

# Faktory vzniku nemocí

## Genetické faktory

# Co je to genetika?

Věda zabývající se dědičností a proměnlivostí organismů

## **klinická genetika**

zabývá se genetikou patologických stavů

diagnostika, genetické poradenství a prevencí genetických nemocí (nejen u pacienta ale celé rodiny)

## **cytogenetika**

studium chromozomů

## **molekulární genetika**

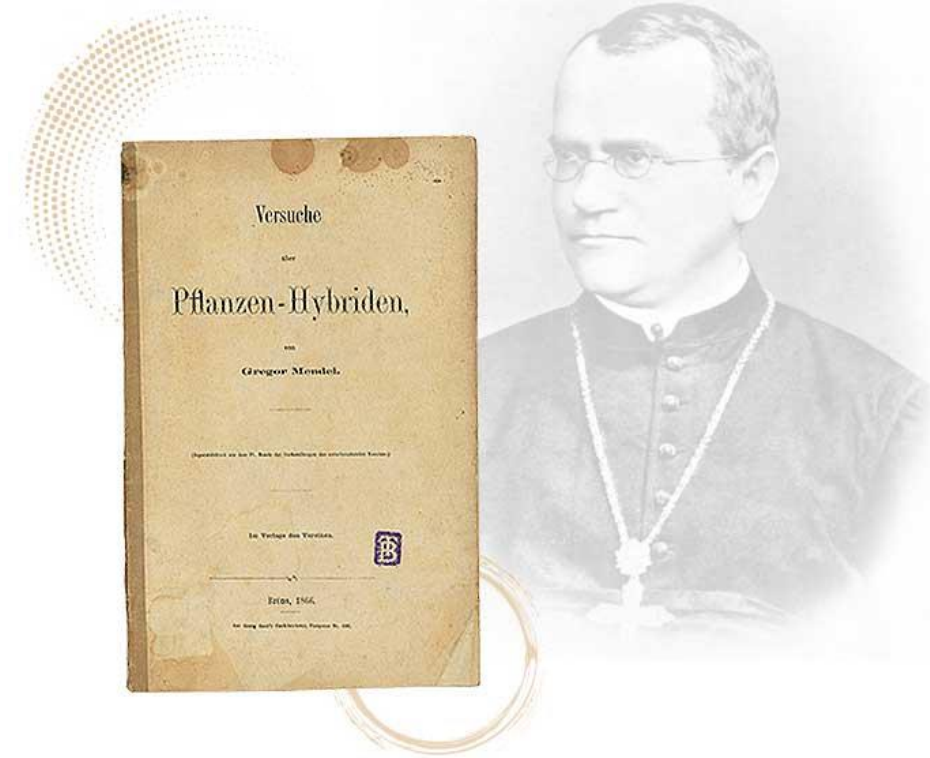
studium struktury a funkce jednotlivých genů

## **populační genetika**

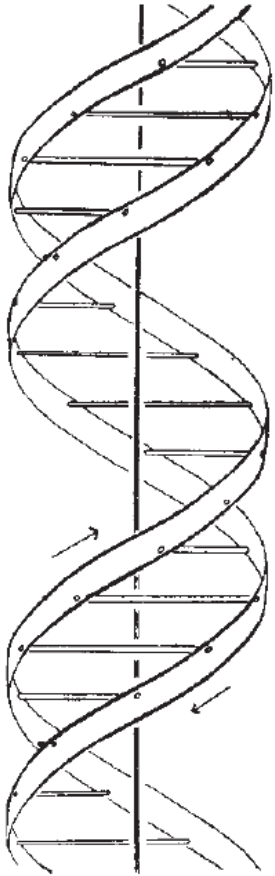
studium proměnlivosti populací

## **komparativní a evoluční genetika**

mezidruhové srovnání a studium evoluce druhů

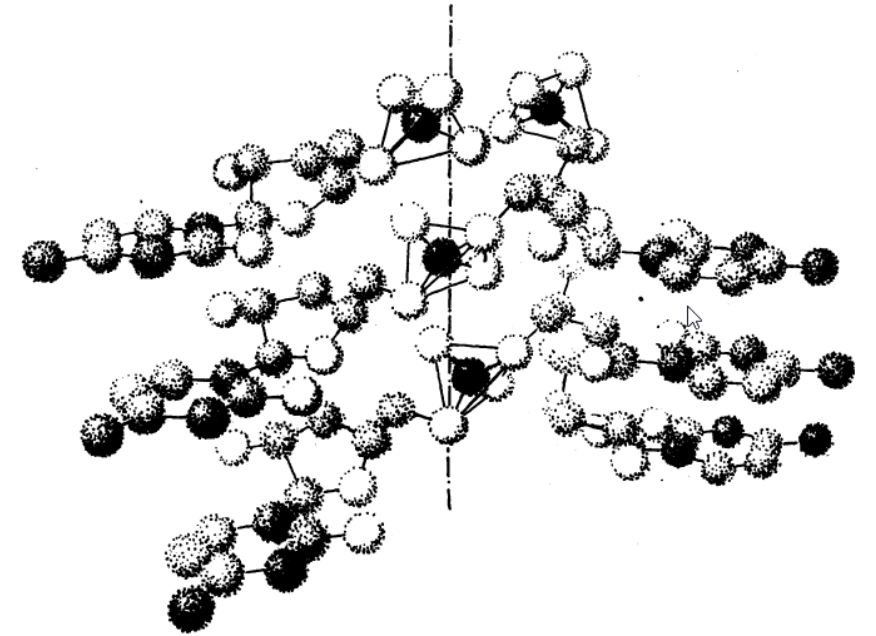
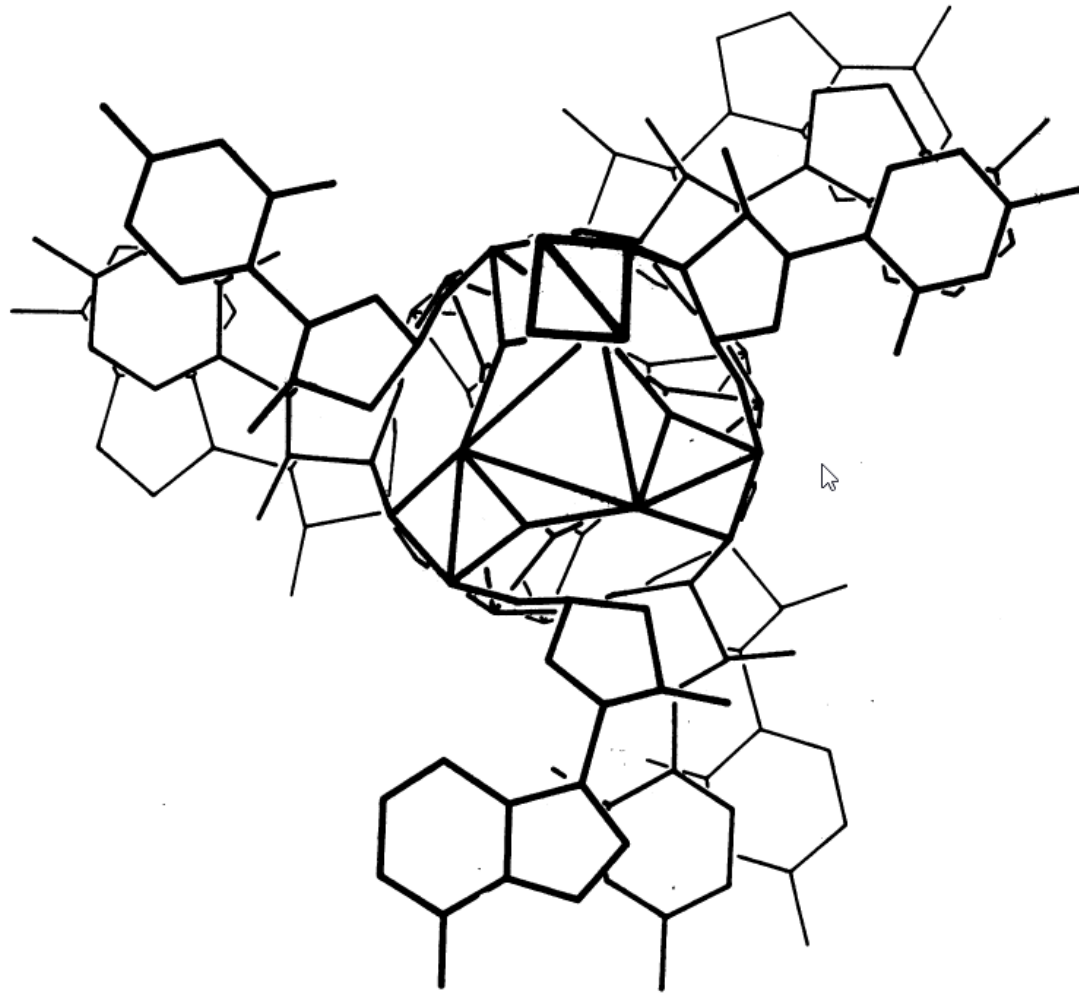


# Podstata dědičnosti



It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

# Závod o popsání struktury DNA



# DNA, RNA, proteiny

- DNA nese potřebnou informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce
- složena z nukleotidů (zbytek kyseliny fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze [A, G, C, T])

DNA kostra – polynukleotidový řetězec

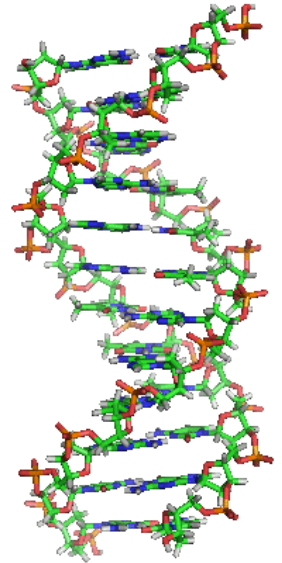
zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou

DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci

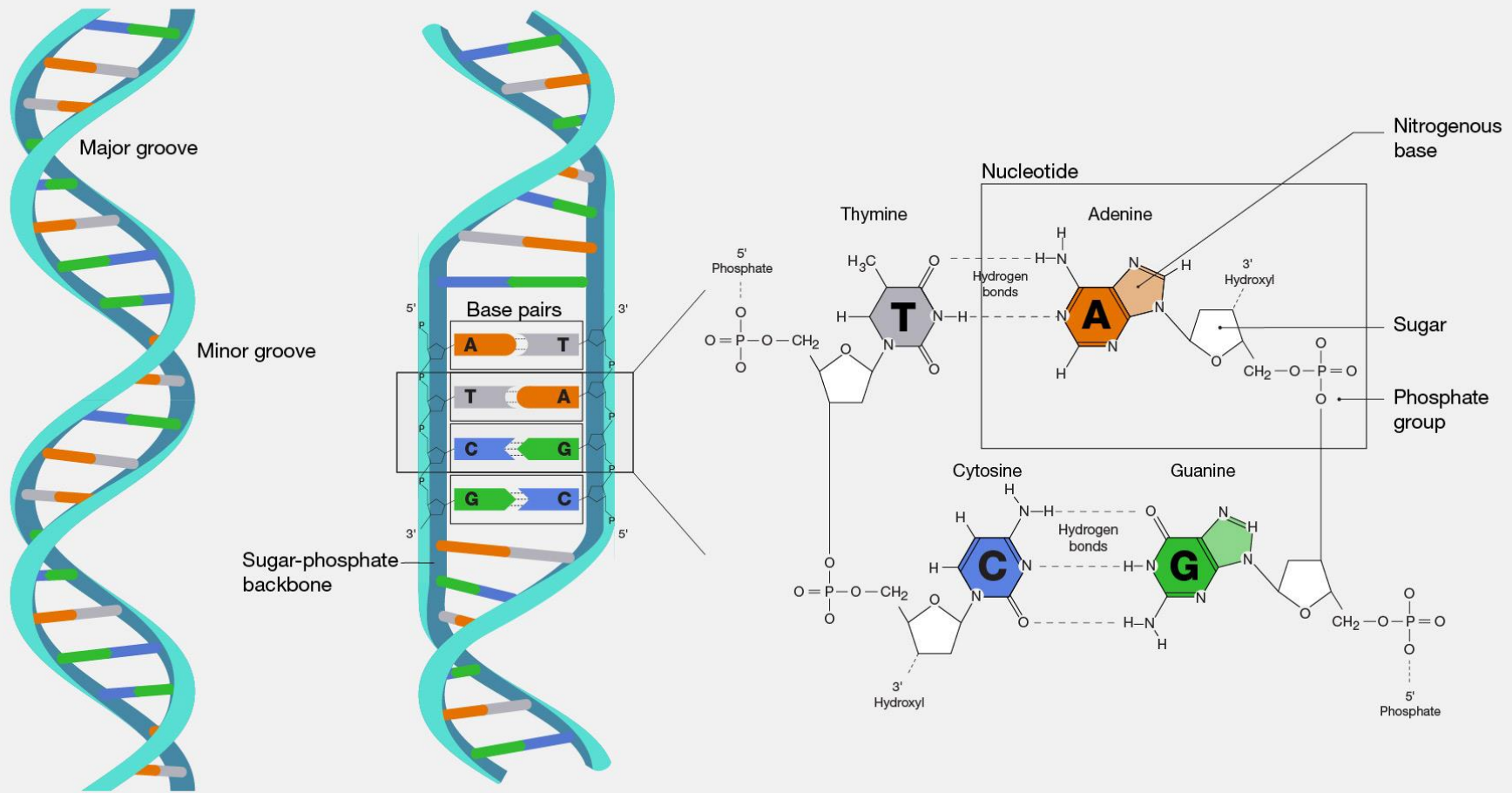
jedno vlákno v 5' → 3' směru, druhé opačně

vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)

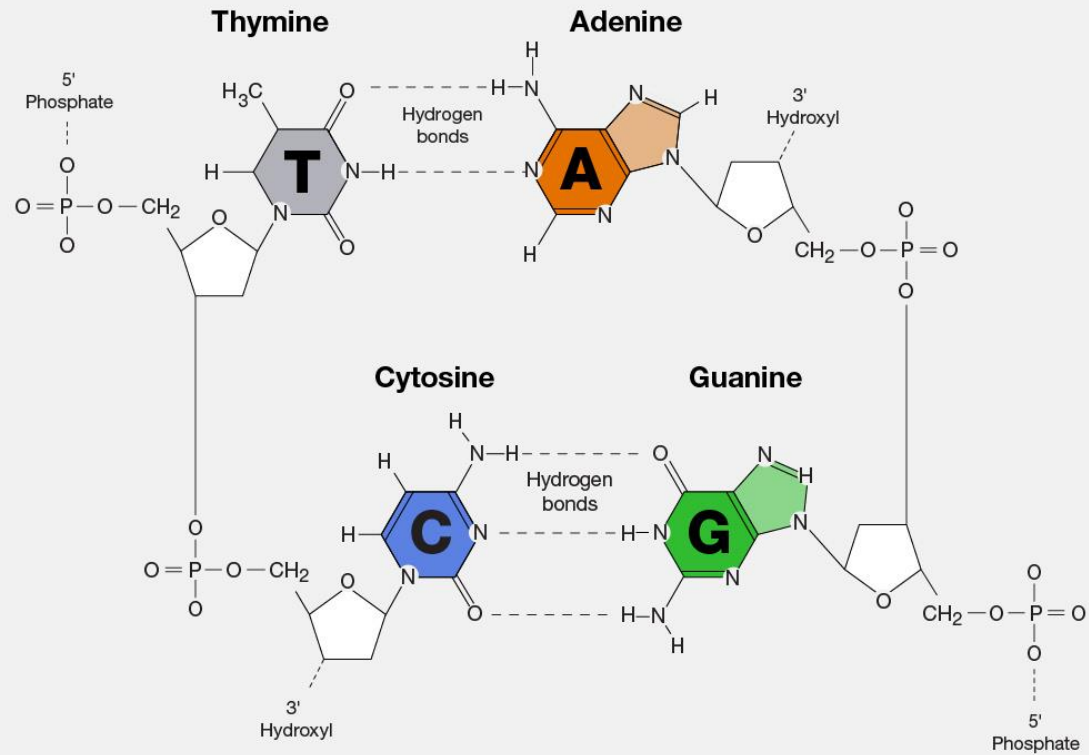
- dvojšroubovice se rozpadá při replikaci a transkripci



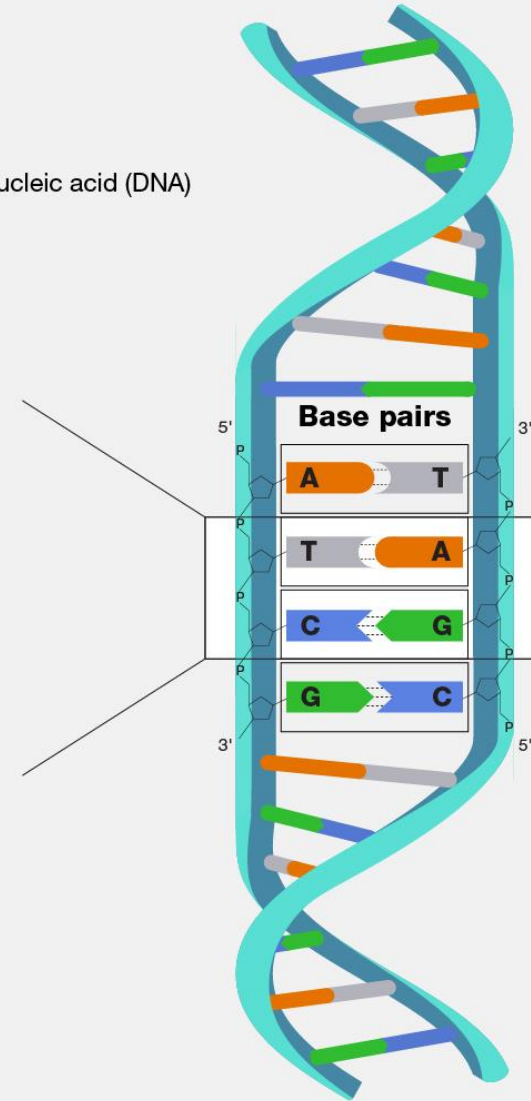
## Deoxyribonucleic acid (DNA)



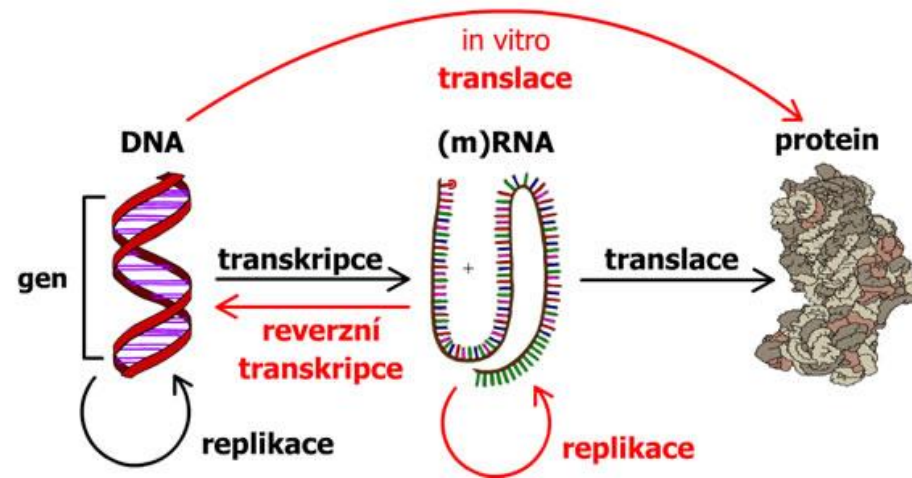
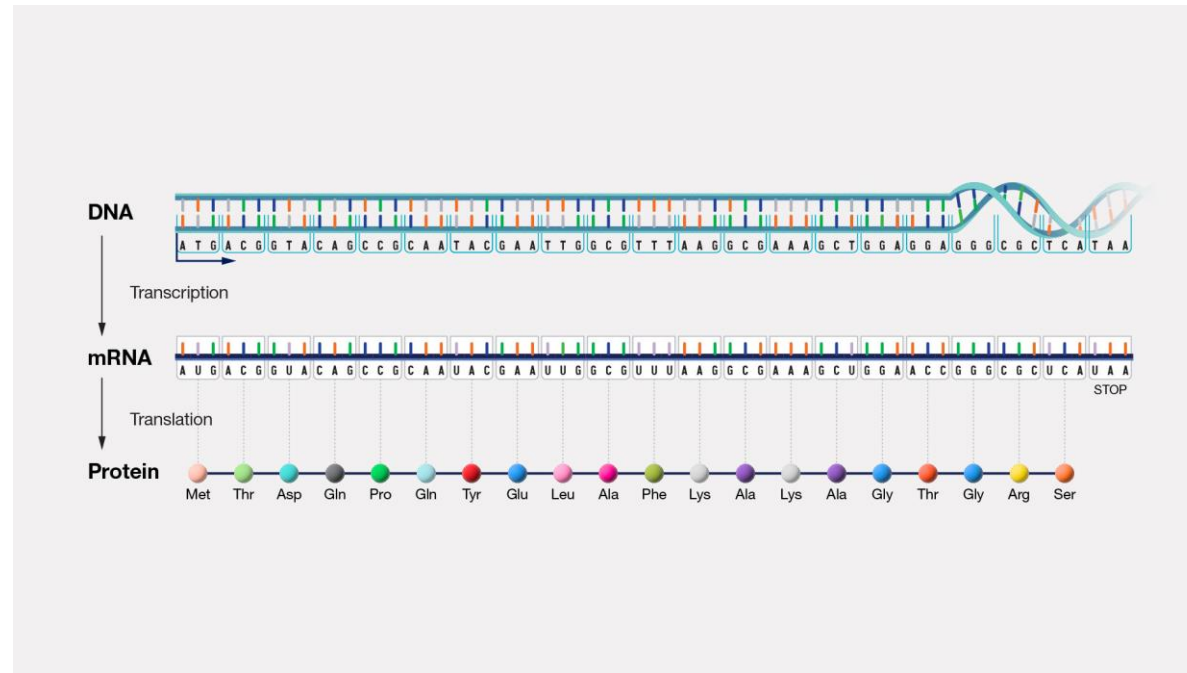
## Base pairs



