

## RELATIVNĚ VYSOKÝ VÝSKYT MUTACÍ G551D A CFTRDEL21KB CFTR GENU V ČESKÉ REPUBLICE U PACIENTŮ S CYSTICKOU FIBROSOU OBJEKTIVNĚ PROKAZUJE, ŽE NAŠE POPULACE JE SLOVANSKÉHO A KELTSKÉHO PŮVODU.

Doc. Dr. Milan Macek, CSc., Dr. Milan Macek ml., Dr. Alice Krebsová, Doc. Dr. V. Vávrová, DrSc.

Centrum pro diagnostiku a léčbu cystické fibrosy, Ústav biologie a lékařské genetiky a 2. dětská klinika, 2. Lékařské fakulty University Karlovy a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06, (Milan.Macek.Jr@LFmotol.cuni.cz)

Cystická fibrosa (CF) je nejčastější dědičná choroba v naší populaci s přibližným výskytem 1 na 3,000 novorozenech dětí. Toto onemocnění je způsobeno mutacemi v *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) genu (Kerem et al. 1990). Do roku 1999 jsme shromáždili reprezentativní soubor 248 pacientů z České republiky (Obr. 1). Z celkového počtu 30 dosud u nás nalezených mutací (zahrnujících celkem 96% všech CF chromosomů) pouze osm mutací: ΔF508 (71%), CFTRdel21kb (4.6%), G551D (3.9%), N1303K (2.7%), G542X (2.1%), 1898+1 G-A (2.0%), 2143delT (1.0%) a R347P (0.7%) se vyskytuje na více než 0.5% všech postižených chromosomů (Macek Jr et al. 1991, Macek Jr et al. 1997).

Nejčastější mutací je mutace ΔF508, která se nachází u všech Evropských populací. Její frekvence je nejvyšší v Dánsku a nejnižší na jihu Evropy (Estivill et al. 1997). Je přes 50 000 let stará a vyskytovala se již u původního obyvatelstva, které v té době řídce osidlovalo náš kontinent (Morrall et al. 1994). Je tak znakem našeho společného, „proto-evropského“, původu a to i přes pozdější jazykovou diferenciaci (Obr. 7).

V České republice je druhou nejčastější mutací *CFTRdel21kb* (Dörk et al. 1999, publikace v přípravě), která se také nachází u dalších slovanských populací (jako např. ve Slovinsku, Slovensku, Polsku, Rusku a na Ukrajině), ve srovnatelných frekvencích (mezi 2-4%). Tato mutace se nachází také v rakouském Štýrsku a v Korutanech (cca 2.5%), tedy v oblastech s původním slovanským obyvatelstvem (Obr. 7). Její frekvence je však malá v Německu, ve Francii, Británii, Turecku a Španělsku a také na Balkáně, což ukazuje na vliv ostatních historických migrací u jižních Slovanů. Sedmá nejčastější mutace *2143delT* je častá v Rusku (4%; Verlingue et al. 1995) a u nás (1%) a proto také potvrzuje náš společný, slovanský původ (Obr. 6).

Třetí nejčastější mutací *CFTR* genu je mutace *G551D* (Cutting et al. 1990, Kerem et al. 1990). Tato mutace se vyskytuje ve srovnatelně vysoké frekvenci ve Velké Británii, Irsku, francouzské Bretani a Rakousku (Estivill et al. 1997) a všech ostatních dosud studovaných evropských zemích je její frekvence zanedbatelná. Častý výskyt mutace *G551D* u postižených v České republice, Velké Británii, Irsku, Bretani a Rakousku je základem naší hypotézy, že tato mutace má původ v keltské populaci, a že se šířila s keltskými migracemi (Macek Jr. et al. 1991, Hamosh et al. 1992). Ve všech těchto oblastech je jasně dokumentován vliv původního keltského obyvatelstva od období rané keltské etnogenese (2 000-1 000 př.n.l.), vytváření keltských národů (600 př.n. l) až po rozvoj a rozšiřování tzv. *Trans-alpinské středo- a západoevropské civilizace* na konci posledního tisíciletí př.n.l. (Dottin 1977, Filip 1977, Powell 1985, Raftery 1978)(Obr. 2).

