

Odhalení genetiky a biologie Bechtěrevovy choroby!

Aktuální zpráva z 10. 7. 2011 - <http://www.eurekalert.org/>

Byla dokončena genetická studie, která zahrnovala více než 5 000 lidí trpících onemocněním kloubů, tzv. ankylosing spondylitis (v ČR je pro tuto nemoc běžnější název Bechtěrevova choroba). Byla nalezena řada genetických typů spojených se zvýšenou vnímavostí k nemoci a na jejich základě se otevírají nové možnosti, jak by bylo možné tuto chorobu v budoucnosti léčit.

Studie, která byla realizována na základě mezinárodní spolupráce mezi australsko-anglicko-americkým Konsorciem pro spondylartritidu a společností Wellcome Trust Case Control Consortium, také obsahuje jeden z prvních potvrzených případů interakce „gen-gen“, který byl u člověka pozorován.

Bechtěrevova nemoc je autoimunitní onemocnění, které postihuje ve Spojeném království jednoho z 200 mužů a jednu z 500 žen, choroba v typickém případě zaútočí ve věku mezi 15 - 30 lety. Postihuje hlavně páteř, ovšem může zasáhnout i další klouby, případně šlachy a vazy. Méně často může postihovat i jiné oblasti lidského těla, jako jsou oči, plíce, střeva a srdce.

Zmíněná studie, prováděná ve Spojeném království, Spojených státech a v Austrálii, porovnávala geny 3 023 případů nemocných s 8 779 zdravými lidmi a v rámci studie byla identifikována řada typů genů, nově přiřazených do souvislosti s Bechtěrevovou nemocí. Tato zjištění byla potvrzena nezávislou statistickou skupinou obsahující 2 111 případů a 4 483 kontrolních vzorků.

Výsledky studie byly publikovány v odborném časopisu *Nature Genetics*. Profesor Peter Donnelly z university v Oxfordu, který je současně i předseda konsorcia Wellcome Trust Case Control říká: „Díky více než 5 000 lidem s Bechtěrevovou chorobou, kteří poskytli svoji DNA, jsme byli schopni provést nejrozsáhlejší genetickou studii týkající se této velmi bolestivé choroby, která také velmi často vede k invaliditě. Objevil se důležitý a zcela nový pohled na nemoc, v některých ohledech velmi překvapující.“

Studie identifikovala tři oblasti genu – RUNX3, LTBR a TNFRSF1A – jejichž genetické typy jsou silně spojeny s Bechtěrevovou chorobou. Dodatečně byly nalezeny ještě další čtyři, jako další pravděpodobní kandidáti: PIGER4, TBKBP1, ANTXR1 a CARD9.

Tím, jak se stále prohlubují naše znalosti genetického pozadí nemoci, se jeví jako stále jasnější, že cílem léčiv se může stát zvláštní proces, kterým jsou přenášeny signály do buněk - známý jako cesta IL-23R, který souvisí s nemocí.

Studie rovněž poskytla klíč k tomu, aby se zjistilo, proč zvláštní genetický typ, známý jako HLA-B27, má souvislost s Bechtěrevovou nemocí. Vědci vědí už přes 40 let, že tento genetický typ významně zvyšuje riziko rozvoje nemoci, 9 z 10 nemocných Bechtěrevovou chorobou zmíněný gen má. Zatímco ne u každého nositele genu HLA-B27 nemoc propukne, na druhé straně ti, kteří tento gen mají, mají 8× vyšší pravděpodobnost vzniku nemoci, než ti, kteří zmíněný gen nemají. Ač tuto závislost známe, přesto se dosud nepodařilo objasnit mechanismus, kterým zmíněný typ genu onemocnění způsobuje.

Výzkumníci zjistili, že typy genu ERAP9 a HLA-B27 na sebe vzájemně působí a ovlivňují vnímavost k nemoci – je to jeden z prvních případů genové interakce zjištěný u lidí.

U lidí, kteří mají gen HLA-B27, je jejich riziko onemocnění Bechtěrevovou chorobou čtyřnásobně sníženo, pokud mají také dvě kopie ochranného genu ERAP1 a ERAP2.