## Deoxyribonucleic acid (DNA)

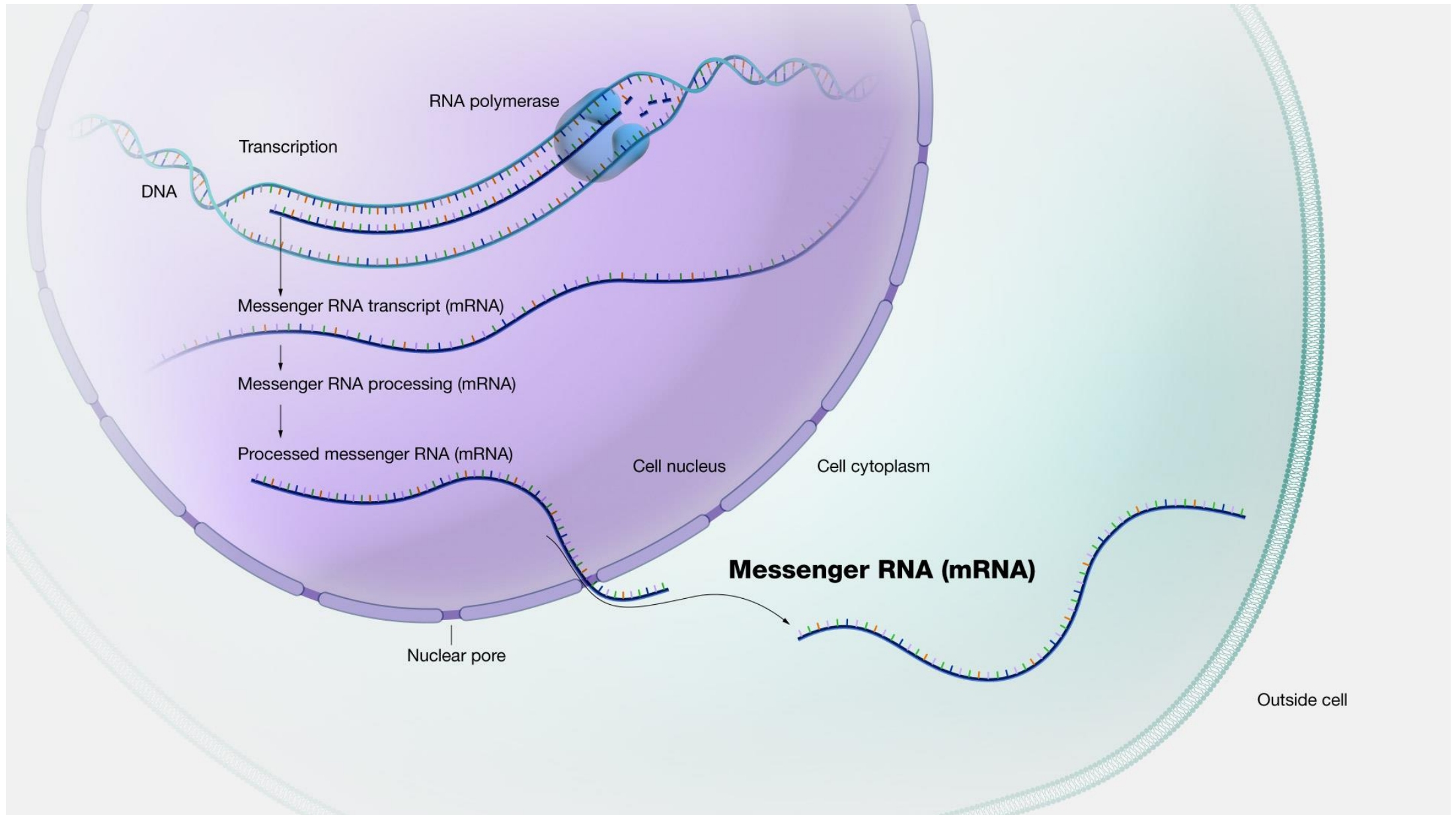


# Centrální molekulárně-biologické dogma: DNA → RNA → protein

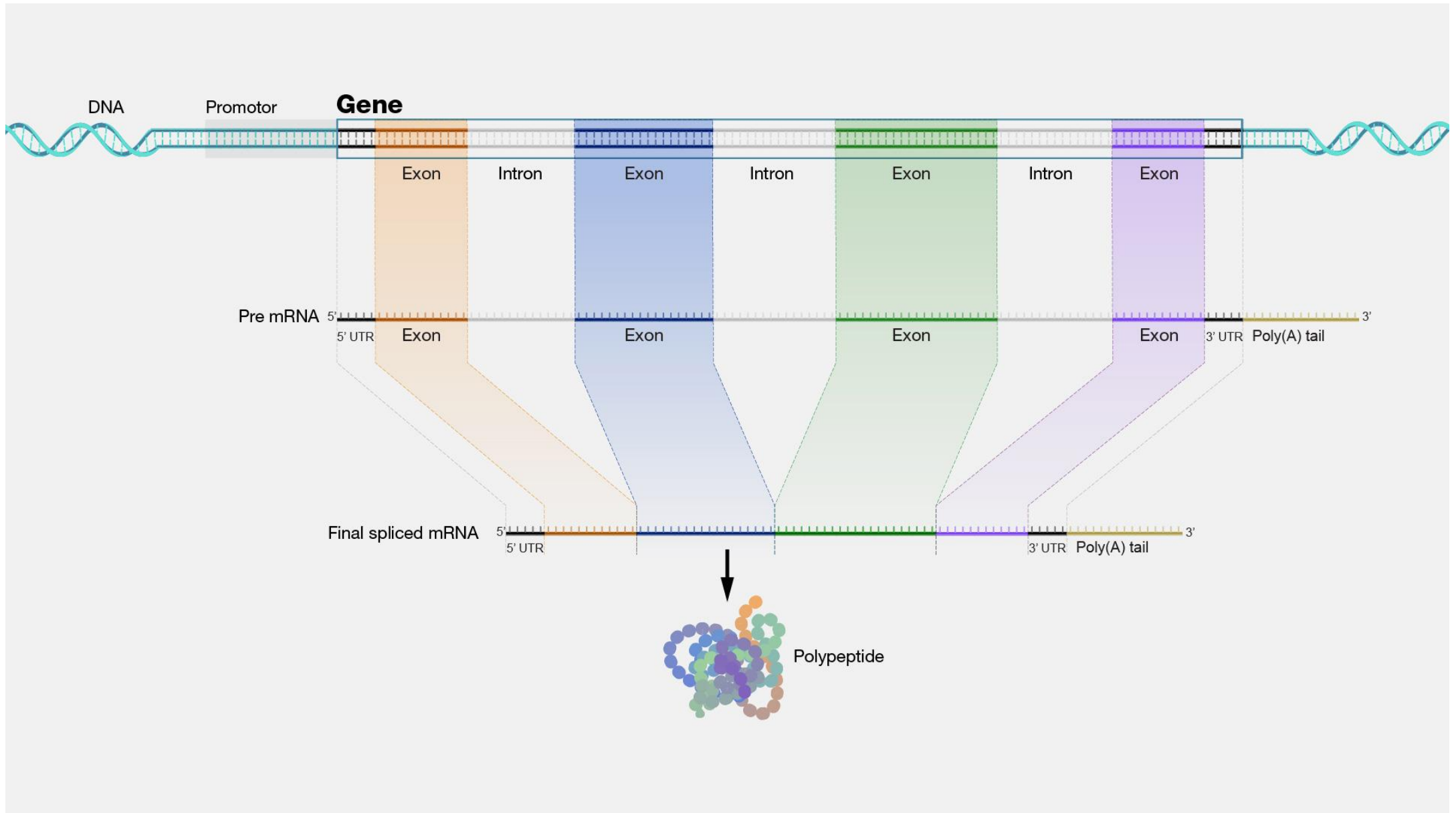




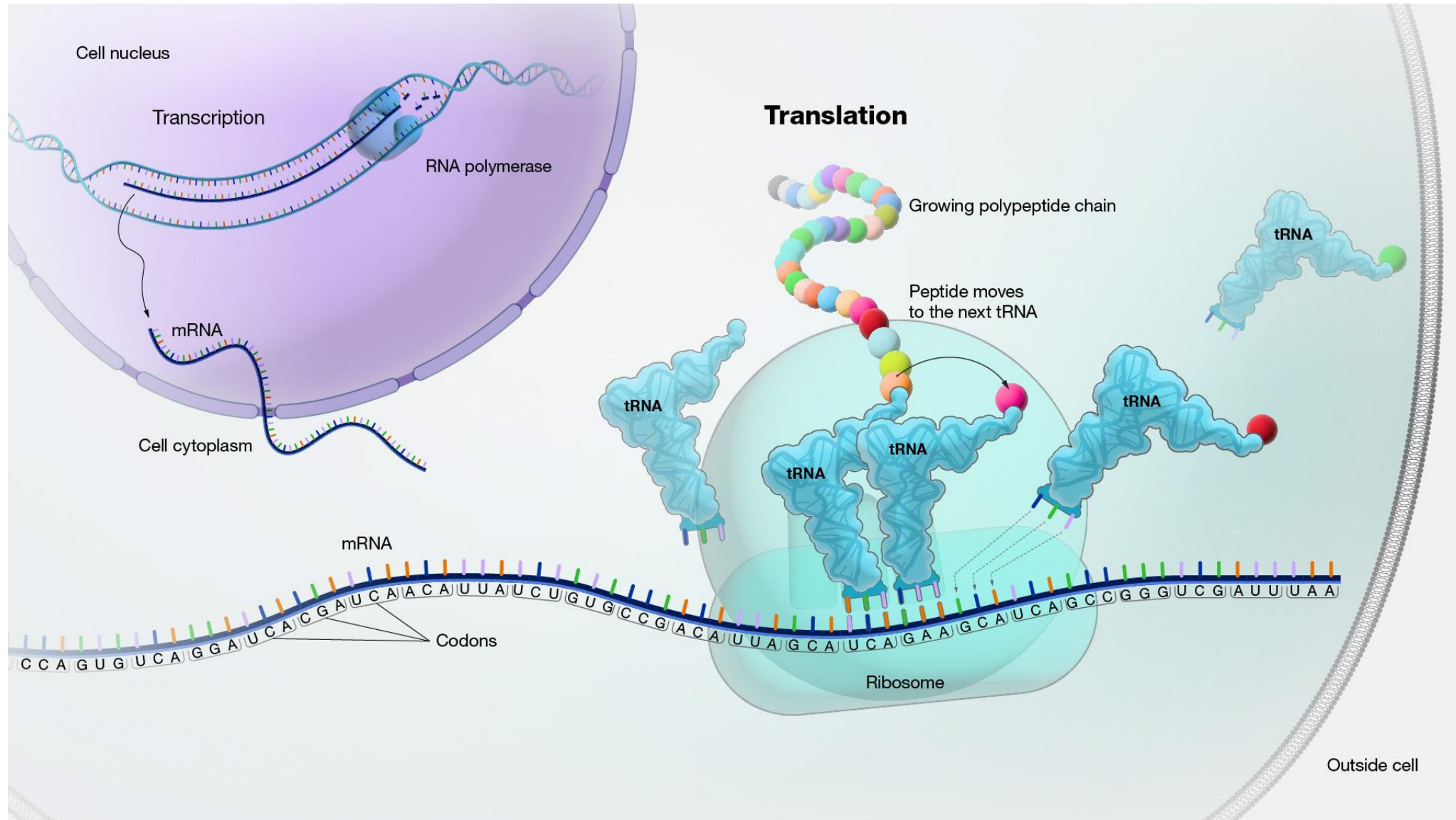
# Transkripcje



# Sestřih

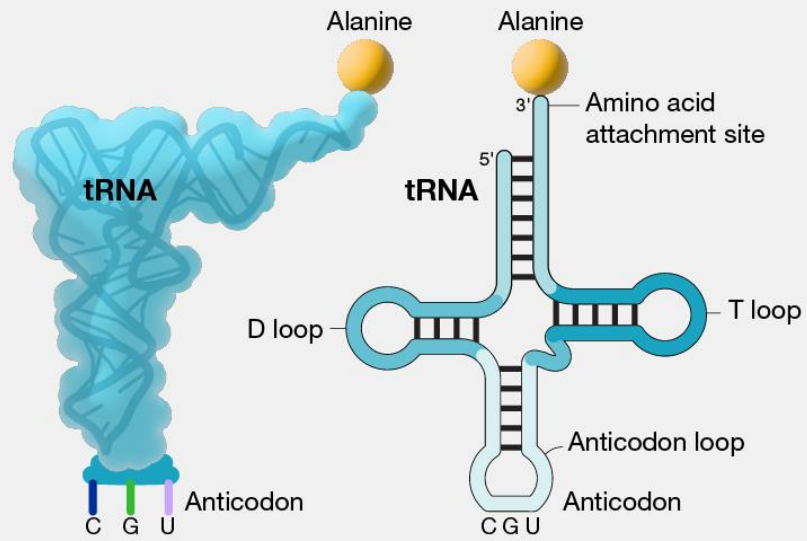


# Translance

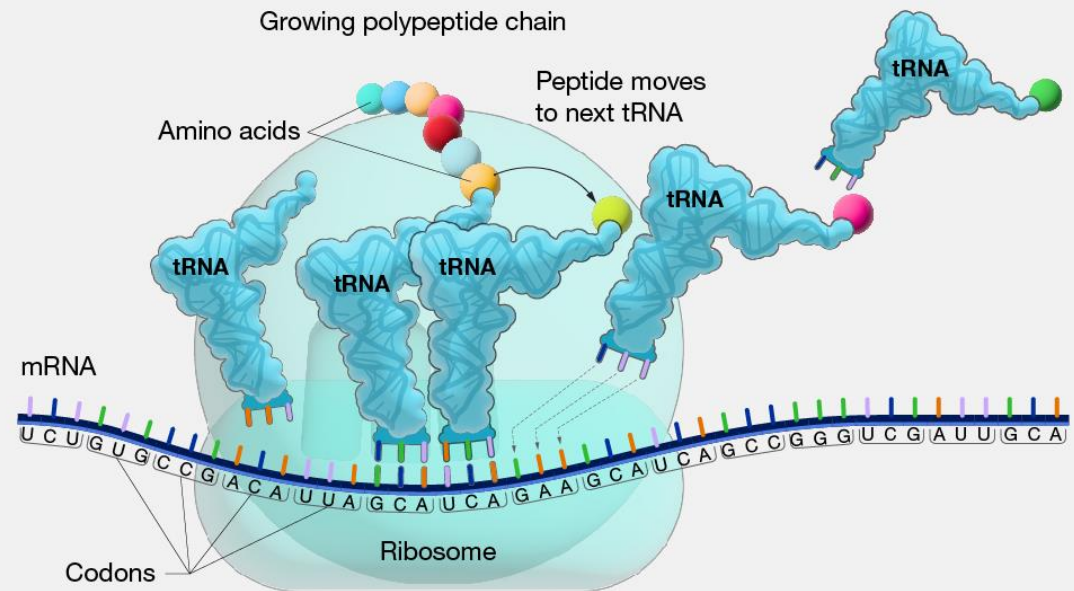


# tRNA

Common ways of depicting transfer RNA (tRNA)

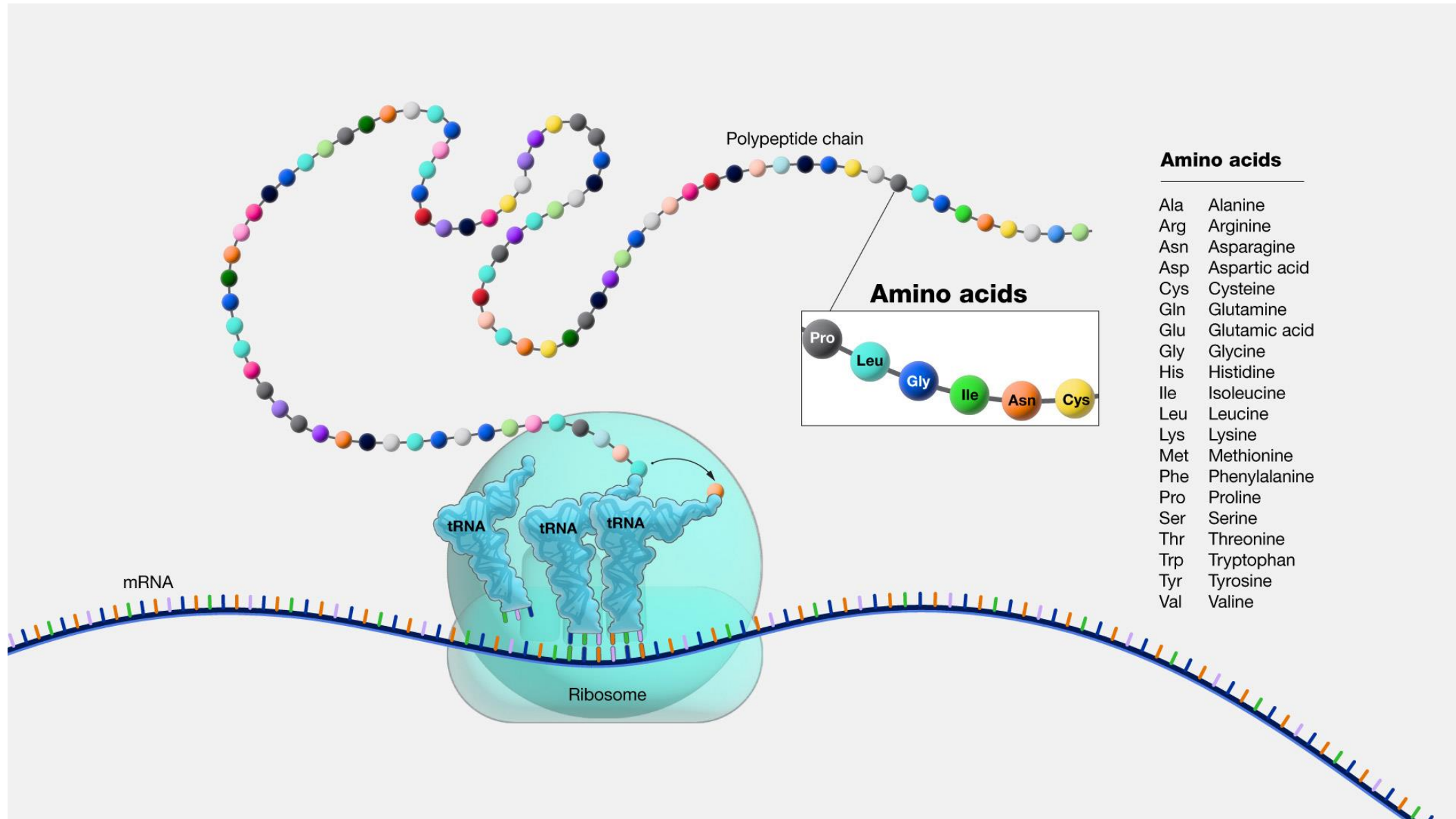


During translation





# Aminokyseliny



## Amino acids

- |     |               |
|-----|---------------|
| Ala | Alanine       |
| Arg | Arginine      |
| Asn | Asparagine    |
| Asp | Aspartic acid |
| Cys | Cysteine      |
| Gln | Glutamine     |
| Glu | Glutamic acid |
| Gly | Glycine       |
| His | Histidine     |
| Ile | Isoleucine    |
| Leu | Leucine       |
| Lys | Lysine        |
| Met | Methionine    |
| Phe | Phenylalanine |
| Pro | Proline       |
| Ser | Serine        |
| Thr | Threonine     |
| Trp | Tryptophan    |
| Tyr | Tyrosine      |
| Val | Valine        |

# Genetický kód

## univerzální

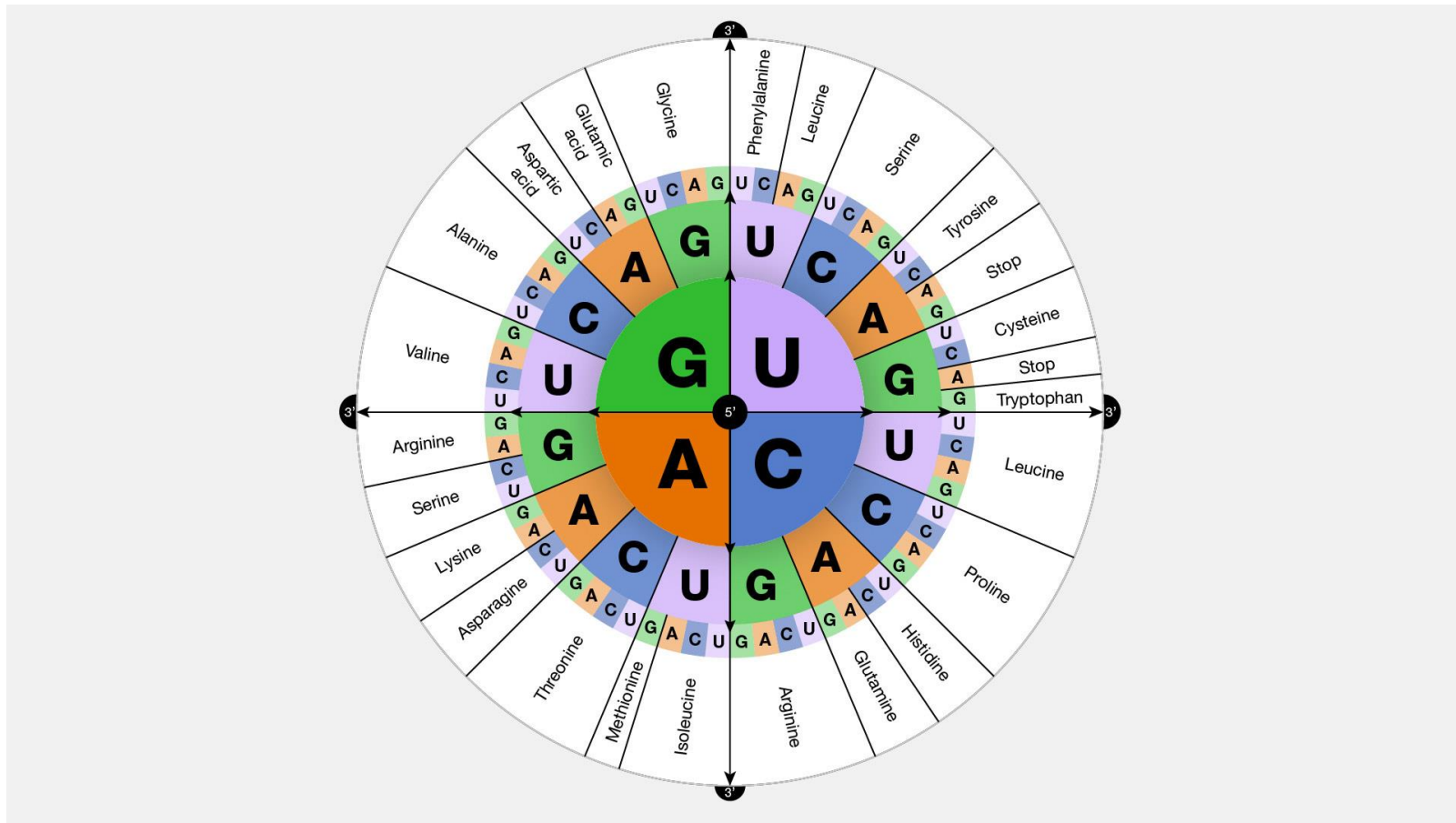
podobný princip u všech živých organismů

## tripleťový

trojkombinace z celkem 4 nukleotidů (A, C, G, U)

## degenerovaný

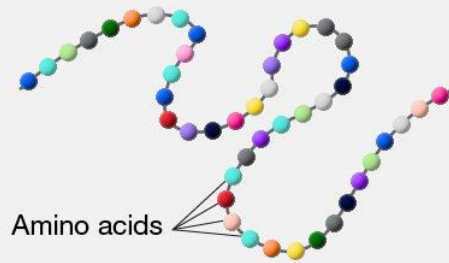
$4^3 = 64$ , ale aminokyselin jen 21



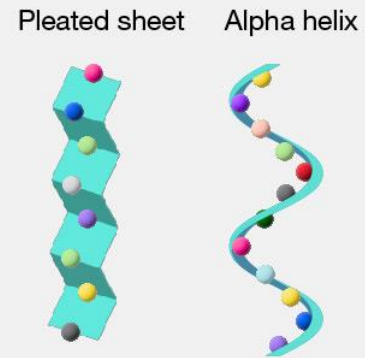
# Proteiny

## Levels of protein organization

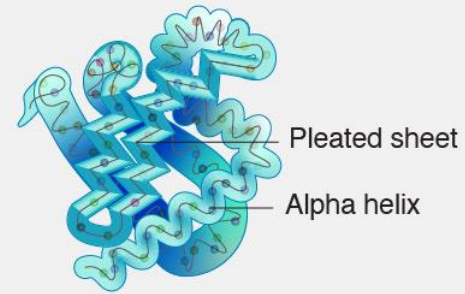
**Primary protein structure** is the sequence of a chain of amino acids.