Keltové jsou indoevropský národ zemědělců z oblastí současné Anatólie, kteří se šířili na západ do Evropy okolo údolí řek Vardaru, Dunaje a Rýna (Filip 1977, Powell 1986). Tito neolitičtí přistěhovalci záhy asimilovali s řídkým osídlením původních evropských paleolitických lovců/sběračů a rybářů, kteří se nepřestěhovali do vhodnějších oblastí s postupným oteplováním na evropském kontinentě (Barraclough 1978). Keltové postupně osídlili střední a západní Evropu, Britské ostrovy, Iberský poloostrov, svými silnými migracemi okolo Labe, Rýna, Sieny a Rhôny okolo 4 000-3 000 př.n.l. Vzájemné vztahy těchto dvou populací jsou dobře dokumentovány od 4. tisíciletí př.n.l. (Barraclough 1978, Filip 1977, Powell 1985). Vlastní keltská etnogenese (2 000 – 1 000 př.n.l.) je úzce spojena se Střední Evropou, tedy s oblastmi Čech, Moravy, jihovýchodního Německa a severními částmi Rakouska. Keltské kmeny Čech a Moravy tak významně přispěly k utváření tzv. *keltského národa* v období Hallstattských (Rakousko) a La Tene (Švýcarsko) kultur v časovém rozpětí prvního millenia př.n.l. Silný kmen *Boiů* se usadil v Čechách (Bohemia – „Boiohemia“) okolo roku 600 př.n.l (Raftery 1978). Tento kmen poté proniknul do severní Itálie a do území okolo řeky Rýn (Obr. 2).

Od 6. století př.n.l se Keltové dále rozšířili ze Střední Evropy na Balkán, do střední Itálie, Francie, na Iberský poloostrov, na Britské ostrovy a do Irska. Od 2. století př.n.l proběhla další keltská imigrace na Britské ostrovy z Francie, severní Itálie a dalších částí západní Evropy. Tyto migrace byly způsobeny rozpínáním Říše Římské a mohutnými invazemi Nordicko-Germánských kmenů do Evropy z oblasti Jutska (současného Dánska). Relativně rozsáhlé vynucené migrace keltských kmenů trvaly až do konce 6. století n.l. (Obr. 2).

V Čechách, na Moravě a v severním Rakousku nebyli Keltové vytlačeni Germánskými a později Slovanskými kmeny. Naopak si zde díky vysokému stupni rozvoje zachovali etnickou identitu až do 2 až 4. století n.l. V Bretani se také keltské osídlení zachovalo až do 6. století n.l. a na Britských ostrovech Keltové odolávali silnému tlaku Římského Impéria a nájezdům germánských kmenů do jihovýchodních oblastí Britských ostrovů.

Část keltských kmenů z jihovýchodní části Britských ostrovů se v důsledku těchto nájezdů přestěhovala zpět do Bretaně (Dottin 1977, Powell 1985) (Obr. 2, 3).

Na základě těchto historicky doložených dat tak naše hypotéza dobře vysvětluje relativně vysokou frekvenci mutace G551D ve České republice, Spojeném Království, Irsku a v Bretani (Obr. 4).

Nízký výskyt mutace G551D v Belgii, Francii, Německu, Holandsku, Švýcarsku může být vysvětlený expansí germánských kmenů, které vytlačily Kelty z těchto území. Na Iberském poloostrově byli Keltové záhy asimilováni původním obyvatelstvem a jejich populačně genetický vliv byl minimální (Bertranpetit et 1991). Silná romanizace zničila keltská osídlení v středozevní části Iberského poloostrova, v severní Itálii a Francii (Powell 1985, Raftery 1978) (Obr 3). Tato fakta vysvětlují nízkou frekvenci této mutace ve Španělsku, Portugalsku, Itálii a Francii. Nižší frekvence této mutace v Dánsku je vysvětlena úzkými obchodními styky Germánů a Keltů (Powell 1985), zatímco její nepřítomnost ve Švédsku je dána geografickou vzdáleností a minimálním vlivem keltských populací. Nízká frekvence této mutace ve východní a jižní Evropě: na Slovensku, ve Slovinsku, Chorvatsku, Maďarsku, Jugoslávii, Polsku, Rumunsku, Makedonii, Rusku, Ukrajině a Bělorusku je dána časným vytlačáním původních keltských populací germánskými kmeny a později i slovanskými a ugrofinskými migracemi.

