

## Skládanka

Když se Leuwenhoek podíval poprvé do mikroskopu, viděl formy života dříve nepopsané a založil vědecký výzkum na technologii dříve nepředstavitelné.

Uplynula tři století od tohoto počátečního objevu a medicína se změnila z umění založeného převážně na empirii v respektovanou vědu. Pokud je věda motorem, který pohání medicínu, musí klinik zůstat řidičem a znát směr jízdy. Dopad výzkumu na všechny oblasti lékařství je mimořádný. Významnou součástí tohoto proudu je molekulární biologie, která i v našem oboru nabývá charakteru praktického prostředku, např. v diagnostice různých onemocnění. Pokračuje intenzivní výzkum genetického zadání různých komplexních (tj. multigenních) dermatóz.

Na genom jedince je přitom možno pohlížet jako na dynamický systém, jehož základní charakteristika je sice fatálně zadána v okamžiku zplodění, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života na něj může dále působit jak široký repertoár faktorů epigenetických (např. metylace, acetylce), tak faktory genetické (např. somatické mutace), to vše v účinné interakci s měnícími se a předem jen obtížně odhadnutelnými faktory prostředí. Jednou ze základních otázek určujících zdraví člověka během života je tedy nesporně stabilita genomu a schopnost ji udržovat. V průběhu posledních 200 let se změnilo mnoho faktorů, které mohou ovlivnit homeostázu proteinů a rozvoj multigenních nemocí, jako chemikálie v životním prostředí, infekce, stravovací návyky, fyzická zdatnost a mentální stres. Nyní se v souvislosti se stabilitou genomu diskutuje o tzv. molekulárních *chaperonech* (např. proteinech teplotního šoku). Chaperony jsou schopny určitých oprav mutovaných proteinů a mohou

omezit jejich účinky směrem k rozvoji choroby. Množství poškozených proteinů přitom s věkem roste a indukce chaperonů klesá. Ve vyspělých zemích se významně zvýšila pravděpodobnost, že se populace dožije vyššího věku, ve kterém se bude zvyšovat množství poškozených proteinů v důsledku kterékoliv dosud tiché mutace, děděné od předků. Lze si představit, že jsou to právě tyto tiché mutace, které přispívají ke vzniku multifaktoriálních nemocí.

Rozvoj medicíny v posledních dvou stoletích zřejmě potenciálně přispěl ke zvýšenému výskytu těchto chorob právě překročením pufrující kapacity chaperonů. Stejně významná je účinnost tzv. detektorů stability genomu (např. p53), rozličných reparačních mechanismů, apoptotických a jiných regulací.

Na druhé straně moderní medicína a výzkum přináší možnosti dlouhodobé účinné a relativně bezpečné léčby některých multigenních chorob. To se týká i dermatologie. Léky jako *biologika*, cíleně vyvinuté za účelem blokády prozánětlivých dějů, indikované dosud převážně pro léčbu psoriázy, právě v důsledku své obecnější účinnosti rozšiřují své možnosti.

Jedná se např. o efalizumab u těžké formy *atopické dermatitidy*, alefacept, etanercept a efalizumab u *alopecia areata*, efalizumab, etanercept a infliximab u *granuloma anulare*; dále mohou být biologika účinná u *necrobiosis lipoidica diabetorum*, *hidradenitis suppurativa*, *pyoderma gangraenosum*, také u *sarkoidózy* či *vaskulitidy*.

Lze jen doufat, že tyto léky budeme moci v rozšířených indikacích běžně používat.

Vladimír Vašků