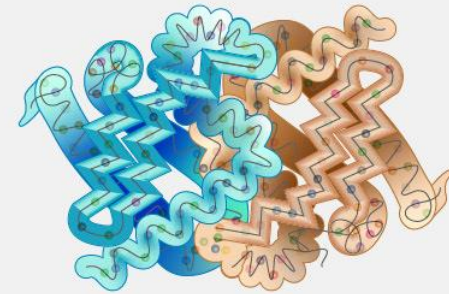
**Secondary protein structure** occurs when the sequence of amino acids folds into a three-dimensional shape.

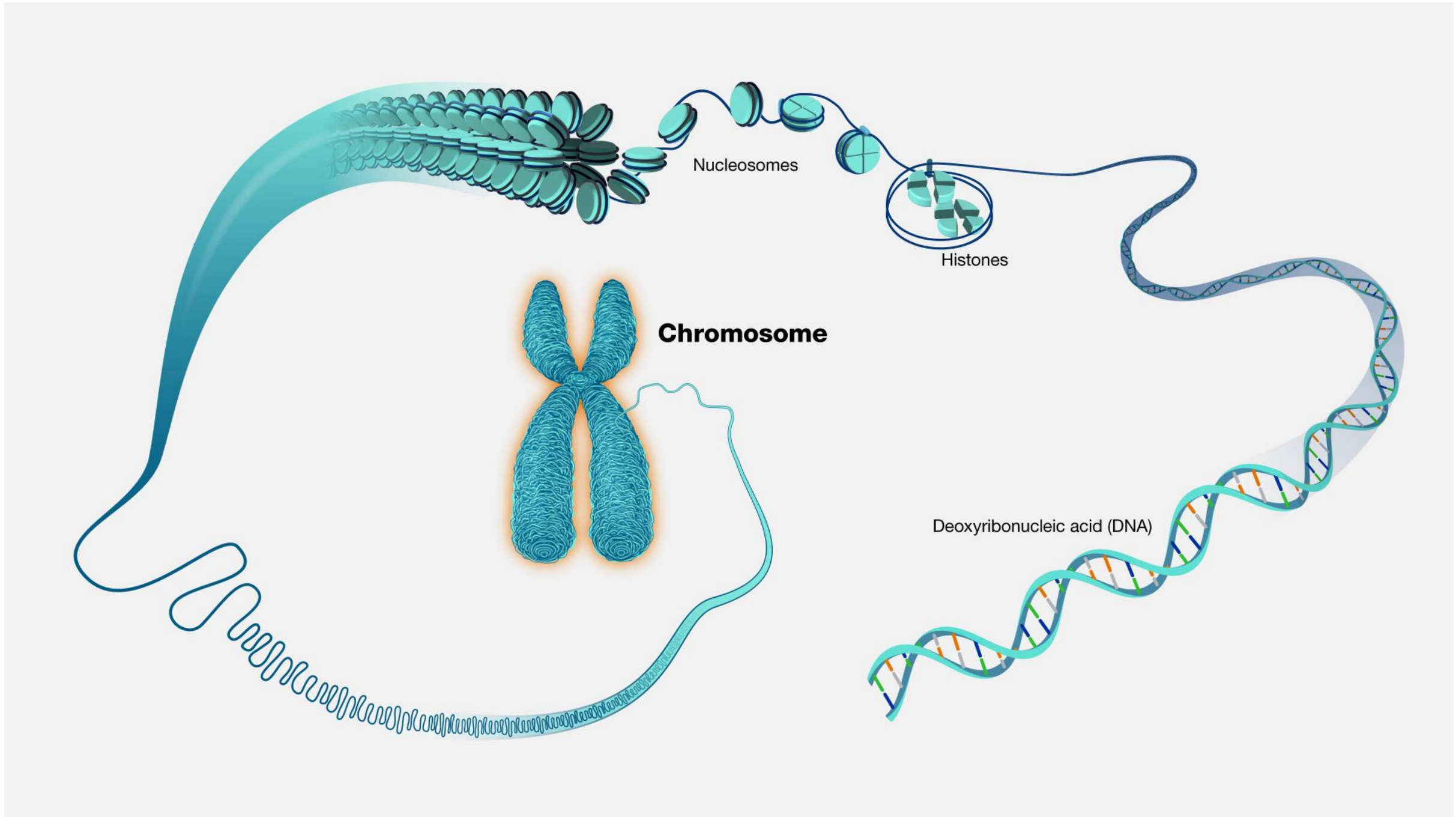


**Tertiary protein structure** occurs when a mature protein folds upon itself.



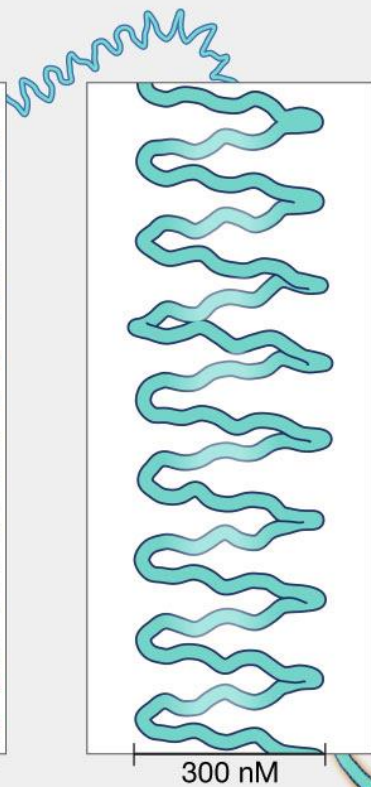
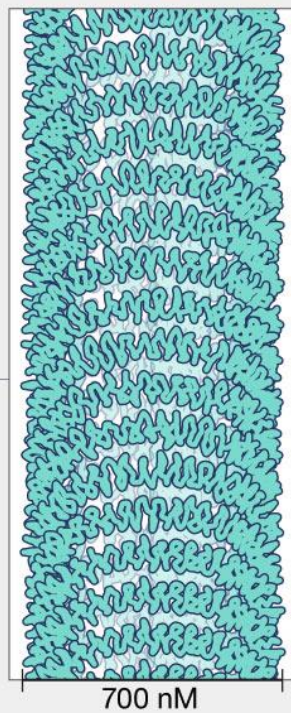
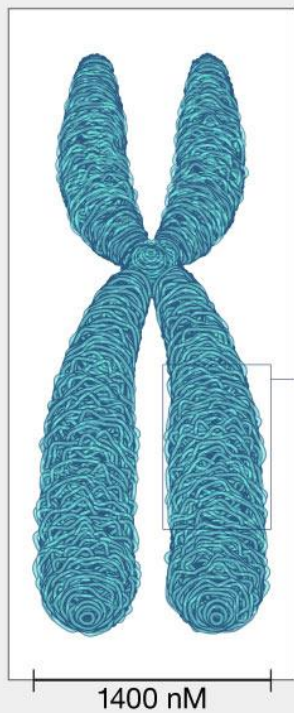
**Quaternary protein structure** is a protein consisting of more than one polypeptide chain.



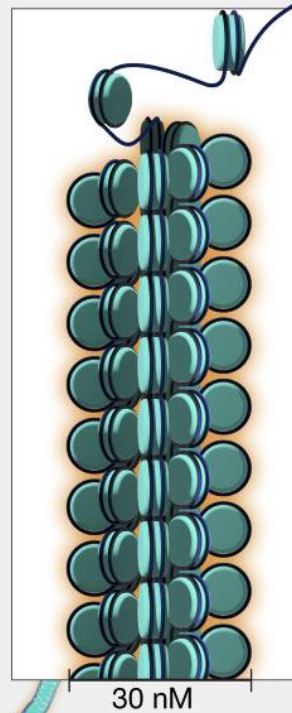




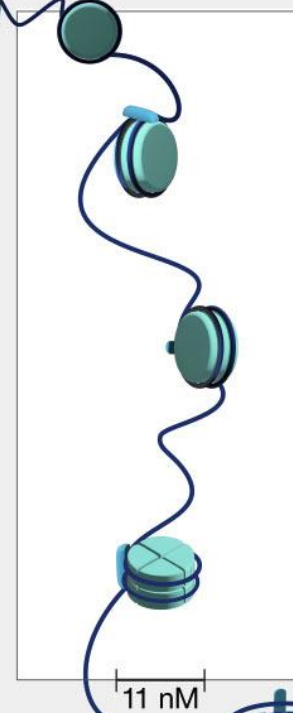
Metaphase chromosome



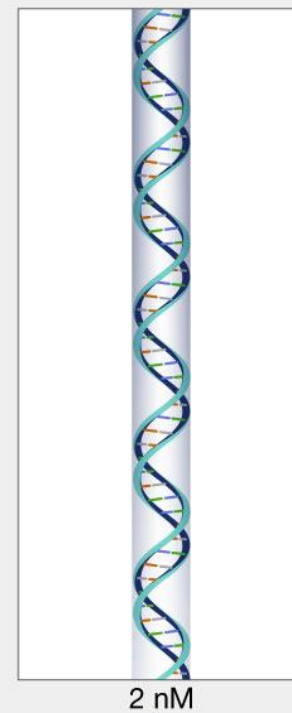
Chromatin fiber



Nucleosomes



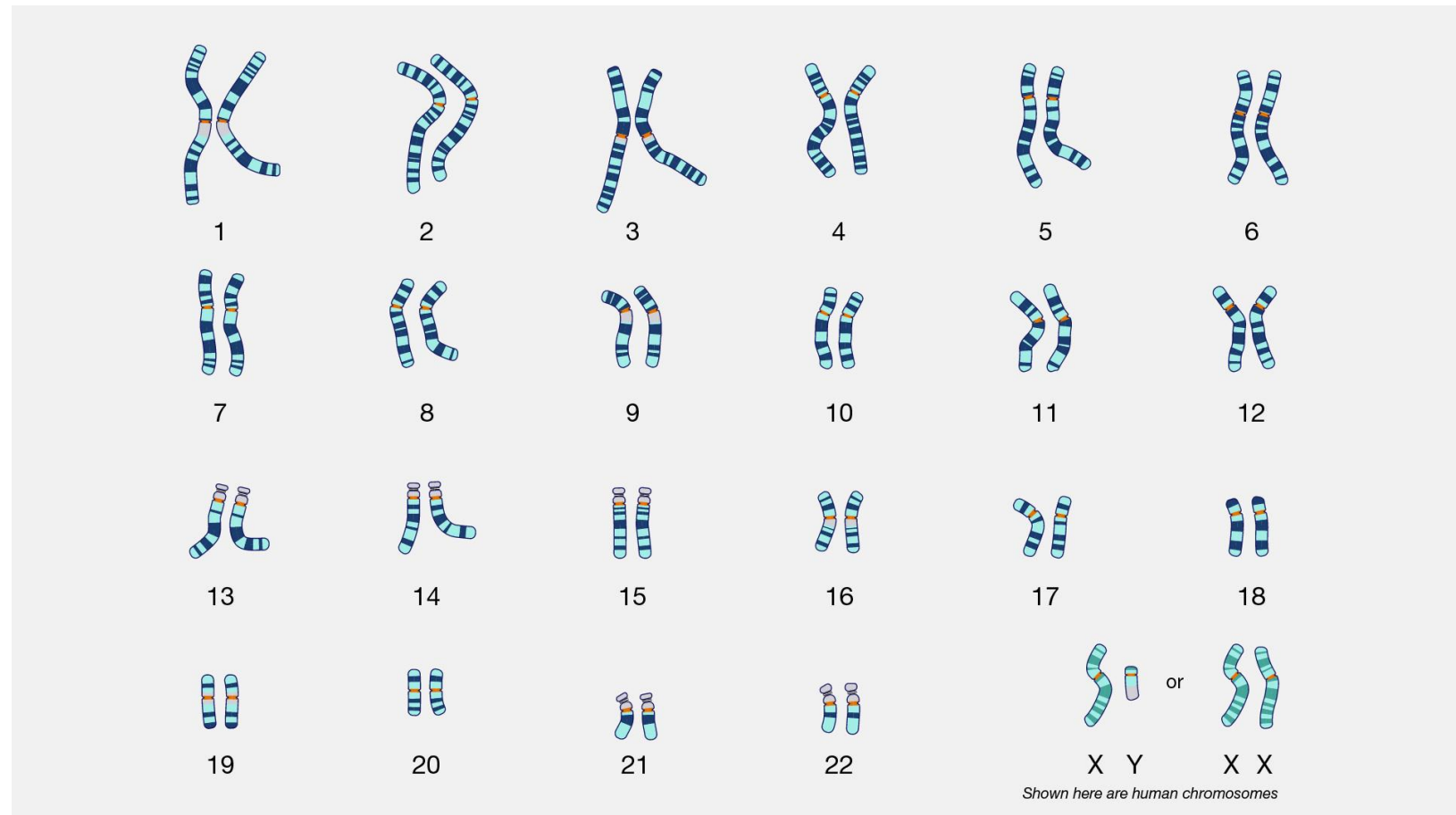
DNA

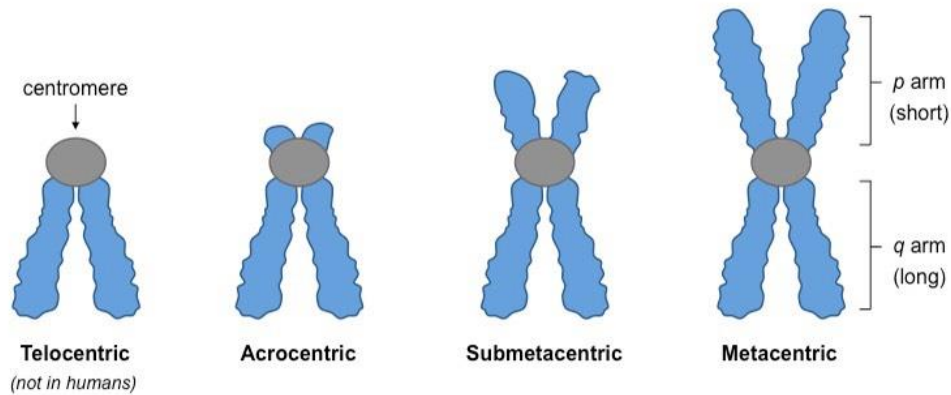
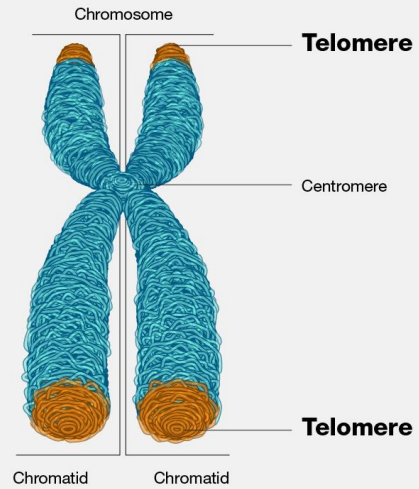


Histones

# Karyotyp

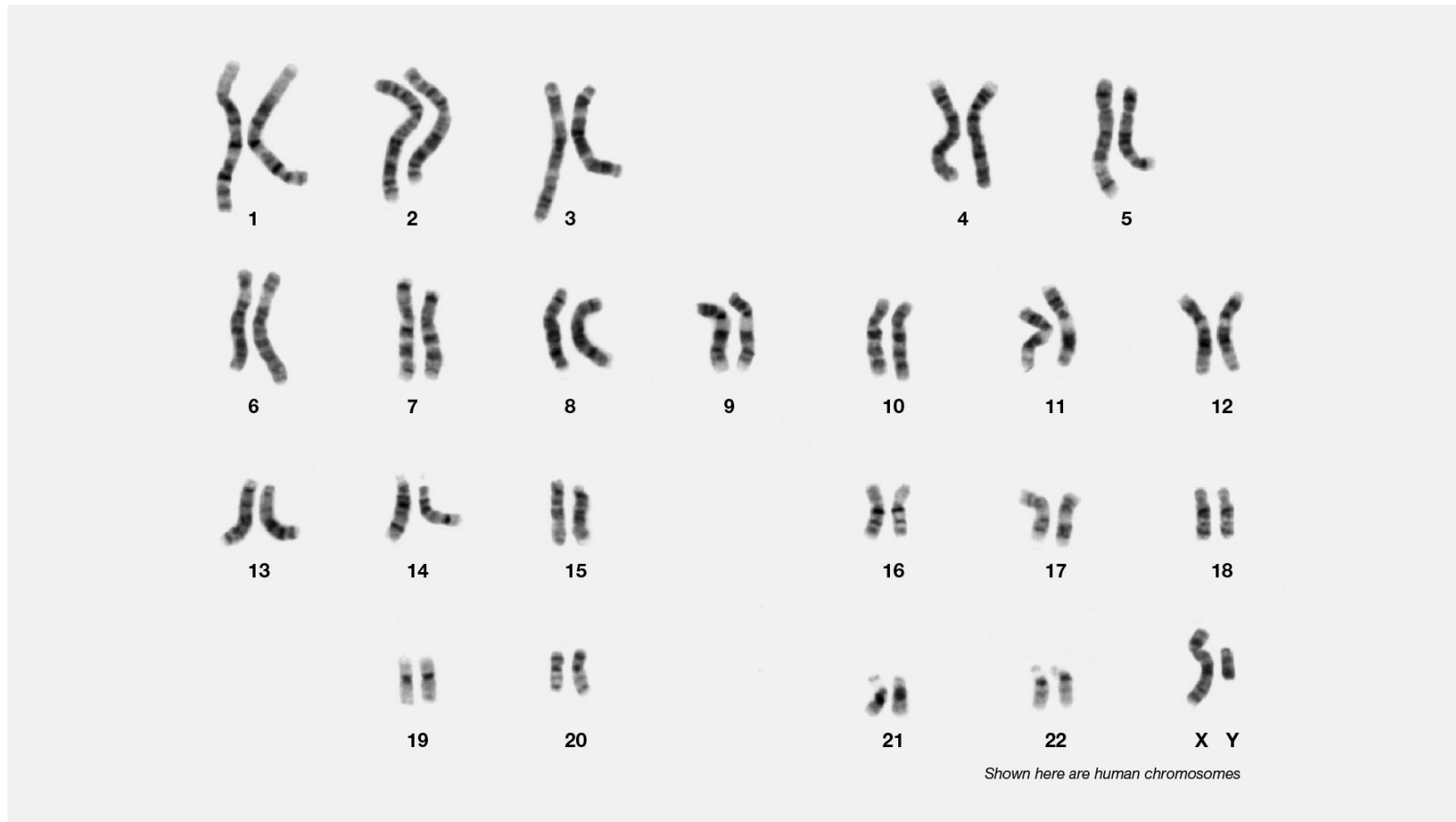
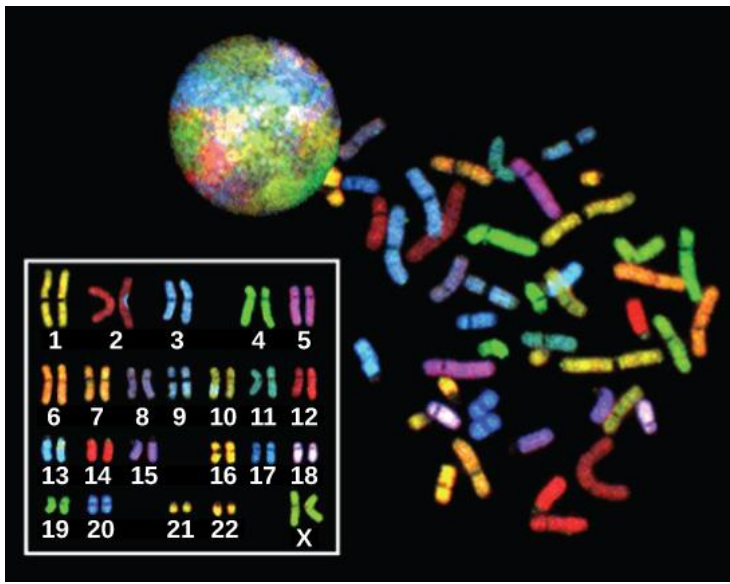
- každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**
  - u člověka mají somatické **diploidní** b. 46 chromozomů
    - 22 párů homologních autozomů
    - 1 pár gonozomů (44XX nebo 44XY)
  - gamety (vajíčko, spermie) 23 – **haploidní**
  - standardní klasifikace číslováním podle velikosti (22 je ale větší než 21)