Celoevropská genetická studie, která studovala frekvenci rekombinací vázaných mikrosatelitových haplotypů u mutace G551D určila *objektivní* stáří této mutace na přibližně 3,250 let a ukázala že mutace G551D má pouze jediný, společný, původ v těchto populacích (Cashman et al. 1995). To potvrzuje náš původní předpoklad, že tato mutace vznikla v období rané keltské etnogenese v rámci tzv. *proto-keltské populace* (Barraclough 1978). Je také zřejmé, že se u mutace G551D nejedná o vliv tzv. náhodného genetického driftu, který je nepravděpodobný v takovém rozsahu a u všech studovaných evropských populací současně.

Podobně mutace *1898+1 G-A* je dalším genetickým znakem keltských populací, tedy rumunských a moravských Valachů, kteří podle některých historických zdrojů jsou „nejbližšími příbuznými“ britských Velšanů, a proto se tato mutace ne náhodou vyskytuje právě v těchto populacích (Obr. 5).

*Předložená populačně-genetická hypotéza je z vědeckého hlediska nejpravděpodobnější. Naše data a jejich srovnání s ostatními evropskými populacemi objektivně prokazují, že naše populace je slovanského a keltského původu.*

#### **Literatura:**

- Barraclough* - The Times atlas of world history, Times Books, London, 1978
- Bertranpetit et Cavalli-Sforza* - A reconstruction of the history of populations of the Iberian Peninsula. Annals of Human Genetics, 55, 51-67, 1991
- Bouzek et al.* Nástin evropského pravěku, Universita Karlova Praha, 1982
- Cashman et al.* - Identical microsatellite haplotype found in cystic fibrosis chromosomes bearing mutation G551D in Irish, English, Scottish, Breton and Czech patients. Human Heredity 45, 6-12, 1995
- Cutting et al.* - A cluster of cystic fibrosis mutations in the first nucleotide-binding fold of the cystic fibrosis conductance regulator protein. Nature, 346, 366-369, 1990
- Dottin* - The world of Celts. Minerva, Genève, 1977
- Estivill et al.* /BIOMED CF Mutation Analysis Consortium/ Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. Human Mutation 10: 135-154, 1997
- Filip* - Celtic civilization and its heritage. Academia, Prague, 1977
- Hamosh et al.* - Cystic fibrosis patients bearing the common G551D and  $\Delta F508$  mutations are clinically indistinguishable from  $\Delta F508$  homozygotes. American Journal of Human Genetics 51, 245-250, 1992
- Kerem et al.* - Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080, 1989
- Macek Jr et al.* - Population study of the *CFTR* gene mutations in Bohemia and Moravia: hypothesis on the historical spread of the G551D and  $\Delta F508$  mutations in Europe. American Journal of Human Genetics, 49, Suppl. A 2703, 1991
- Macek Jr. et al.* - Current possibilities of prenatal and postnatal diagnosis of cystic fibrosis in the Czech and Slovak republics. Česko-Slovenská Pediatrie, 52: 557-564, 1997
- Morral, N. et al.* The origin of the major cystic fibrosis mutation ( $\Delta F508$ ) in European populations. Nature Genetics 7:169-175, 1994
- Powell* - The Celts, Thames and Hudson, London, 1985
- Raftery* - The Celts, Leinster Leader, Kildare Publ., 1978
- Verlingue et al.* Complete screening of mutations in the coding sequence of the *CFTR* gene in a sample of CF patients from Russia: identification of three novel alleles. Hum Mutat 5:205-209, 1995