ERAP1 se účastní štěpení proteinů v těle na menší molekuly, známé jako peptidy. ERAP1 a HLA-B27 na sebe vzájemně působí a výsledně ovlivňují, jak jsou tyto peptidy vnímány imunitním systémem. Toto je základní proces pro vznik imunitní reakce na útočící patogeny, ale když se imunitní reakce odchýlí nesprávným směrem, pak imunitní systém způsobuje záněty a poškozuje vlastní tkáň. Vědci objevili, že některé typy genu ERAP1 chrání proti vypuknutí Bechtěrevovy choroby tím, že snižují množství peptidů dostupných v buňkách pro HLA-B27. Výzkumníci věří, že právě inhibiční účinek ERAP1 může pomoci v léčení nemoci.

Výzkumníci také zkoumali genetickou výbavu těch pacientů s Bechtěrevovou chorobou, kteří nejsou nositeli genu HLA-B27 a našli souvislost s několika oblastmi genů, poprvé byla tato souvislost nalezena u pacientů bez HLA-B27. Tato zjištění naznačila pozoruhodnou podobnost mezi tím, jak se Bechtěrevova choroba vyvíjí u lidí s pozitivním HLA-B27 a u lidí bez HLA-B27.

Profesor Matt Brown z australské University of Queensland říká: „Naše práce prokazuje velkou cenu partnerství mezi genetickým výzkumem a funkčním vyšetřením, aby se objasnila základní biologie, která způsobuje nemoci, jako je například Bechtěrevova choroba, která byla po takovou dlouhou dobu naprostou hádankou.

„V současnosti sice máme pro Bechtěrevovu nemoc k dispozici účinnou léčbu, vedoucí k potlačení zánětu, ale nemáme žádný prostředek, jak zásadně zlepšit její dlouhodobou prognózu, zvláště u chronické bolesti, charakterizované ztrátou pohyblivosti a invaliditou, což je obvyklý důsledek této nemoci. Přísliby, které výsledky výzkumu nabízejí, musí být hodnoceny opatrně, ale v každém případě jsou slibným krokem správným směrem.

Profesor Alan Silman, odborný ředitel Výzkumného centra artritidy ve Spojeném království, který financoval předběžné práce pro genetický výzkum, považuje studii za velmi důležitou, ale zdůrazňuje, že je nyní potřeba v dalším výzkumu ještě pokračovat, dříve než bude možné jejich význam ověřit klinicky. Dále podporujeme intenzivní výzkumné práce, které by měly zjistit, zda tyto nové genetické poznatky mohou poskytnout vhodný rámec pro vývoj nových léčebných metod.

Debbie Cook, ředitelka Národní společnosti pro ankylozující spondylitidu dodává: „Výsledky genetické studie zaměřené na Bechtěrevovu chorobu nás velmi potěšily, protože nám pomohly lépe porozumět příčině onemocnění a věříme, že přispějí i k rozvoji nových léčebných postupů. Naši členové se v minulých 10 letech podíleli na studiích společně s vědci z univerzity z Oxfordu a jsme rádi, že vidíme pokrok, ke kterému došlo. Už se ví dlouho, že je zde genetický element související Bechtěrevovou chorobou a i to, že choroba má tendenci postihovat v rodině více členů. Identifikace 14 genů souvisejících s tímto procesem pomůže v budoucnosti objasnit, proč tomu tak je.

V posledních 10 letech naši členové poskytovali vzorky krve a slin, aby mohla být analyzována jejich DNA. Je dobré vidět, že tato, v pravdě globální spolupráce, prováděná týmy v Austrálii, USA a Velké Británii, byla tak cenná. Těšíme se na další vývoj směřující v budoucnosti k prevenci nebo k vyléčení této úporné a bolestivé choroby, která jen v Británii postihuje kolem 200 000 lidí.

###

Studie byla financována britským Výzkumným centrem pro artritidu, firmou Wellcome Trust a oxfordským Komplexním biomedicínským výzkumným centrem pro ankylozující spondylitidu.

Z anglického originálu přeložil: Ing. Jaromír Fajkus (Fajkus@seznam.cz)