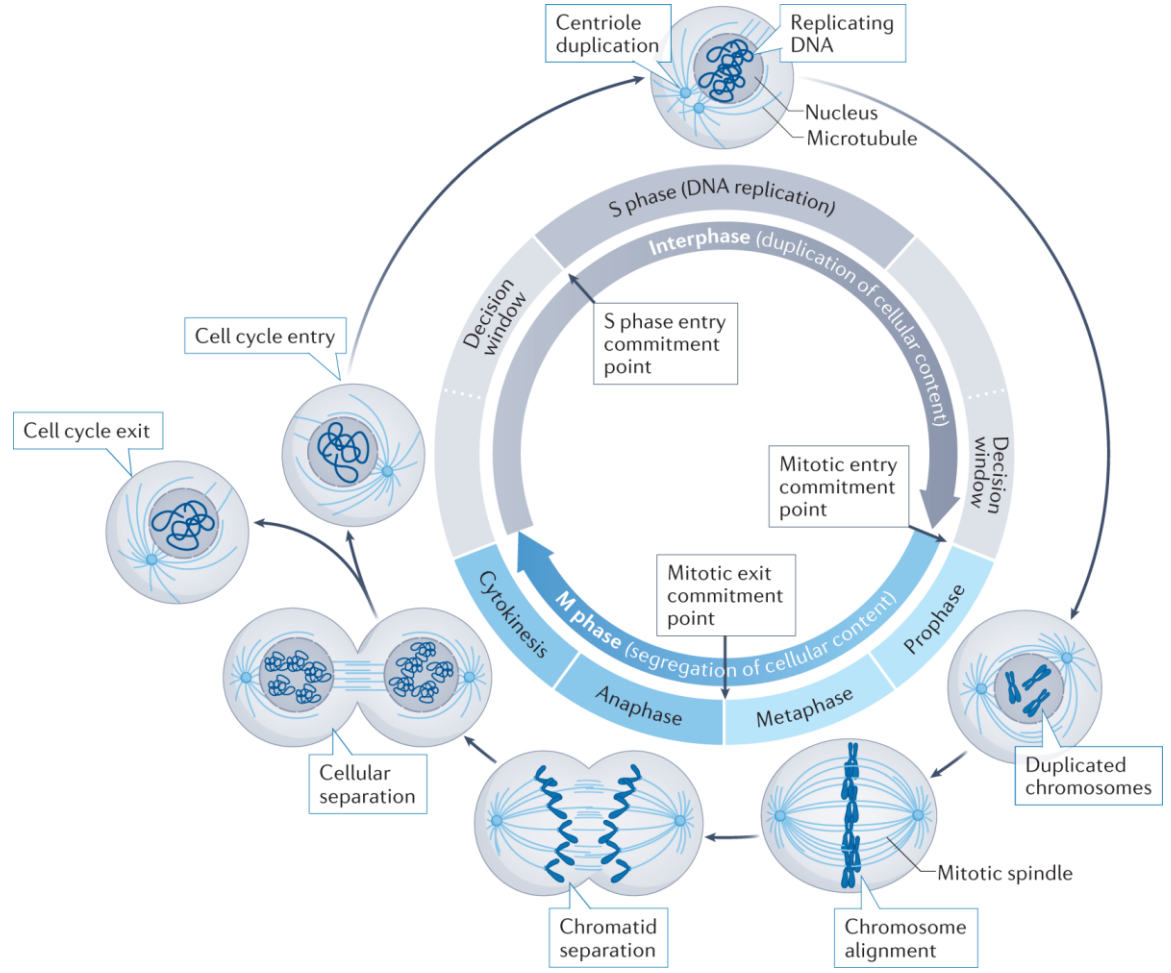




group

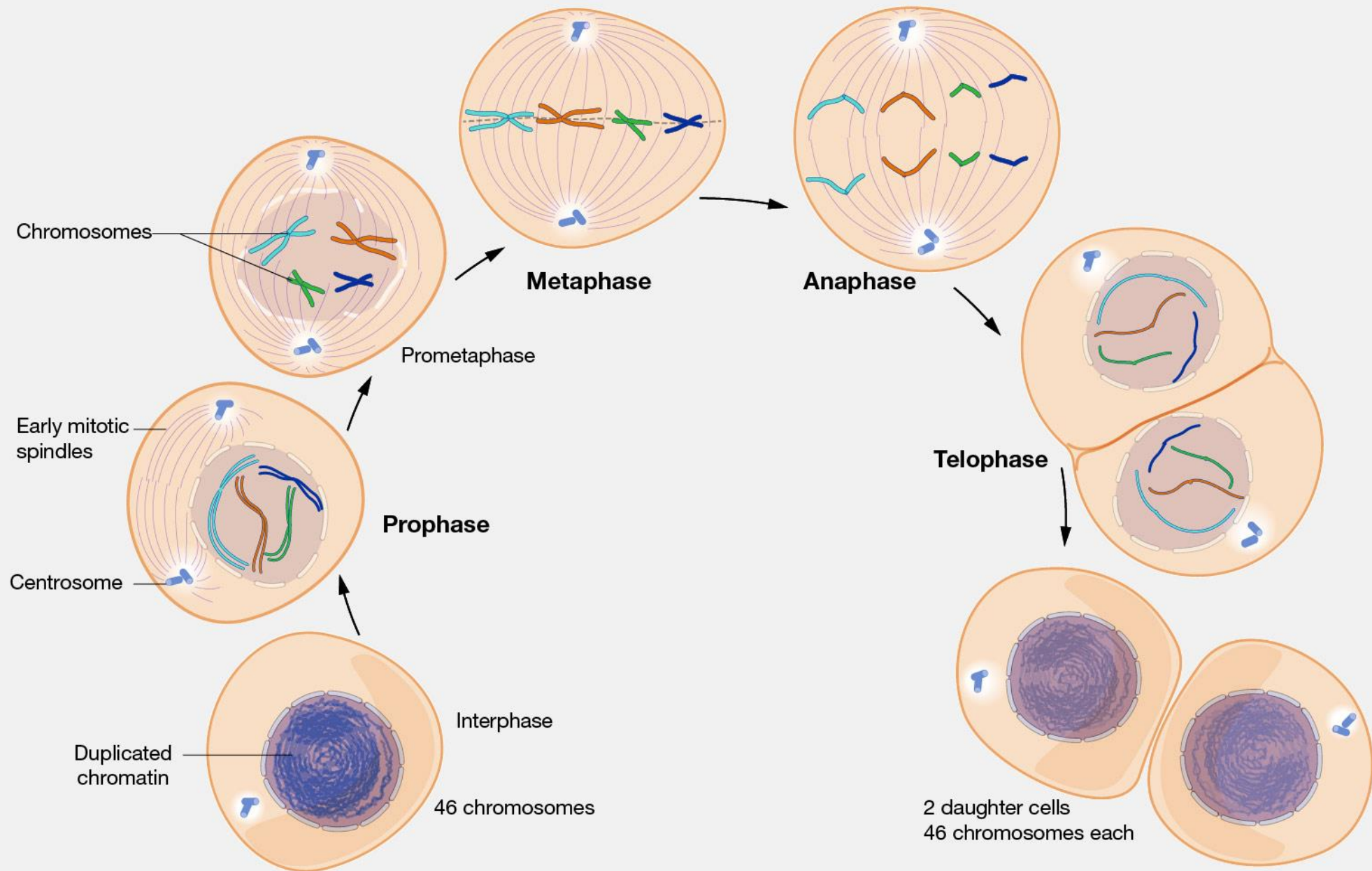
| Group   | Subgroup or subclass | Size             | Relative position of centromere |
|---------|----------------------|------------------|---------------------------------|
| group A | 1-3                  | large            | metacentric                     |
| group B | 4-5                  | large            | submetacentric                  |
| group C | 6-12, X              | medium           | submetacentric                  |
| group D | 13-15                | medium           | acrocentric                     |
| group E | 16-18                | relatively short | submetacentric                  |
| group F | 19-20                | short            | metacentric or submetacentric   |
| group G | 21-22, Y             | short            | acrocentric                     |



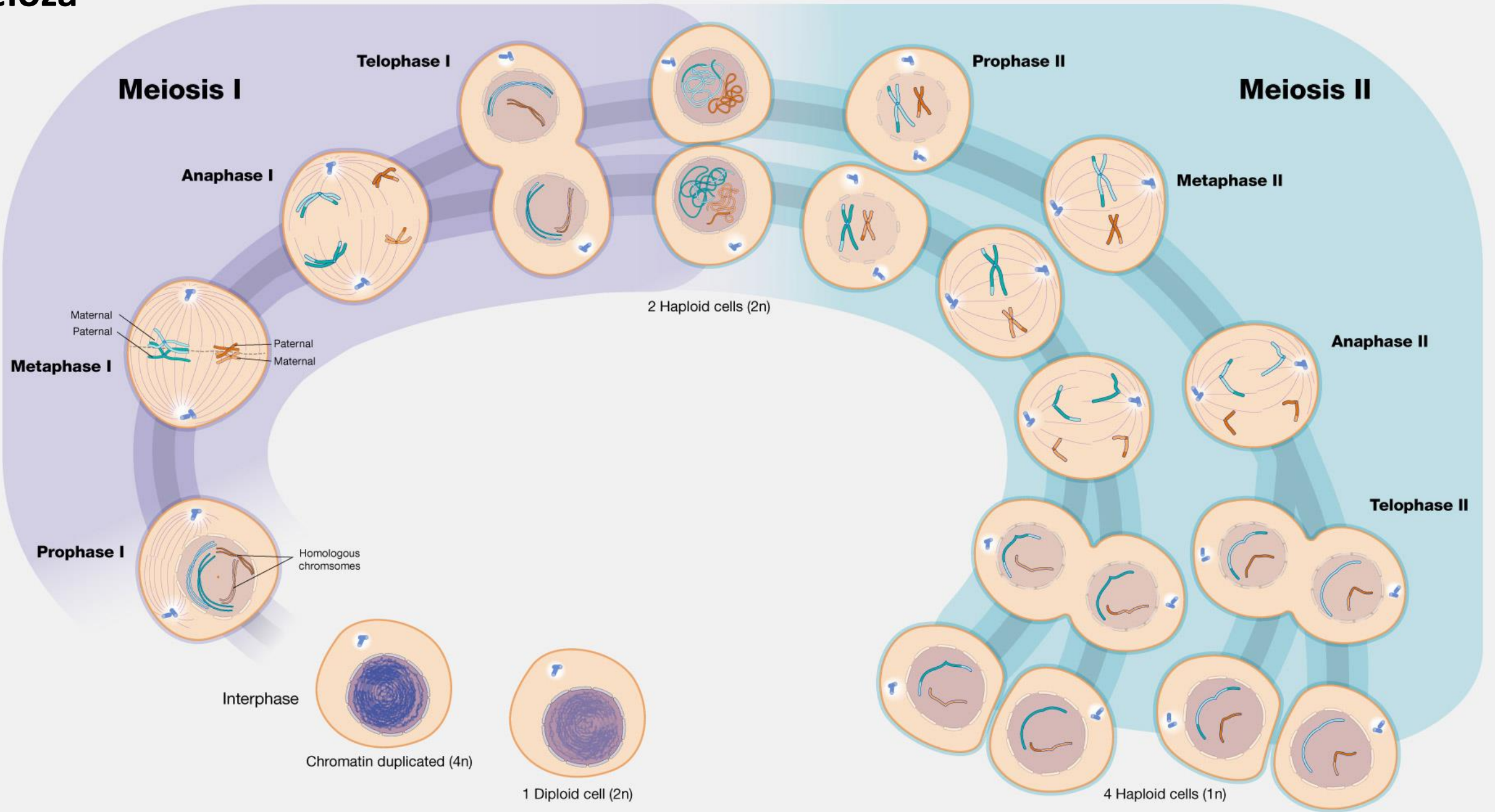




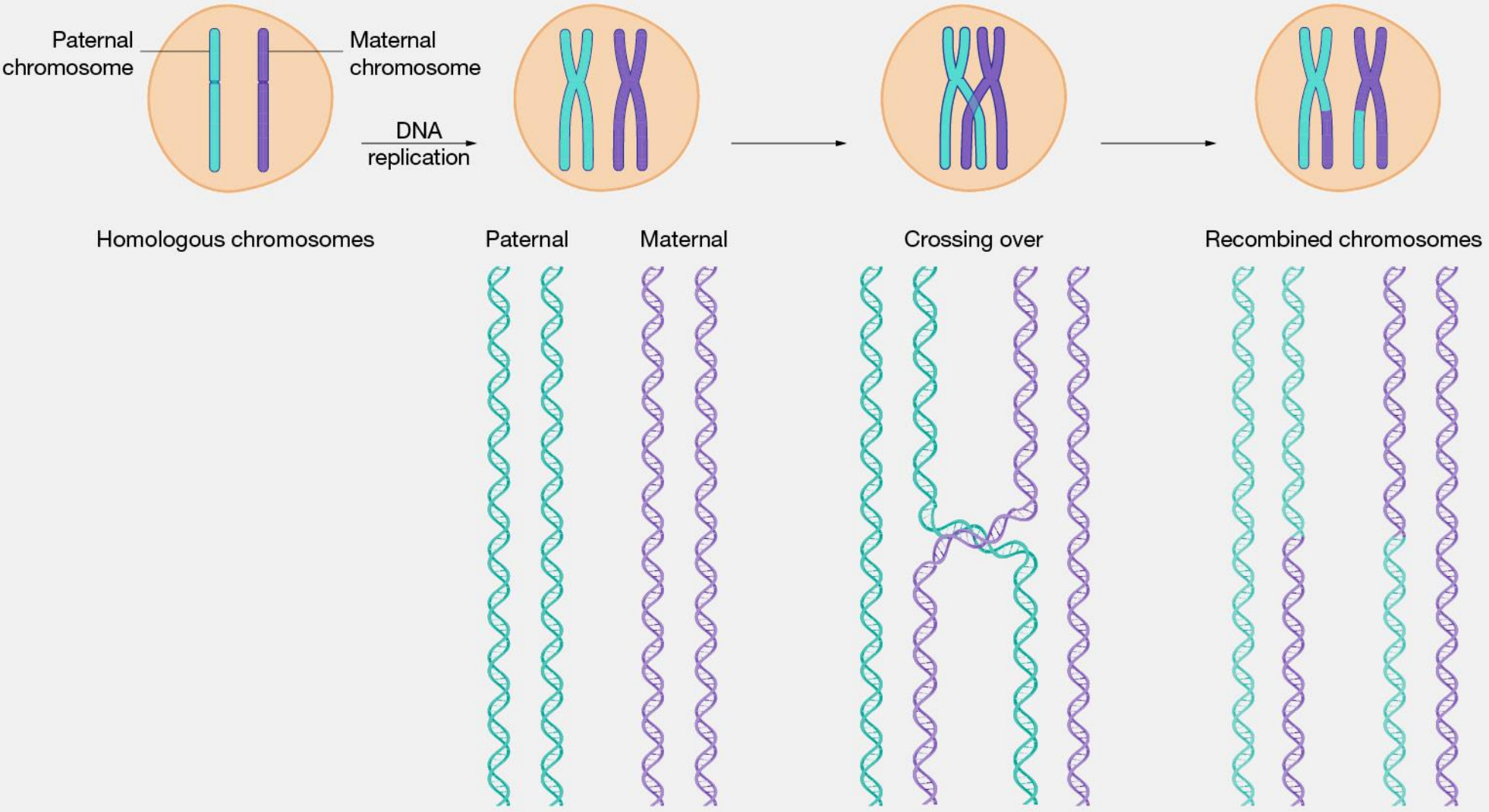
# Mitóza



# Meiόza



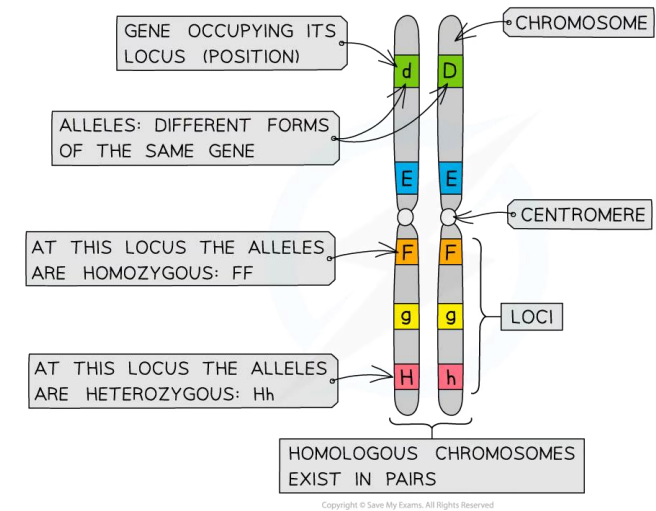
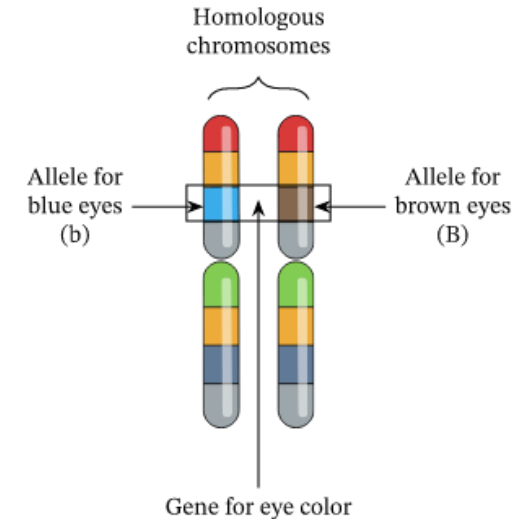
# Crossing-over

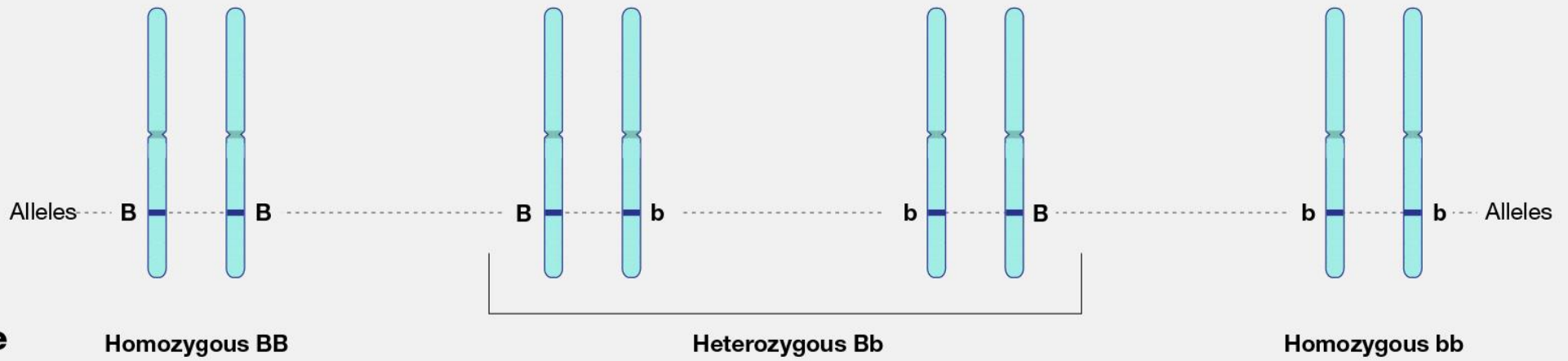




# Základní pojmy

- **gen** – základní jednotka dědičnosti
  - **genové rodiny**
    - sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce
      - např. geny pro hemoglobiny, imunoglobuliny, některé enzymy, ...
- **lokus** – konkrétní umístění genu (např. 12q21.5)
- **alela** – konkrétní varianta genu
  - v populaci se pro naprostou většinu genů vyskytuje vícero variant (= alel), které mohou být různě časté = **genetický polymorfismus**
- **genotyp** – kombinace alel v určitém lokusu na paternálním a maternálním chromozomu diploidního genomu
- **fenotyp** – vnější projev (vyjádření) genotypu
- **penetrance** – pravděpodobnost, s jakou se varianta genu projeví ve fenotypu
- **expresivita** – míra vyjádření daného genotypu ve fenotypu.



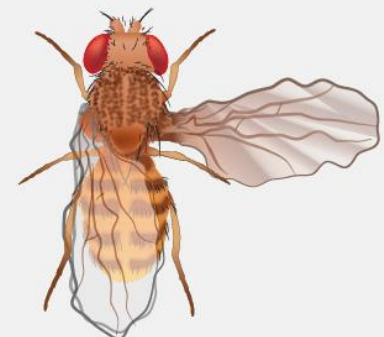
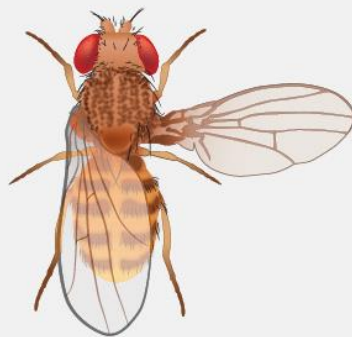


**Genotype**

Homozygous BB

Heterozygous Bb

Homozygous bb



**Phenotype**

Normal wings

Normal wings

Normal wings

Wrinkled wings

# Typy DNA záměn

na základě populační frekvence se tradičně rozlišují polymorfismus a mutace

**polymorfismus** = existence několika (přinejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž nejméně častá má populační frekvenci alespoň 1%,

**mutace (vzácná alela)** = méně častá alela mající populační frekvenci <1%

typy záměn

## 1) genomové

změna počtu chromozomů (trisomie, monosomie) – zaviněna nondisjunkcí v meióze  
změny celých sad (aneuploidie, polyploidie)

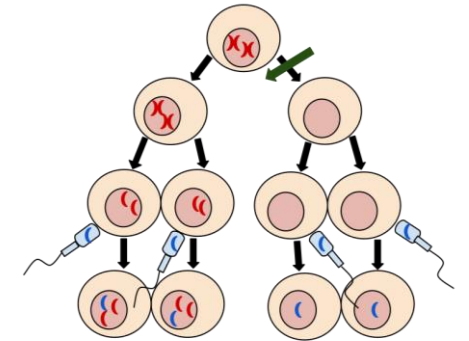
## 2) chromozomové (aberrace)

