu znamená zásadní změnu pro další diagnostiku, protože dosud nebylo možné toto onemocnění jednoznačně určit a klasifikovat. Výsledky studie jsou publikovány v listopadovém čísle prestižního časopisu Nature Genetics a byly také v listopadu předneseny na Výročním sjezdu Americké společnosti pro lidskou genetiku ve Filadelfii. Okamžitě jsme zaznamenali řadu ohlasů z jiných laboratoří. Posílají nám vzorky vlastních pacientů a žádají nás o provedení analýzy.

Kdo přihlásil vaši práci do soutěže Česká hlava?

Práci přihlásili moji školitelé a už samotný fakt, že se tak rozhodli, mi udělal velkou radost, i když jsem byla přesvědčená, že šance na ocenění je pro mne prakticky nulová. Pak běžel proces vybírání, o kterém jsme nic nevěděli, až nakonec zazvonil telefon a s ním přišlo velké překvapení.

Věřím, že radost v laboratoři byla veliká. Jak jste to oslavili?

Oslava teprve bude. Čekáme, až bude pohromadě celý velký tým, nikdo nesmí chybět. Sejdou se členové ze všech tří pracovišť, která se na výzkumu podílela.

Na konci listopadu pořádala Univerzita Karlova informační den pro středoškoláky, kteří si vybírají, kam po maturitě. Vzpomenete si, jak jste si školu vybírala vy?

Já jsem studovala na přírodovědném gymnáziu Botičská, takže i výběr vysoké školy směřoval k přírodním vědám. Zajímaly mě nukleové kyseliny, genetika a zároveň i práce v laboratoři. Velkou roli sehrál také přístup učitelů. Hodiny chemie na gymnáziu byly nezapomenutelné a vůbec si myslím, že pokud se látka podává zajímavým způsobem, tak to člověka může opravdu nasměrovat do budoucna. Líbil se mi jak výklad, tak experimentální část a dokonce i zkoušení probíhalo netradičním způsobem. Směřem k biologii jsem se vydala už ve třetím ročníku gymnázia, když bylo třeba volit specializované semináře pro maturitní předměty. Vybrala jsem si biologii a chemii.

Tak to byl pohled nazpátek a jak vidíte svou budoucnost? Bude spjata s vědou?

Práce, kterou dělám dnes, mě moc zajímá. Ráda bych v ní pokračovala, ideálně ve stejné laboratoři. Cítím, že to, co se podařilo teď, je jen začátek. Otevírá se jím řada cest do budoucna a to mě baví. Těším se na další práci, která na tu současnou naváže.

Jak konkrétně budete v započatém díle pokračovat? Co je na řadě dál?

Dneska známe gen, který je poškozen, ale nevíme jakým způsobem protein, kódovaný tímto genem, v mitochondrii působí, s čím interaguje, jakých pochodů se účastní, do čeho zasahuje a kde přesně je lokalizován. Tohle rozkrýt je plán pro nejbližší období.

Máte představu, kolik času to zabere?

Tohle nevíte dopředu nikdy. Vždycky je to hodně práce a nikdy není zaručený výsledek. Plánovat je nutné směr výzkumu, ale potřebný čas a výsledky se přesně odhadnout nedají. Když experimenty vyjdou, je to radost a uspokojení.

V laboratoři trávíte asi hodně času, co ráda děláte mimo ni?

Snažím se sportovat. Dříve jsem závodně tancovala akrobatický rock and roll, věnovala jsem se mu deset let. Pak jsem ještě dalších sedm let trénovala děti v oddíle. Poslední dva roky už nic takového nestíhám, snažím se alespoň sportovat rekreačně. Mám radost, že začalo sněžit, těším se na hory.

Děkuji za váš čas a přeji hodně úspěchů v další práci.

Věra Voňavková