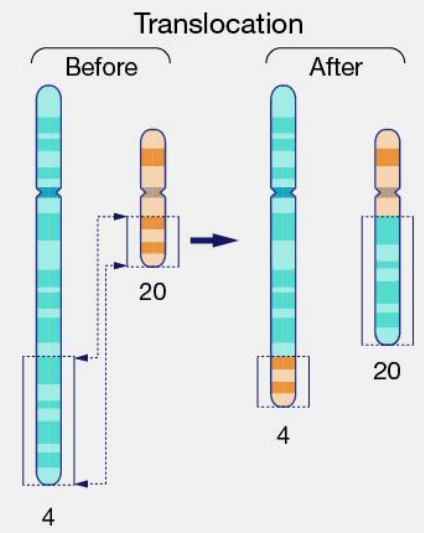
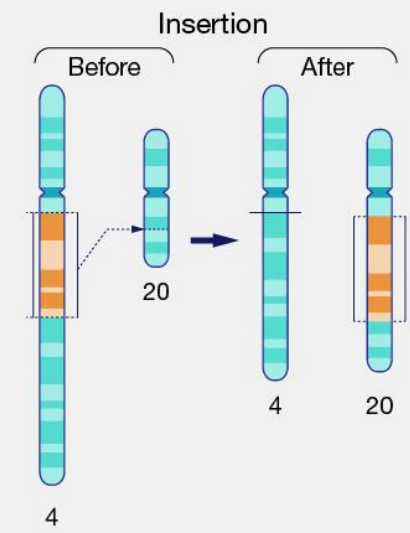
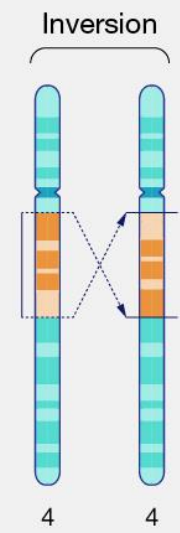
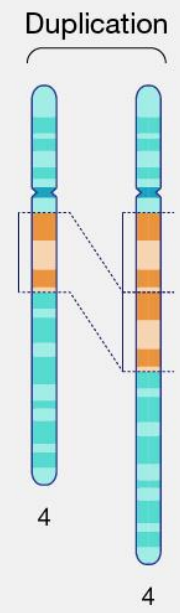
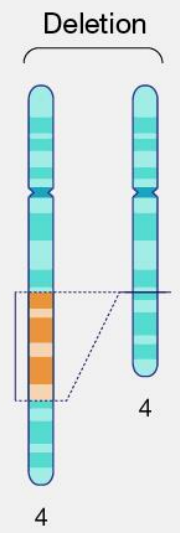
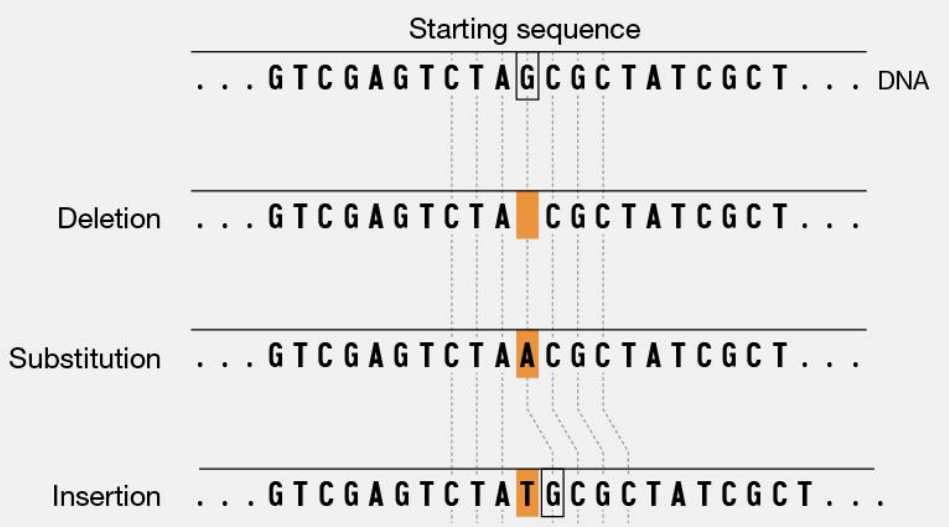
výrazná změna struktury jednotlivých chromozomu (duplikace, delece, inserce, inverze, translokace)

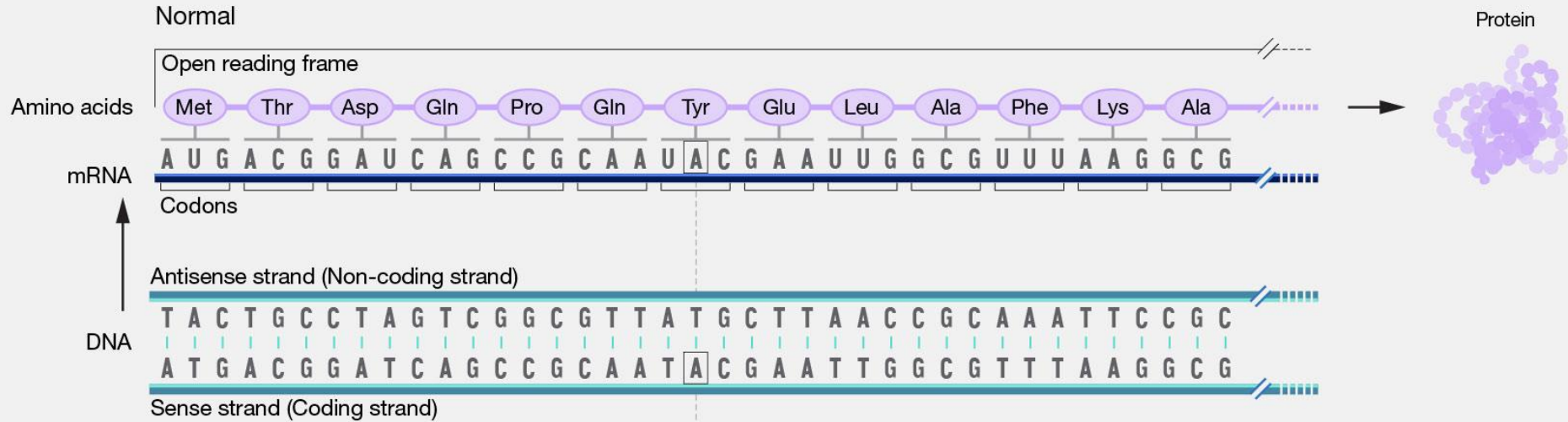
## 3) genové

podílí se na genetické variabilitě v populaci

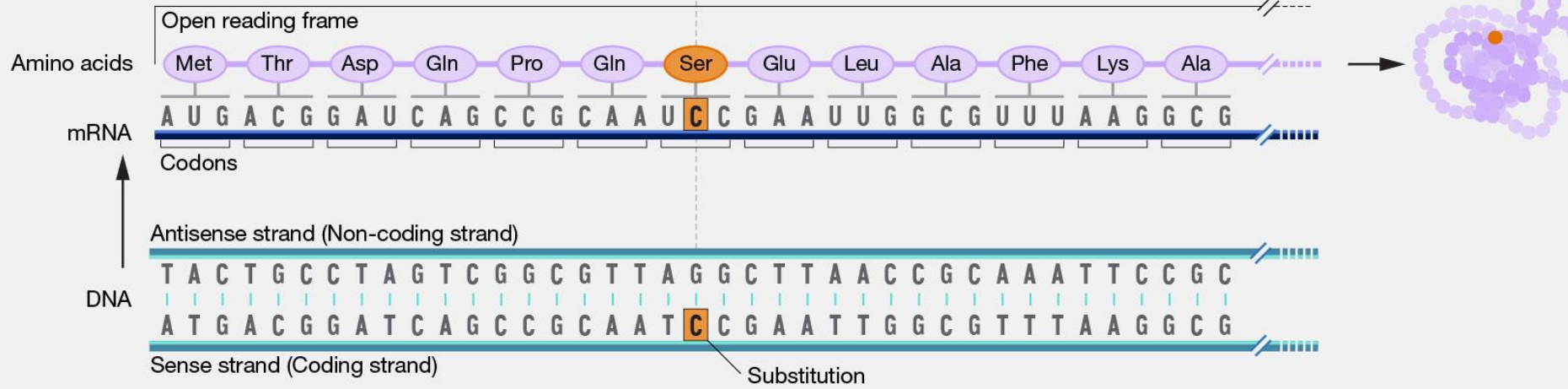
kratší změny (1 – tisíce bází) = mutace a polymorfizmy v pravém slova smyslu



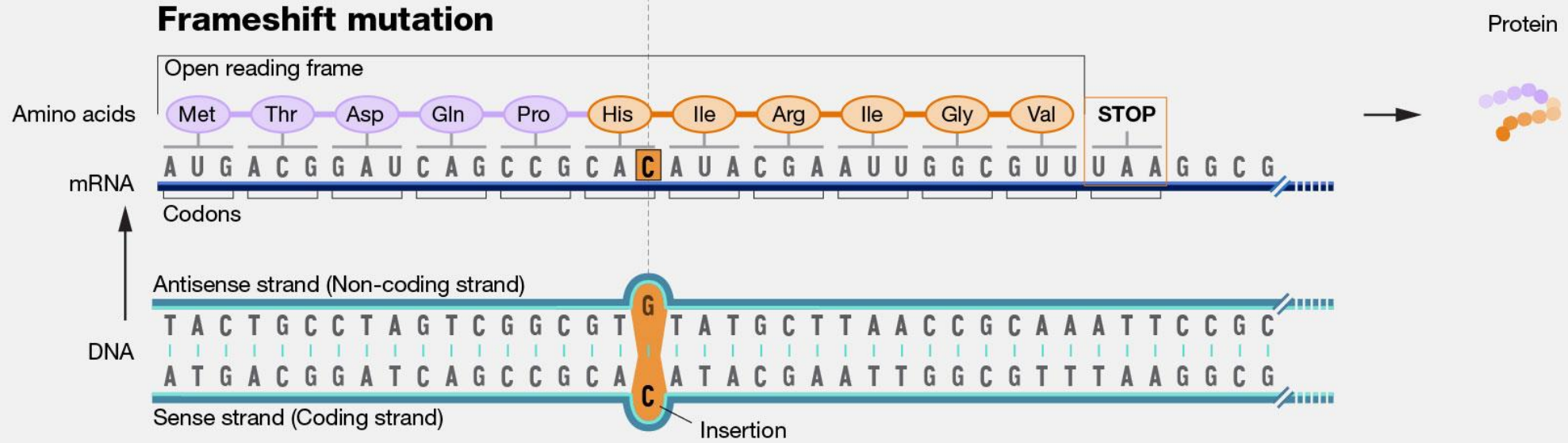
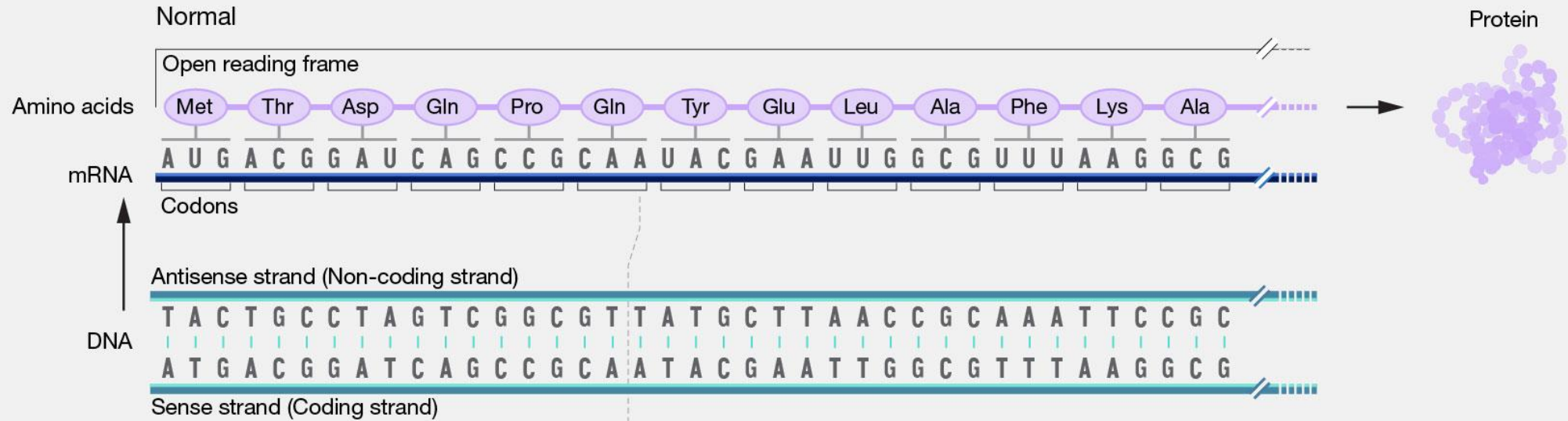


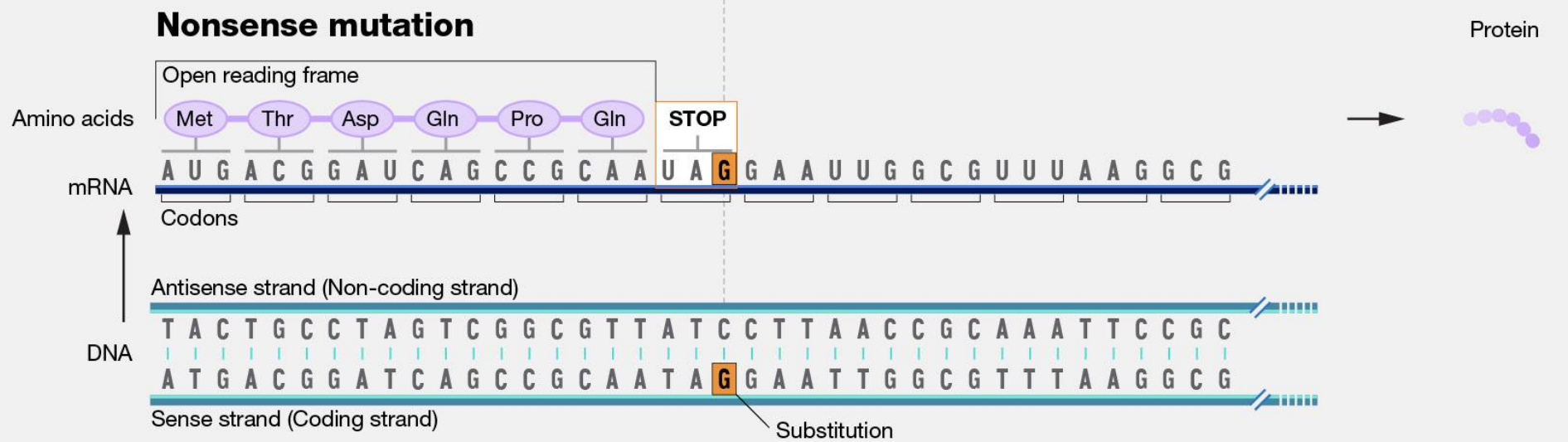
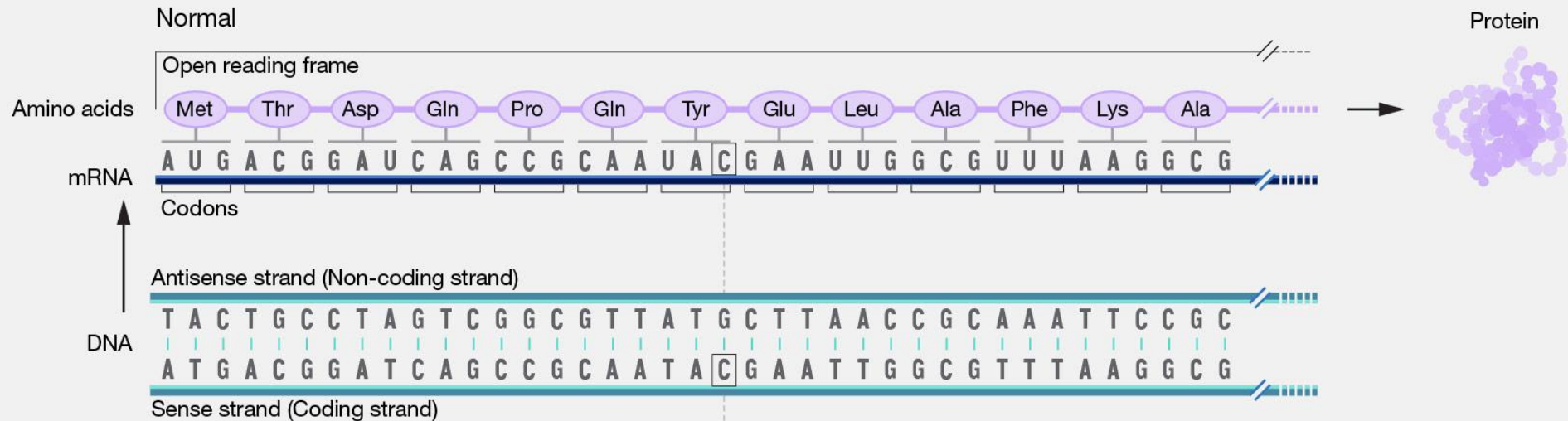


## Missense mutation









# Klasifikace geneticky podmíněných onemocnění

prakticky každá nemoc je u daného jedince modifikována genetickou výbavou, avšak s různým podílem na finálním fenotypu

- **chromozomální poruchy**
  - nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech
- **monogenní nemoci**
  - jedna kritická “chyba” (tj. alela) konkrétního genu je sama o sobě nebo v homozygotní kombinaci téměř výhradně zodpovědná za rozvoj nemoci (fenotypu) nebo přenašečství a tedy zvýšenému riziku pro potomky
- **komplexní (poly-, multigenní) nemoci**
  - genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je výrazně manifestována prostředím a komorbiditami



# Chromozomální poruchy

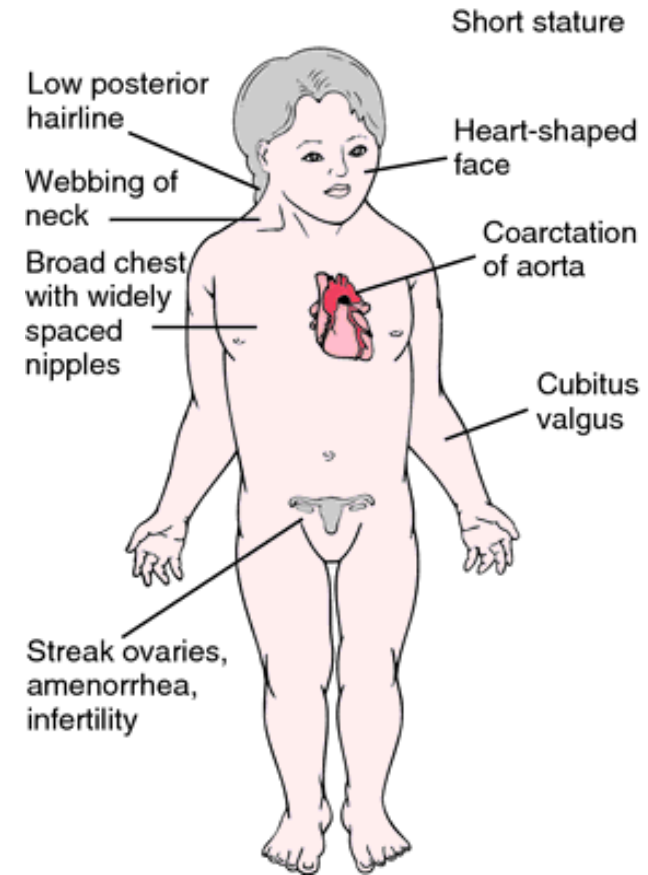
- **aneuploidie** (změna počtu chromosomů v sadě)  
porucha rozdělení sesterských chromosomů [meiotická non-disjunkce]
  - monosomie**
    - gonozomální
      - Turnerův sy. (45, X0)
  - trisomie**
    - autozomální
      - Downův sy. (47, XX/XY + 21)
      - Edwardsův sy. (47, XX/XY +18)
      - Patauův sy. (47, XX/XY +13)
    - gonozomální
      - Klinefelterův sy. (47, XXY)
- **polyploidie** (porucha rozdělení celých sad nebo oplození 2 spermii [dispermie] 3n, 4n)  
u člověka neslučitelné se životem
- **mikrodeleční syndromy** (delece menšího rozsahu, chybí části chromosomů)  
Praderův-Williho syndrom a Angelmanův syndrom (del del 15q11-13), Syndrom Cri du chat (del 5p15), DiGeorgův syndrom (del 22q11).

# Turnerův syndrom

Monosomie chromosomu X

1 z 2500 narozených dívek

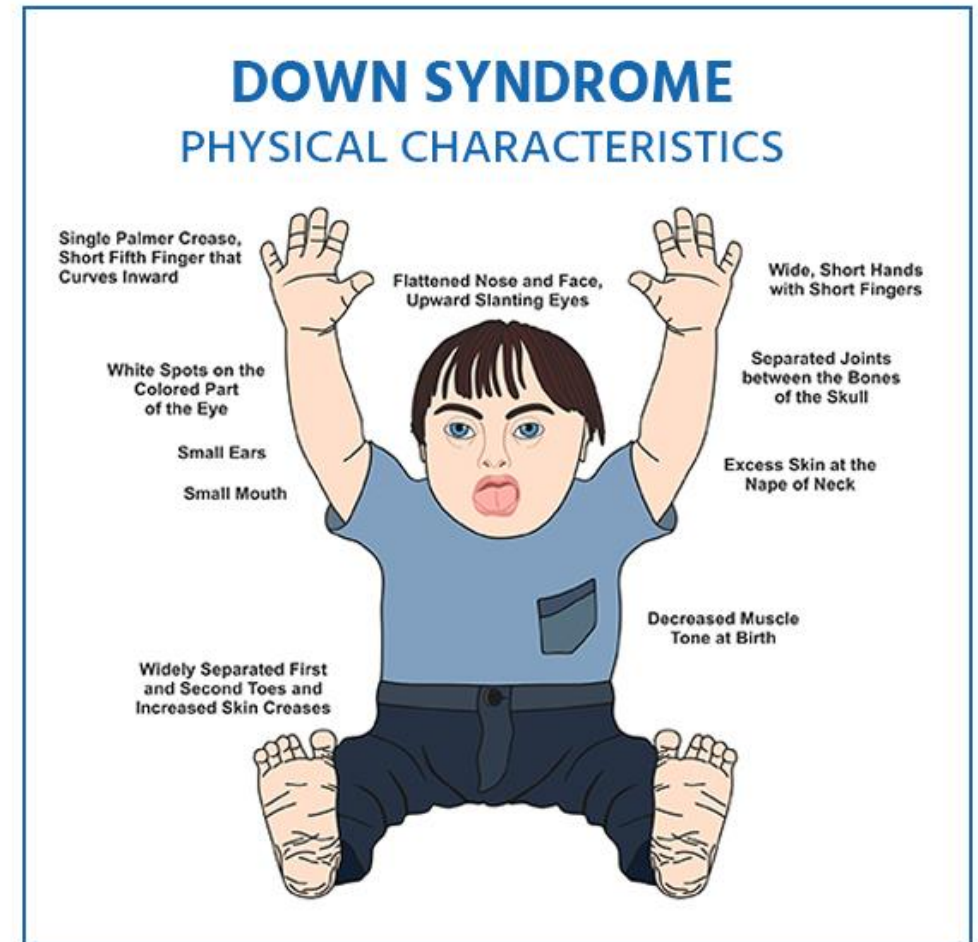
- Dysgeneze ovarií s deficitem estrogenů
- častější kardiovaskulární problémy, vyšší riziko kardiovaskulární mortality
- vývojové poruchy ledvin
- hormonální terapie estrogenem, somatotropinem (nízký vzrůst)



# Downův syndrom

trisomie chromosomu 21

- 1 ze 700 (stoupající riziko s věkem matky)
- poruchy **vývoje srdce**
- pomalejší **růst**, pomalejší **mentální a motorický vývoj**
- zvýšené riziko **leukemie** a **Alzheimerovy choroby**

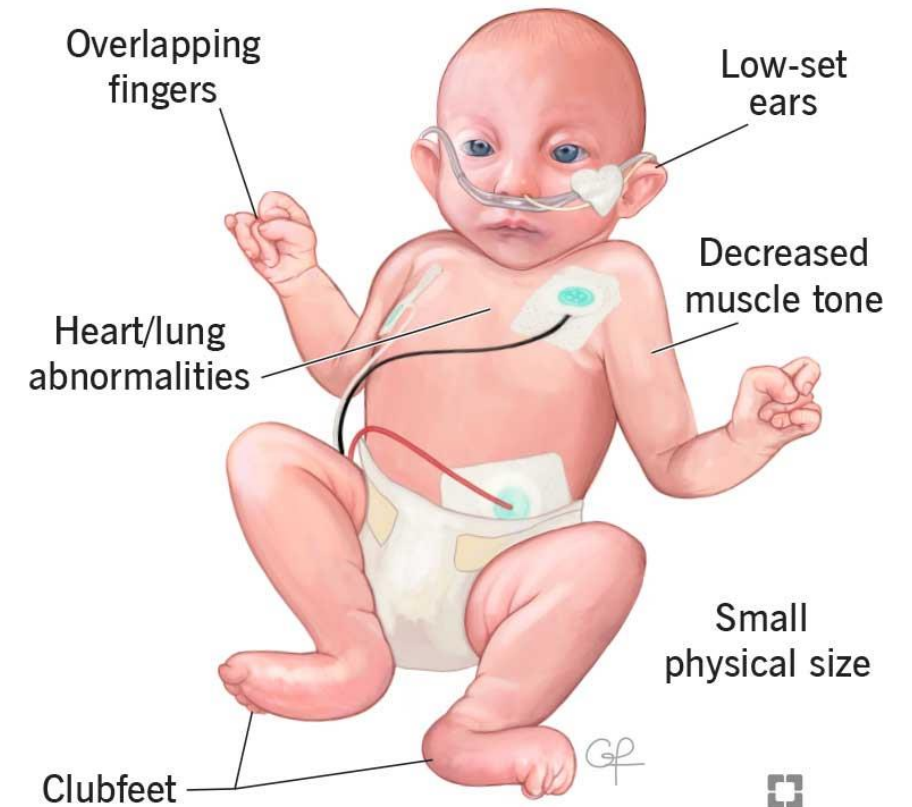


# Edwardsův syndrom

trisomie chromosomu 18

- 1 ze 7000
- těžké vývojové poruchy
- vrozené malformace všech soustav, rozštěpy
- průměrná délka života v řádech týdnů/měsíců

## Trisomy 18 (Edward's Syndrome)

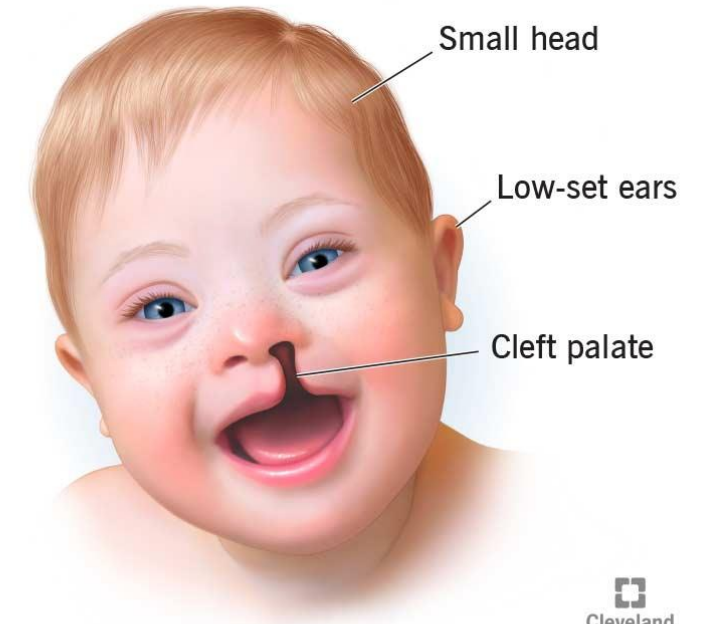


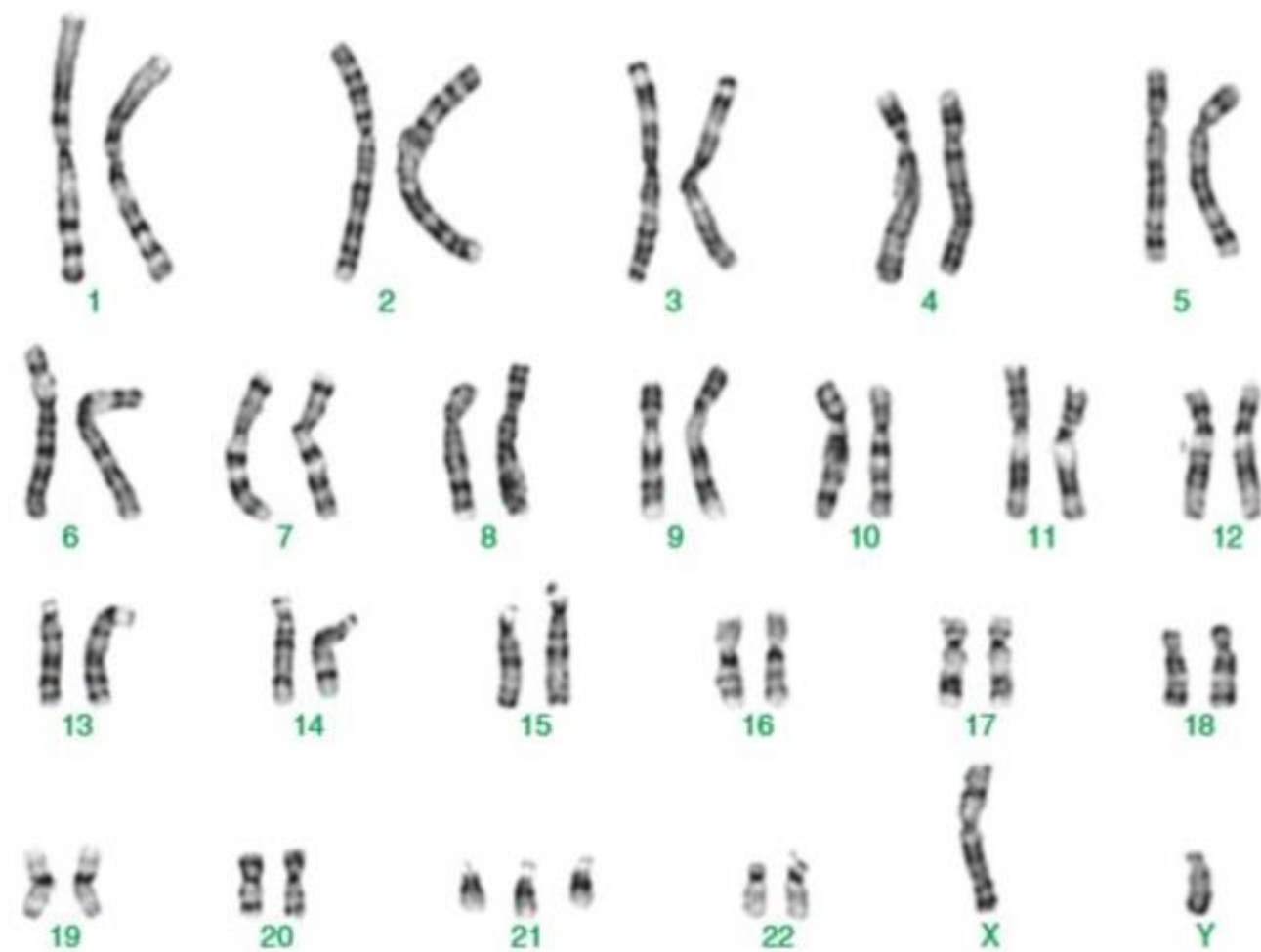
# Patauův syndrom

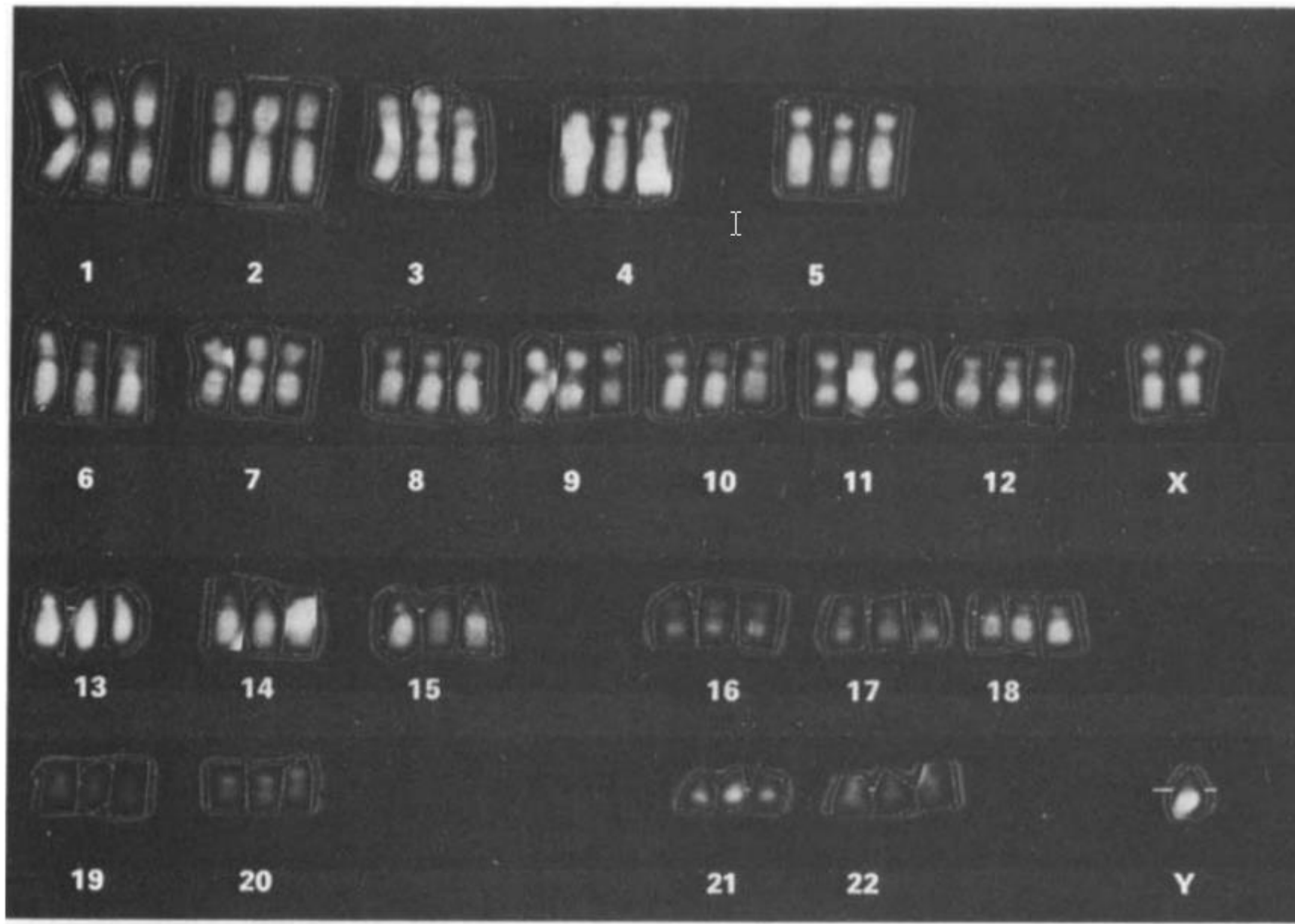
trisomie chromosomu 13

- 1 ze 14000
- těžké vývojové poruchy
- vrozené malformace všech soustav, rozštěpy
- průměrná délka života v řádech týdnů/měsíců

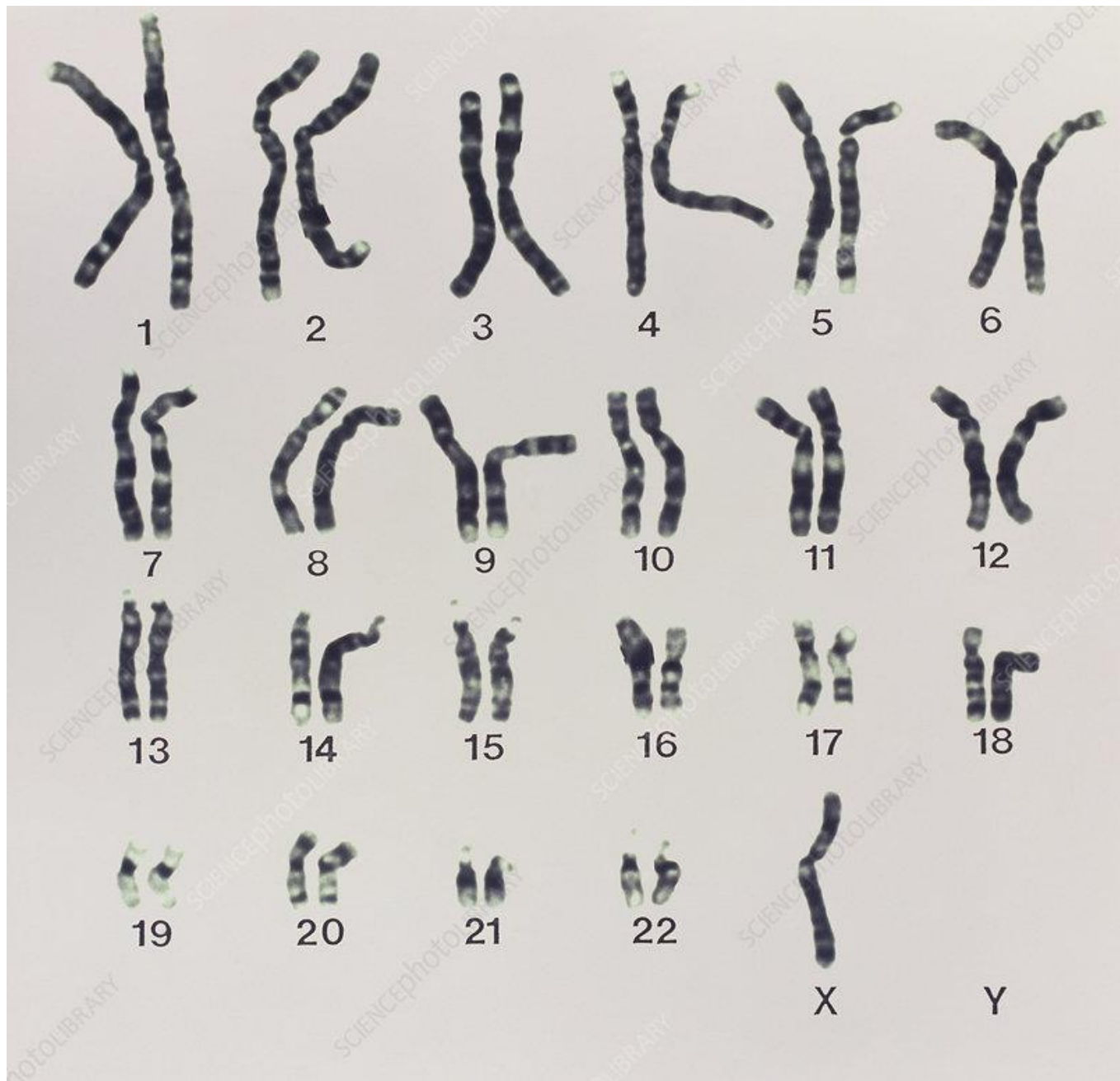
## Trisomy 13



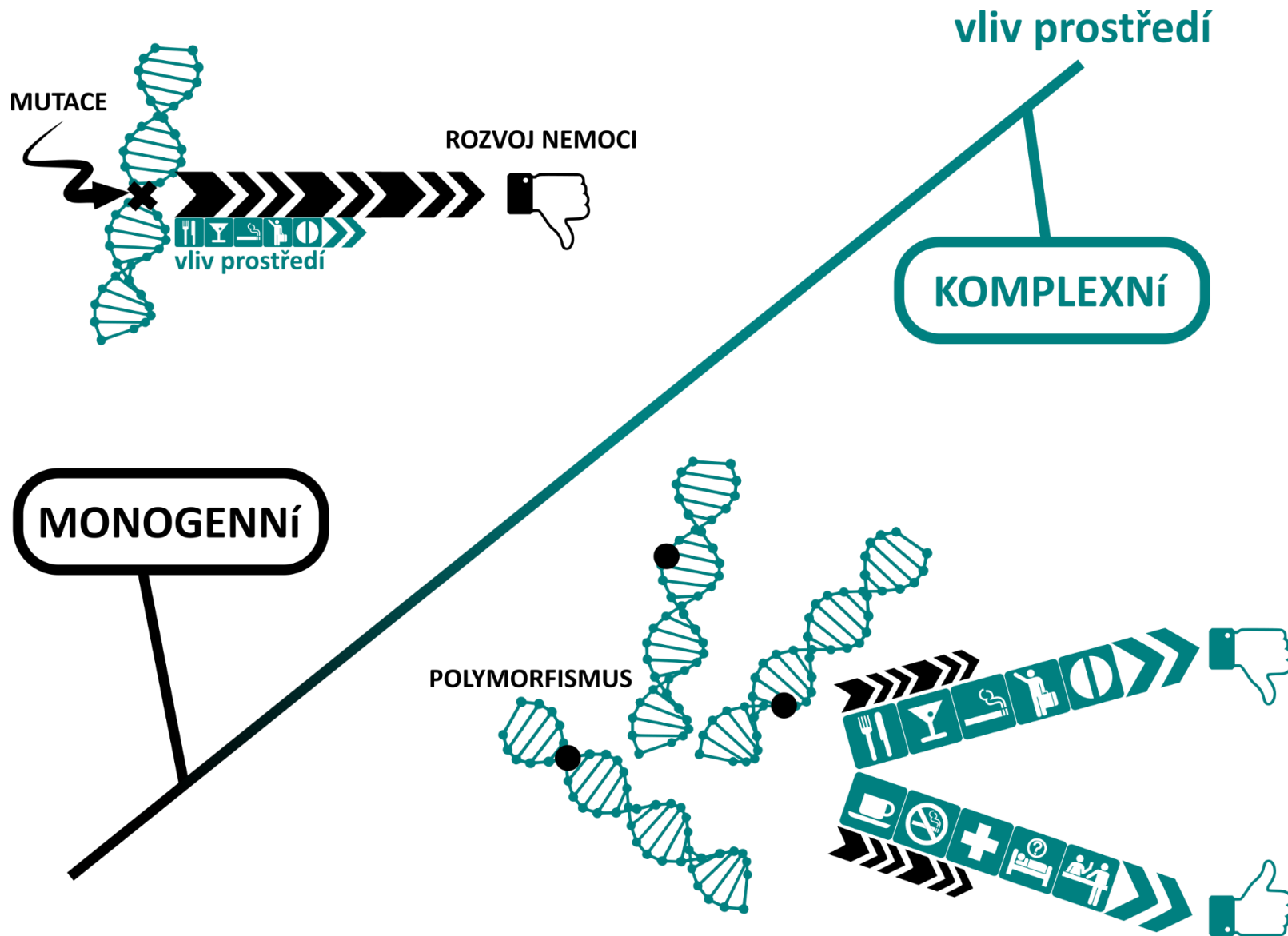












# Monogenní onemocnění

- onemocnění je důsledkem mutace v jediném genu
- přenos odpovídá Mendelovým zákonům

Riziko přenosu onemocnění do dalších generací je u monogenních onemocnění obvykle vyšší než u onemocnění multifaktoriálních a obvykle se dá určit podle konkrétních vzorců přenosu.

**Základní způsoby dědičnosti monogenních onemocnění jsou:**

**1. Recesivní**

**2. Dominantní**

**3. X-vázané**

# Autozomální recesivní nemoci

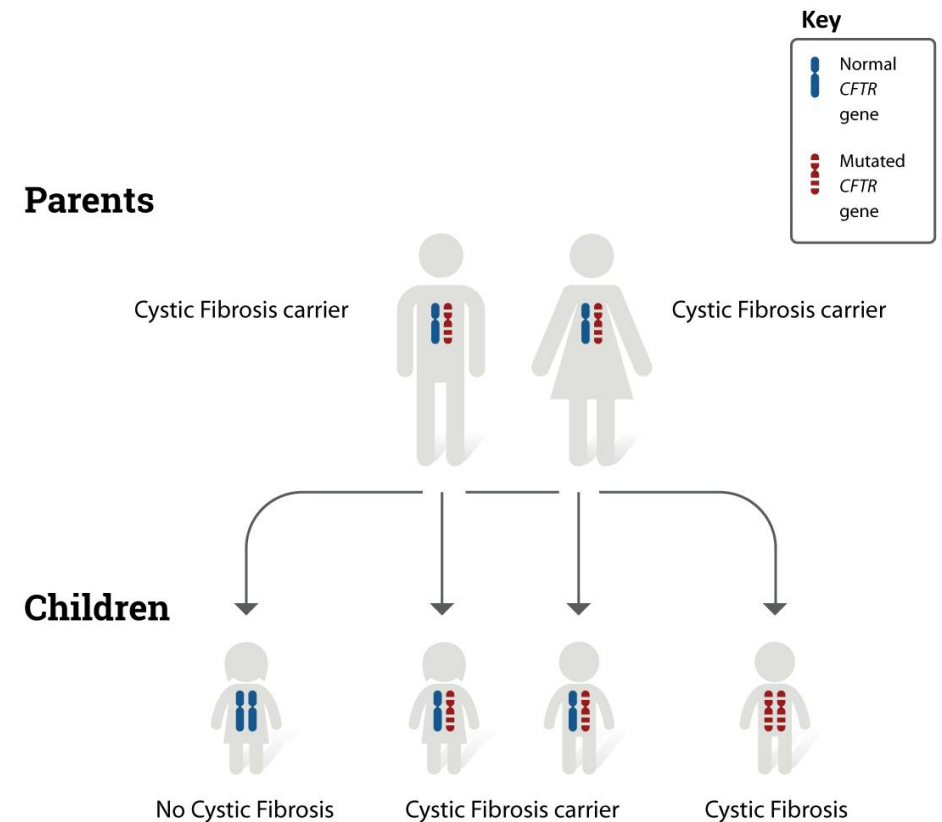
mutované proteiny chybí nebo nefungují (k zajištění funkce ale stačí 50% fungujícího proteinu)

- obvykle **enzymy** nebo **transportní kanály**

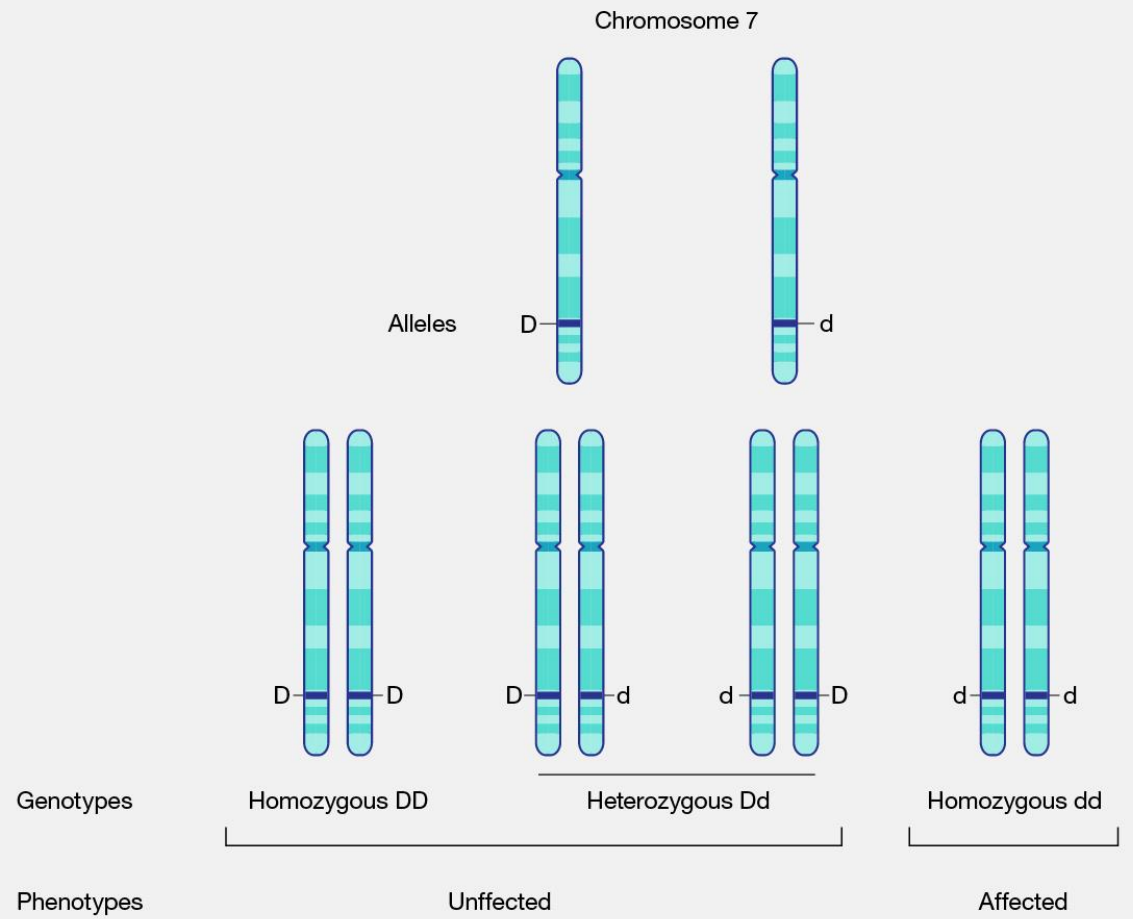
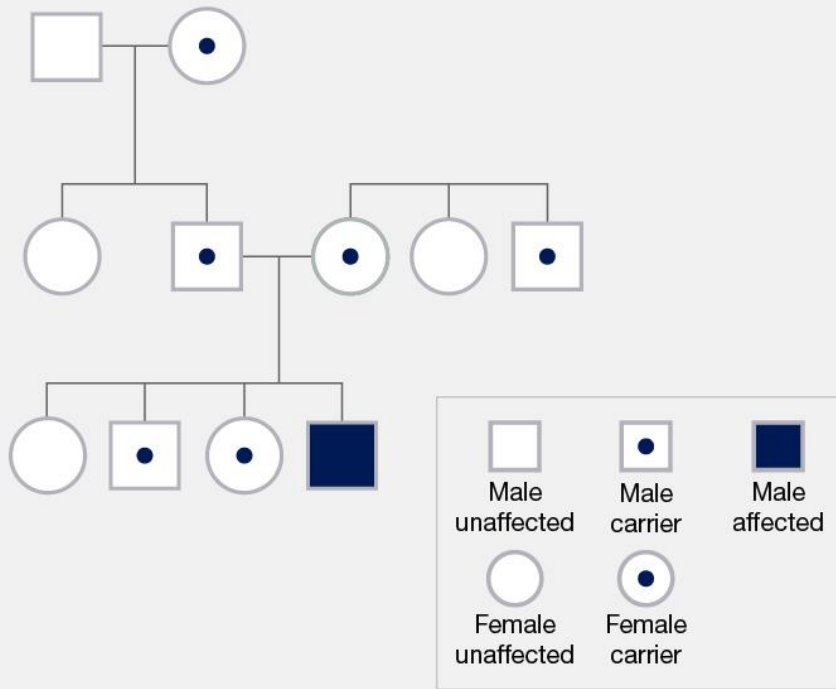
## Recesivní mutace

- u heterozygota se ve fenotypu **neprojeví**, aby se projevila ve fenotypu, musí být mutované obě alely daného genu (recesivní homozygot)

**Cystická fibróza**  
**Fenylketonurie**  
**Srpkovitá anémie**

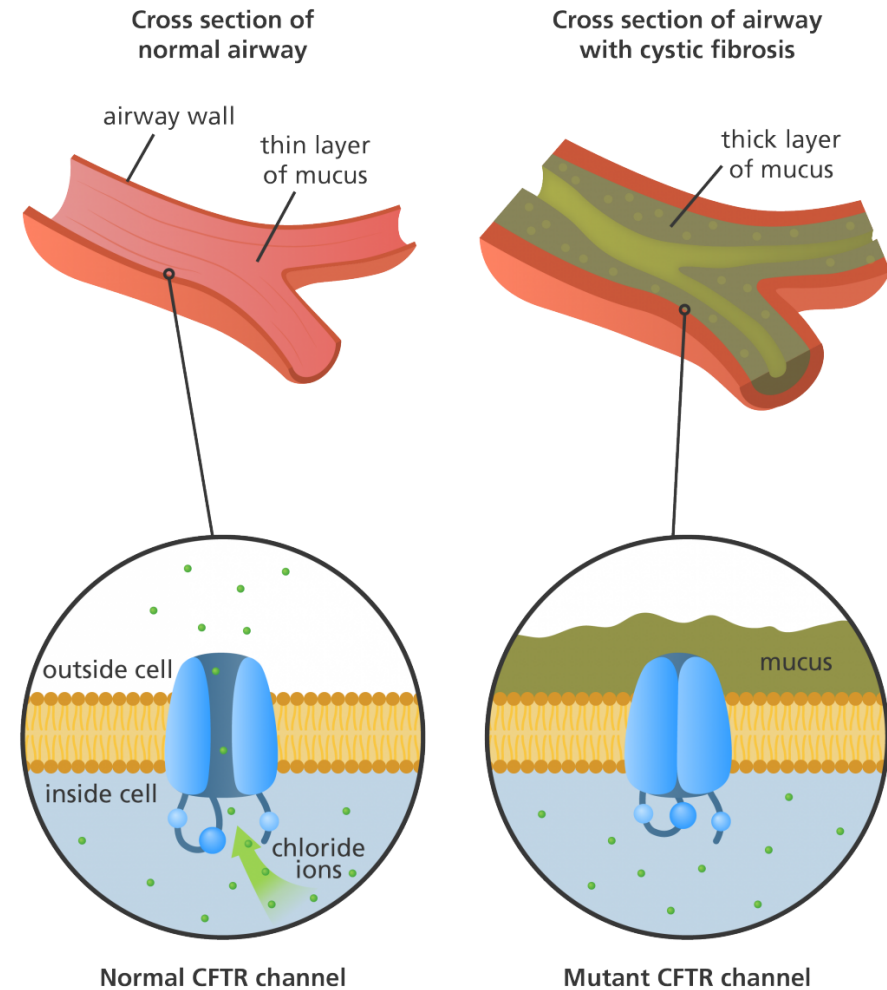


## Cystic Fibrosis



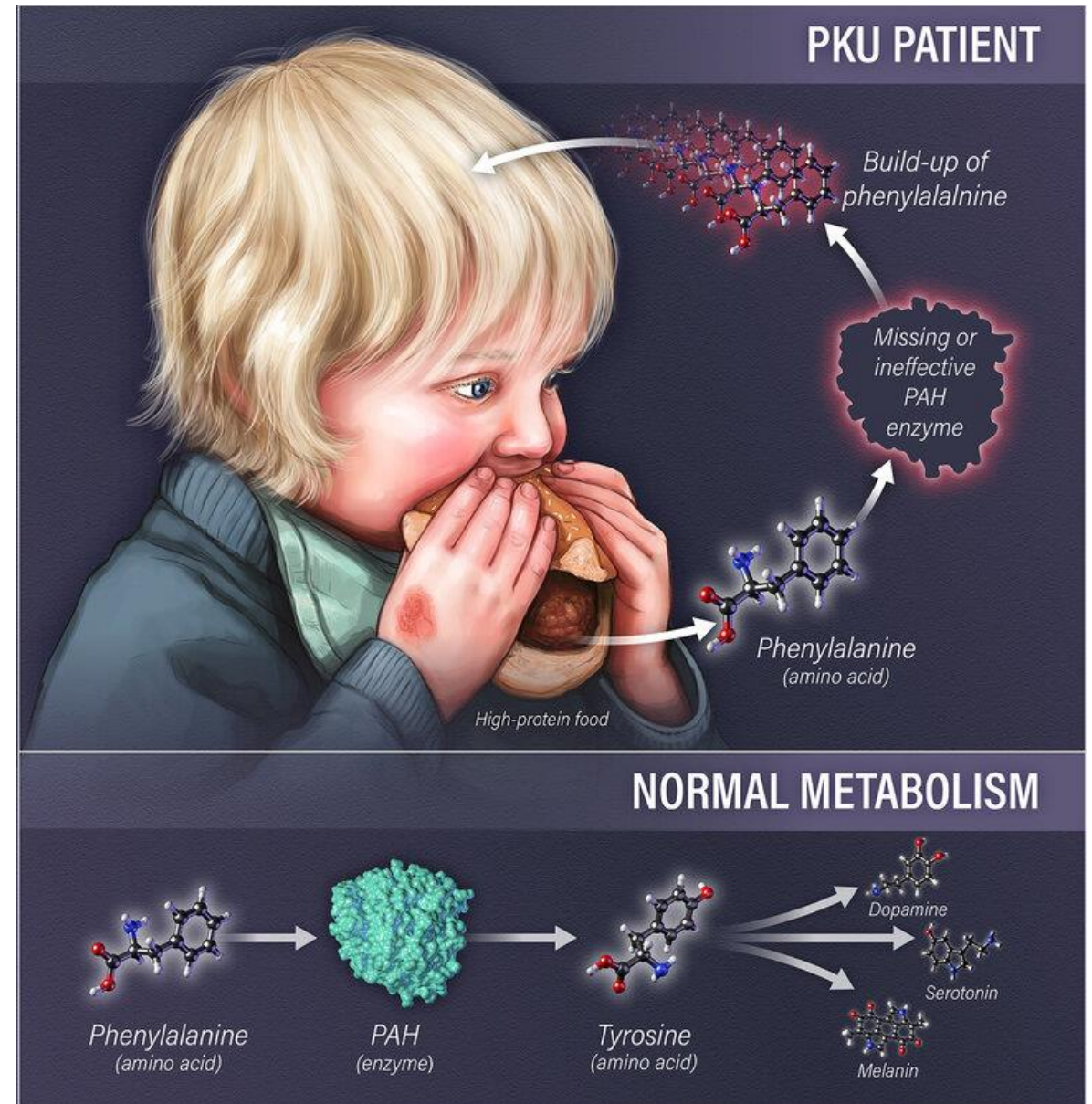
# Cystická fibróza

- frekvence v populaci 1:2500
- mutace v genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), který kóduje chloridový kanál v membráně buněk
- narušení osmózy – hustý hlen na povrchu vnitřních epitelů, množení bakterií, dýchací problémy, trávicí problémy, diabetes, osteoporóza, neplodnost
- průměrný věk dožití 25 let



# Fenylketonurie

- 1:5250
- mutace v genu pro jaterní enzym fenylalanin hydroxylázu (PAH)
- Narušená přeměna aminokyseliny fenylalaninu běžně přijímané v potravě tyrozin
- nahromadění fenylalaninu vede následně k postižení činnosti mozku.
- nutná přísná nízkofenylalaninová dieta
- při správně vedené léčbě je psychomotorický vývoj normální
- syndrom maternální fenylketonurie => fenokopie





# Autosomálně dominantní nemoci

- **aberantní aktivace signální dráhy** (bez potřeby ligandu)
- **haploinsuficience**  
pro normální funkci je potřeba >50% aktivního genového produktu (jen jedna kopie genu nestačí)
- **dominantě negativní efekt**  
syntéza abnormálního proteinu který interaguje s normálním produktem a ovlivňuje jeho funkci (např. oligomerizace receptorů, neaktivita)

## Dominantní mutace

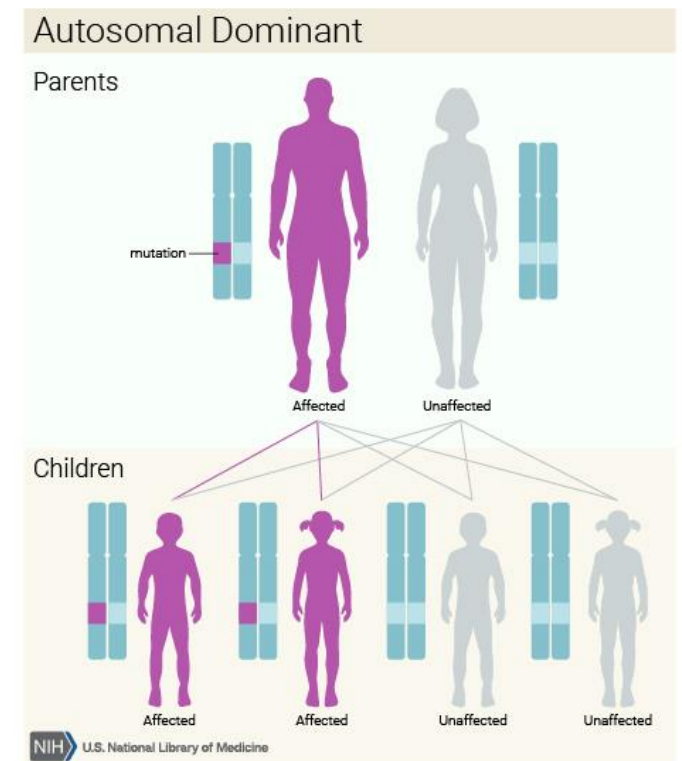
- u heterozygota se ve fenotypu **projeví**

**Achondroplazie**

**Familiární hypercholesterolemie**

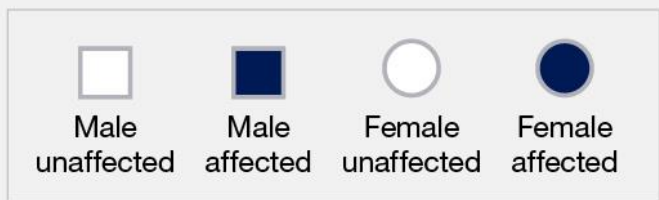
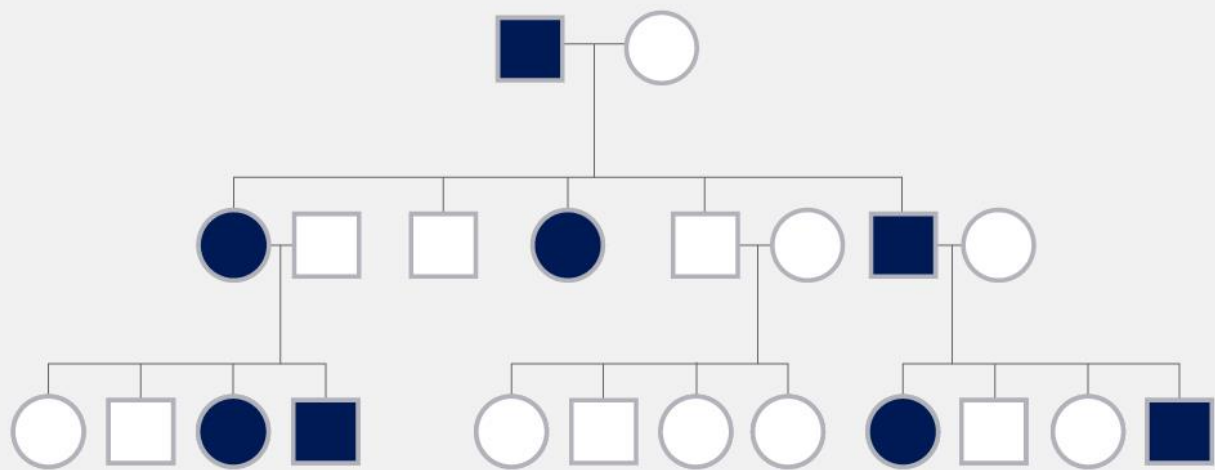
**Huntingtonova chorea**

**Marfanův syndrom**

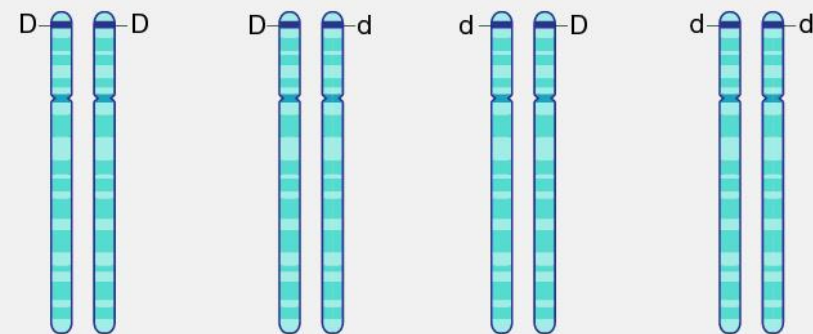
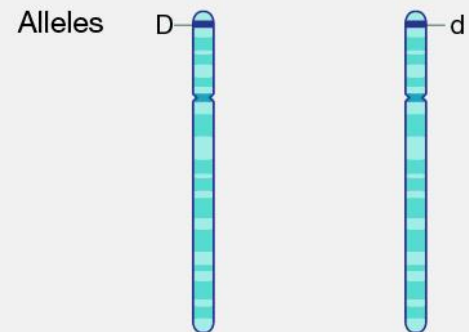




### Huntington's disease



### Chromosome 4

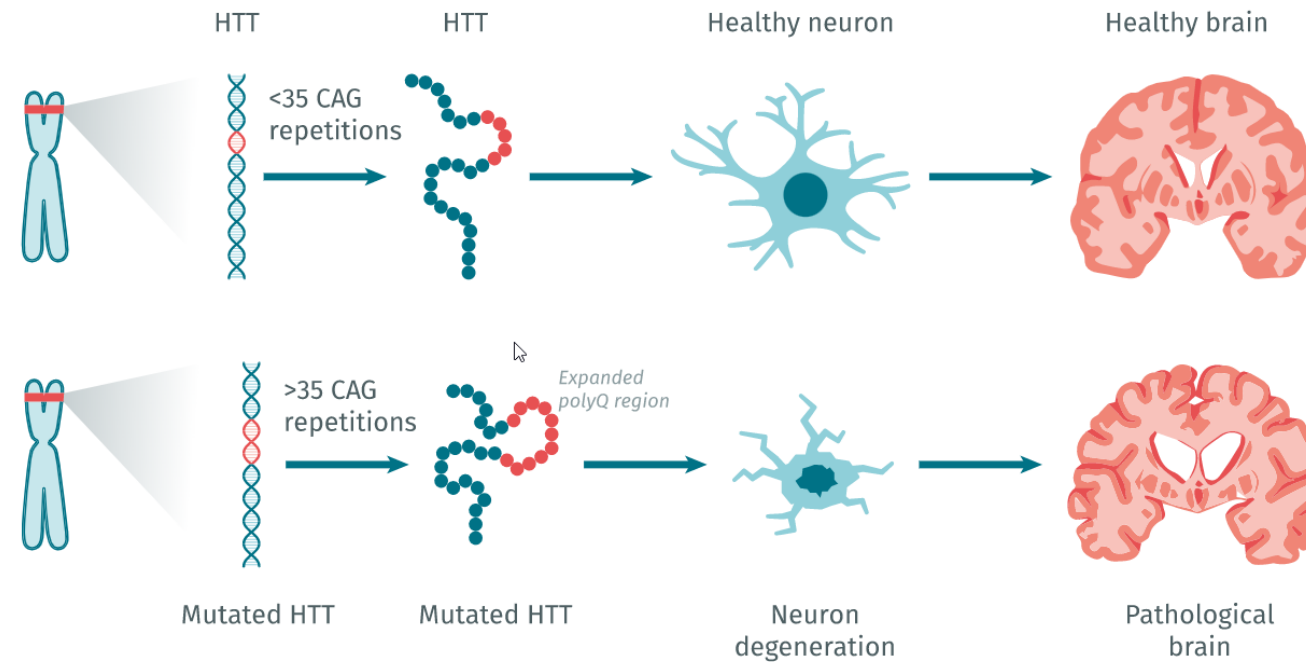


Genotypes: Homozygous DD, Heterozygous Dd, Homozygous dd

Phenotypes: Affected Dominant, Unaffected

# Huntingtonova choroba

- 1:20000
- muce v genu pro protein huntingtin (HTT, zmnožení opakující se sekvence tří nukleotidů CAG kódující glutamin, tripletová porucha, polyglutaminová porucha)
- porucha motoriky, kognice, změny osobnosti, psychózy, deprese, progradující demence



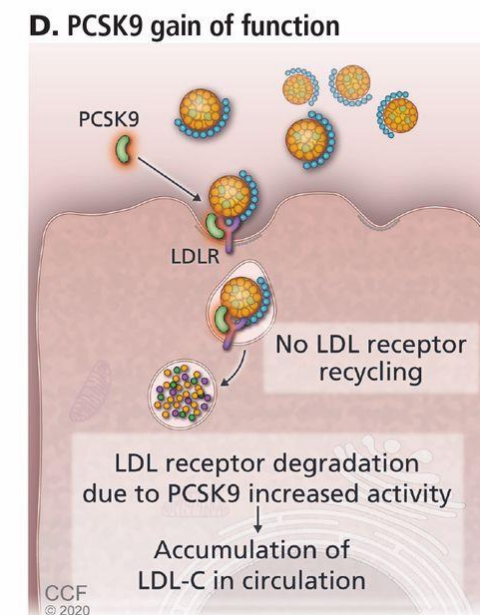
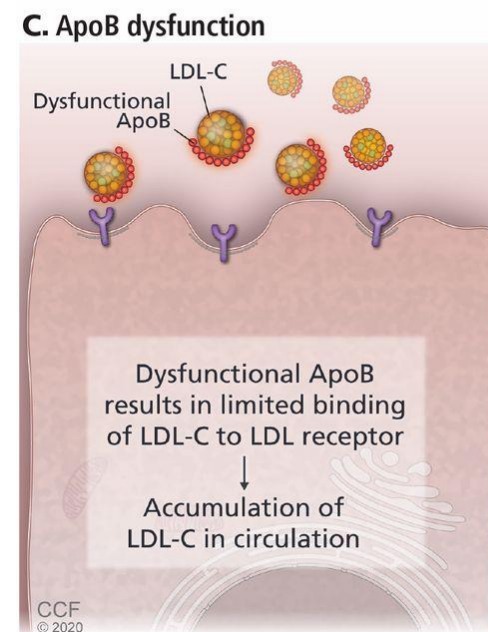
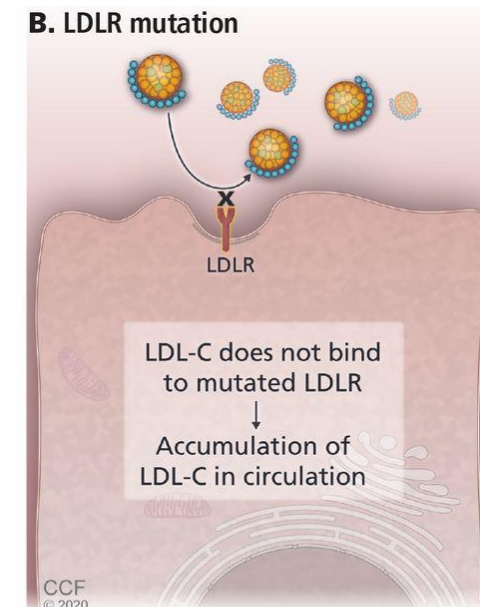
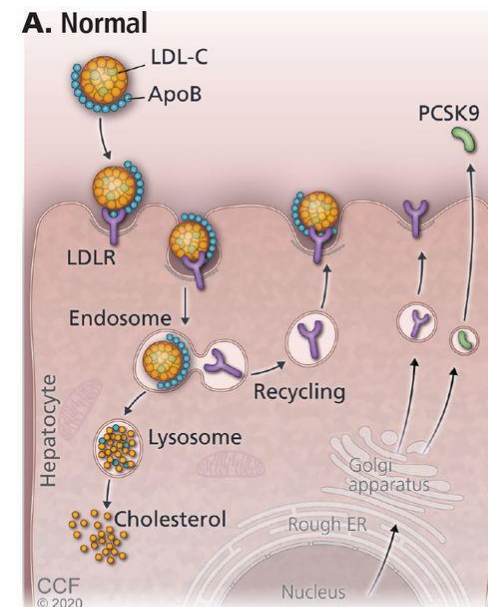
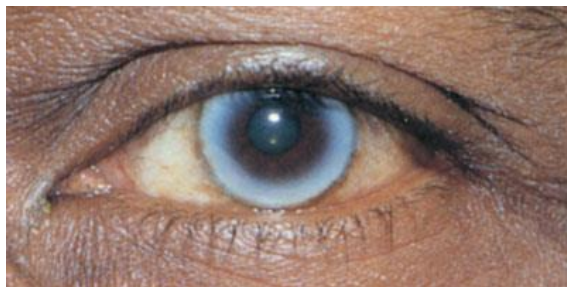
# Achondroplazie

- mutace v genu kódujícím receptor fibroblastového růstového faktoru 3 (FGF3)
- Skeletální dysplazie, porucha přeměny chrupavky na kost, postiženy dlouhé kosti



# Familiární hypercholesterolémie

- 1:500
- Vysoké hladiny cholesterolu s nízkou hustotou (LDL), v krvi a časný rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.
- Léčba statiny, sekvestranty žlučových kyselin nebo jinými přípravky pro snížení hladiny cholesterolu. U závažných forem se provádí LDL aferéza, často bývá nutná transplantace jater.
- Cholesterol se může ukládat na různých místech v těle
  - nažloutlá políčka okolo očních víček (xanthelasma palpebrarum),
  - kolem vnějšího obvodu duhovky (arcus senilis corneae)
  - ve formě bulek na šlachách rukou, nohou, lokte, zejména v oblasti Achillovy šlachy (xantom šlachy).



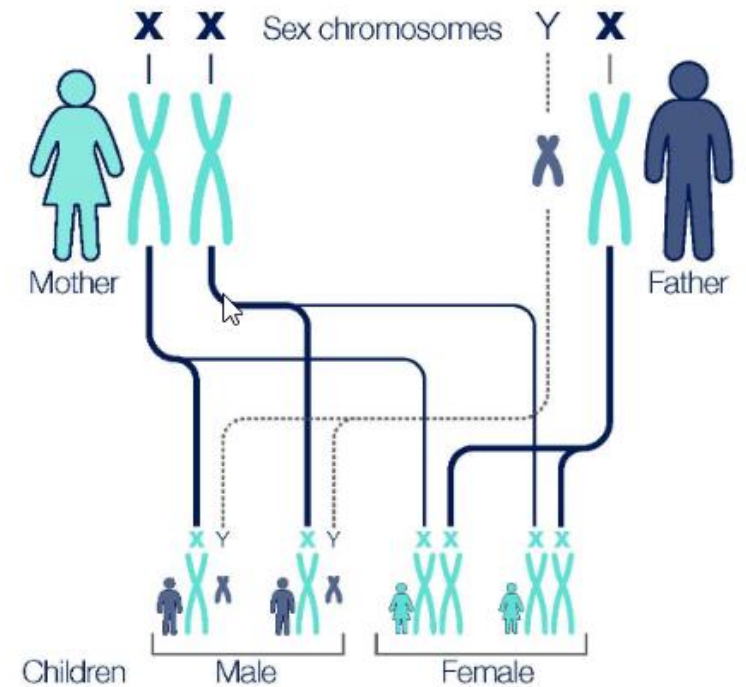


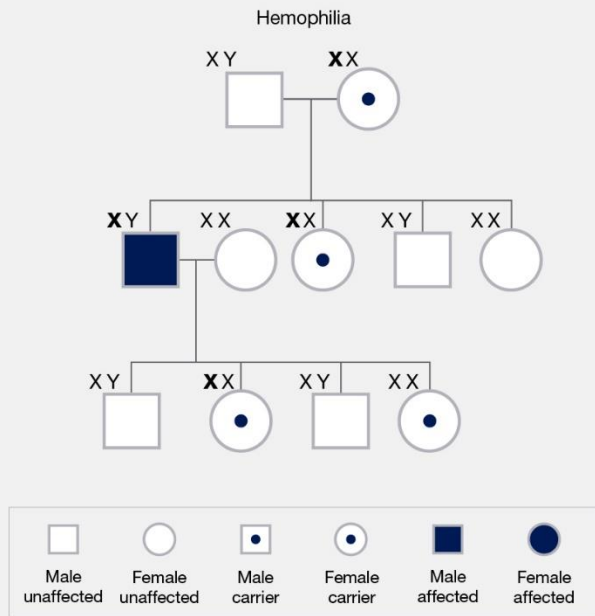
# X-vázané nemoci

- ženy - trpí X-vázanými recesivními chorobami pouze když jsou mutované obě kopie jednoho genu
- muži - trpí X-vázanými recesivními chorobami když je mutovaná jejich jediná kopie příslušného X-vázaného genu
- ženy jsou většinou přenašečky, nemocní jsou jejich synové, synové předávají mutovanou alelu dcerám a opět z nich dělají přenašečky

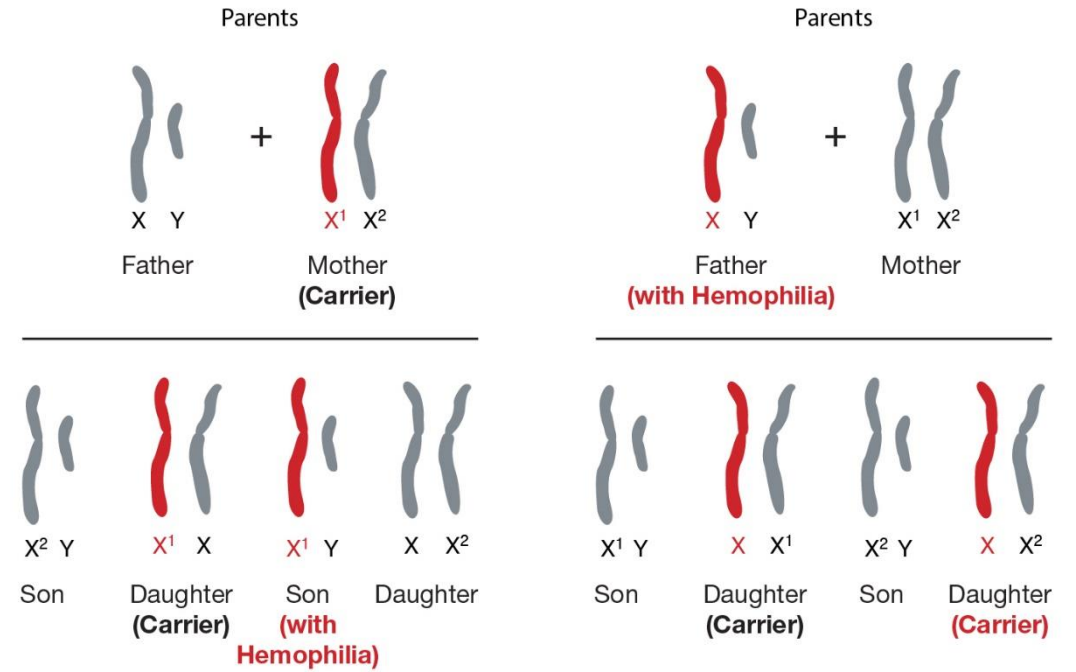
→ **X-vázaná recesivní onemocnění se mnohem častěji vyskytují u mužů**

**Duchennova muskulární dystrofie**  
**Hemofilie A, B**  
Daltonismus (barvoslepost)



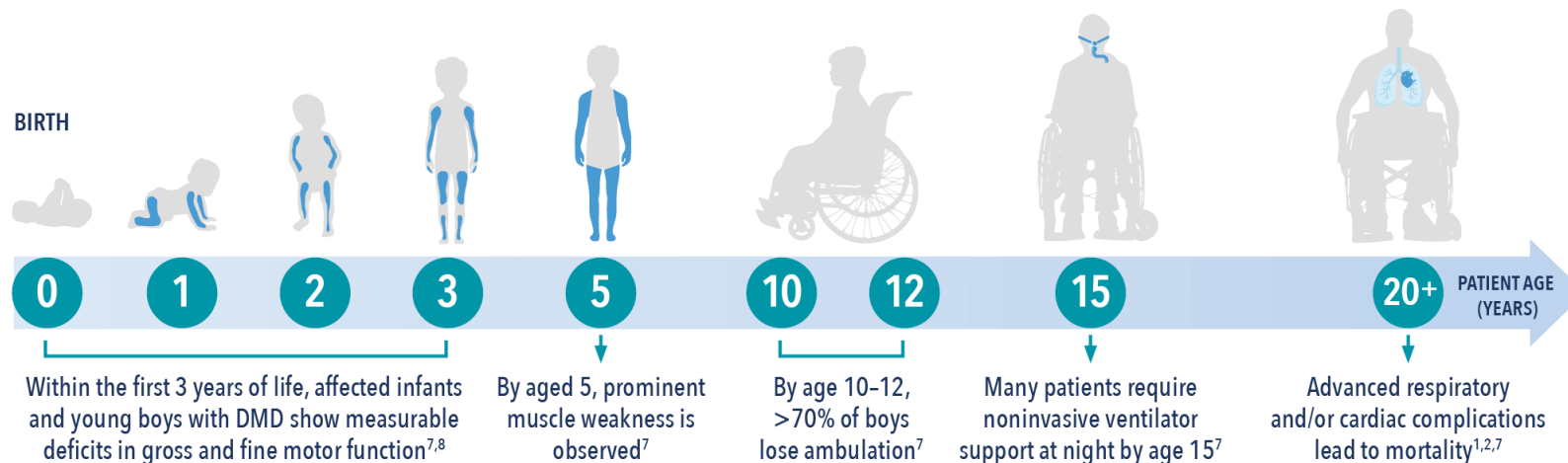


### Hemophilia



# Duchennova muskulární dystrofie

- 1:3600 narozených chlapců
- mutace genu *DMD* kódujícího protein **dystrofin** (největší známý gen)
- (lehčí forma [část DMD se exprimuje] = **Beckerova muskulární dystrofie**, méně častá, mírnější průběh)
- dystrofin je cytoskeletární **protein umožňující interakce mezi cytoskeletem, b. membránou a extracelulární matrix**
- hlavní výskyt ve **svalech**, nedostatek => narušená struktura membrány, deregulace signalizace (narušena homeostáza  $\text{Ca}^{2+}$ , permeabilita), zvýšený oxidativní stres => chronický zánět, **nekróza svalových vláken**, fibróza
- při narození bez příznaků, posléze postupující ochabování svalstva, narušení motorického vývoje od cca 10 let upoutání na vozík
- zasažen i srdeční sval (kardiomyopatie), respirační potíže (dýchací svaly, kašláním => infekce) => **výrazně snížená doba dožití (~ 30 let)**



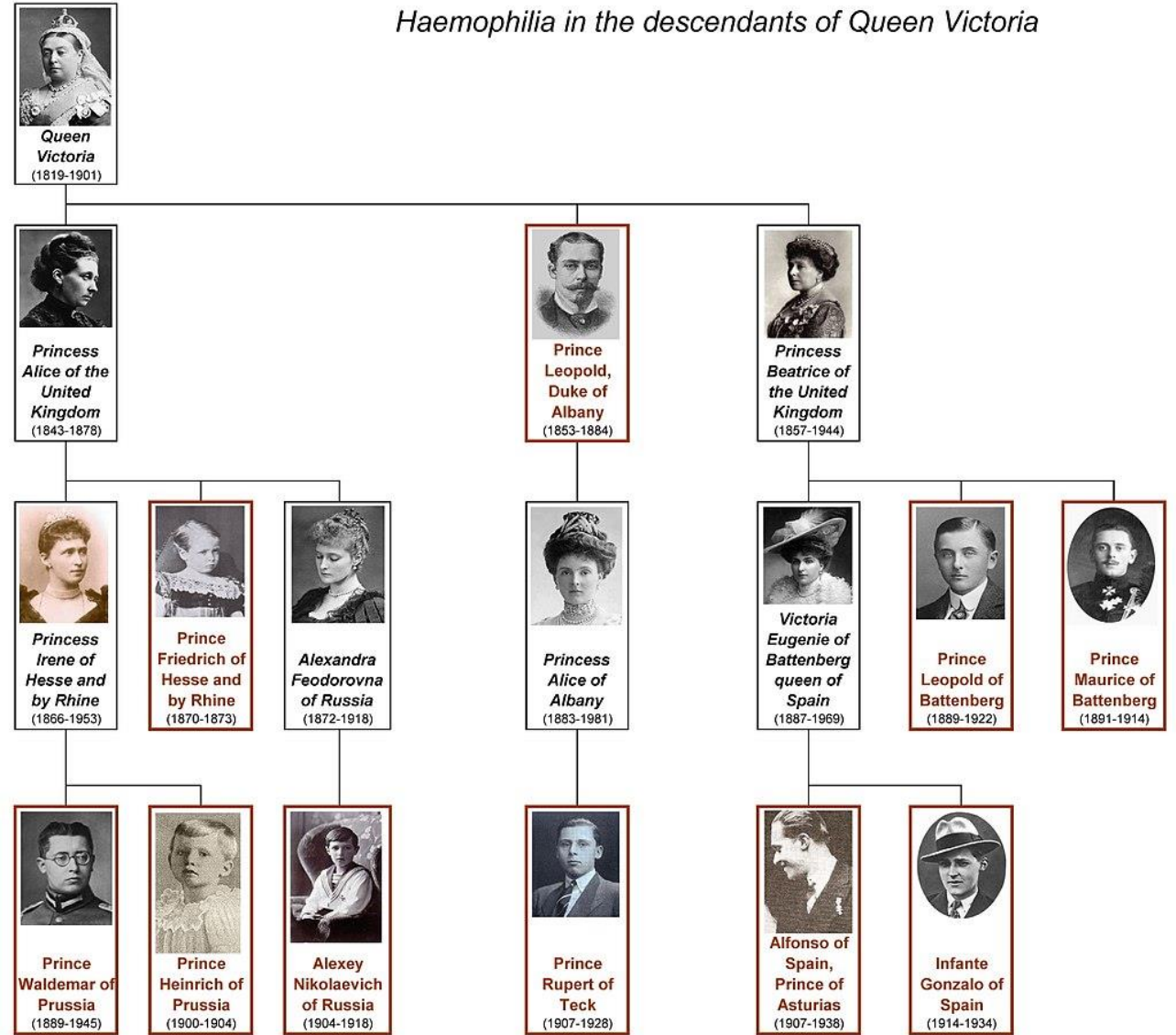


# Hemofilie A, B

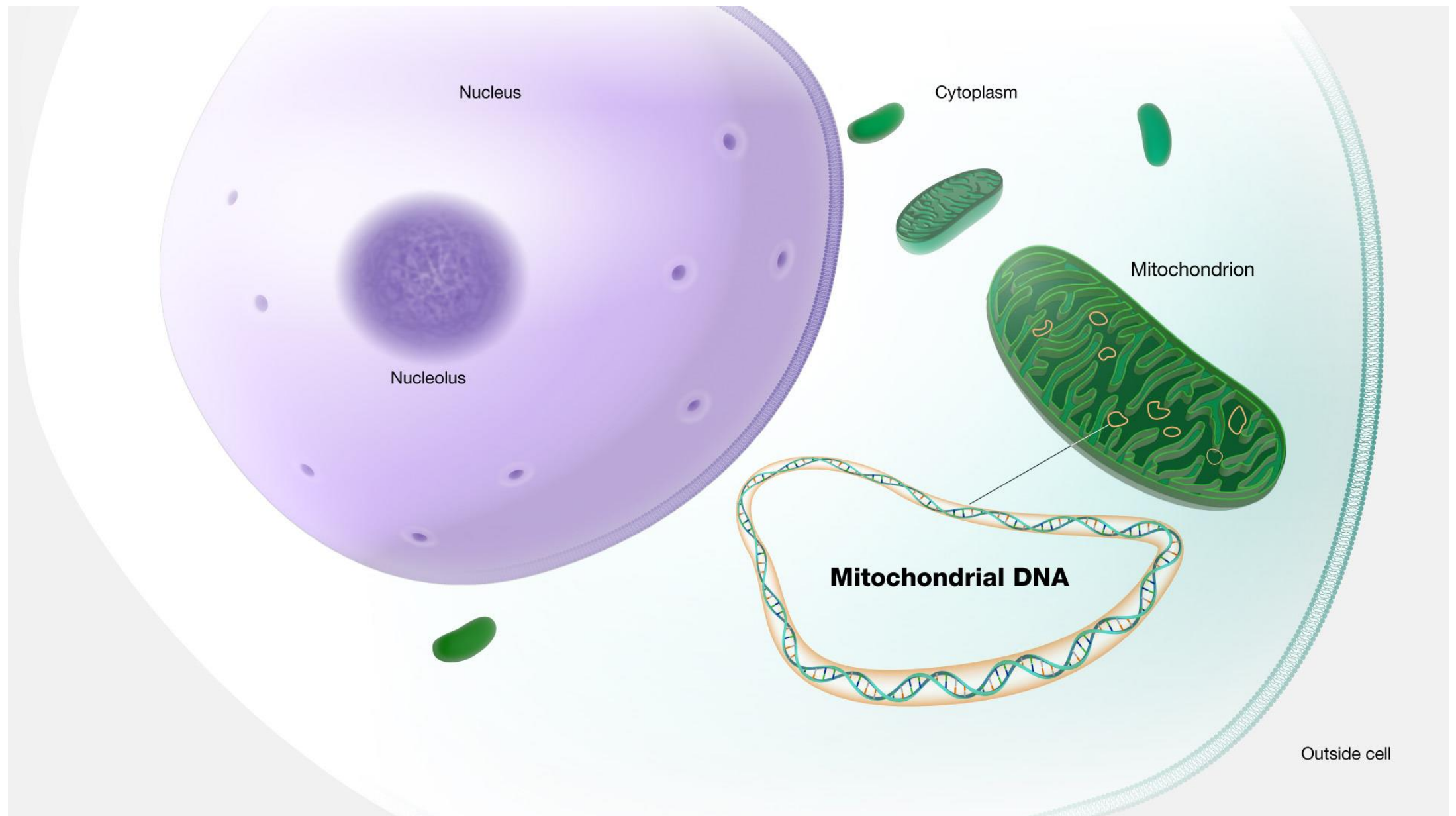
nedostatečná tvorba **koagulačních faktorů VIII** (Hemofilie A) nebo **IX** (Hemofilie B).

spontánní krvácení  
krvácení po drobných traumatech)  
krvácení do kloubů  
krvácení do GIT, URO (hematurie)

léčba aplikací srážecího faktoru



# Mitochondriální DNA



- mitochondriální DNA se **dědí** pouze **od matky**
- **mtDNA** - **cirkulární DNA**, 37 genů, 13 proteinů (geny pro enzymy dýchacího řetězce, geny pro tRNA a rRNA)
- jedna mitochondrie obvykle obsahuje několik kopií DNA
- mtDNA mutuje častěji než jaderná DNA
- defekt se projeví v metabolicky náročných tkáních (nervová soustava, svaly)
  - myopatie, neuropatie, hluchota, oční vady...
- **ne každá patologie mitochondrií je způsobena mutacemi v mtDNA**

# Komplexní nemoci

- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „**komplex**“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů  
fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- predisponující **geny** (geny malého účinku, polygeny) **zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminují jednoznačně jeho přítomnost**  
**je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (prostředí)**  
dieta, fyzická aktivita, kouření, komorbidity, a interakcí genů mezi sebou

komplexní onemocnění jsou charakterizována:

**neúplnou penetrancí patologického fenotypu**

u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine

**existencí fenokopii**

patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu

**genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)**

klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)

**polygenní dědičností**

predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel

**vysokou populační frekvencí alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu**

každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní

**spolupůsobením dalších mechanismů přenosu**

mitochondriální dědičnost, imprinting

nejčastější komplexní nemoci

esenciální hypertenze

porucha glukozové tolerance

dyslipidemie

atopie