

Choroby s komplexní dědičností

MUDr. Rastislav Beharka

Oddělení lékařské genetiky Fakultní nemocnice Brno

Ústav lékařské genetiky



Úvod

- téměř všechny stavy a nemoci mají genetickou složku
- některé poruchy jsou působeny patogenní variantou (chybou) v jednom genu, příčiny mnoha dalších poruch jsou však mnohem komplexnější
- přestože se komplexní poruchy v rodinách často shlukují, nemají jednoznačný vzor dědičnosti
- ztěžuje to určení rizika dědičnosti, nebo přenosu těchto poruch

Základní definice

- **Centrální dogma:** DNA (gen) → transkripce → mRNA → translace → protein → uplatnění proteinu → dědičný znak
- Gen
- Znak

rozdělení dle uplatnění: Anatomicko-morfologické
Fyziologické
Psychologické

rozdělení dle měřitelnosti: Kvalitativní
Kvantitativní

- Genotyp
- Fenotyp

Typy dědičnosti

– Dědičnost:

Monogenní

Polygenní a komplexní (multifaktoriální)

– Chromozomové aberace:

Numerické

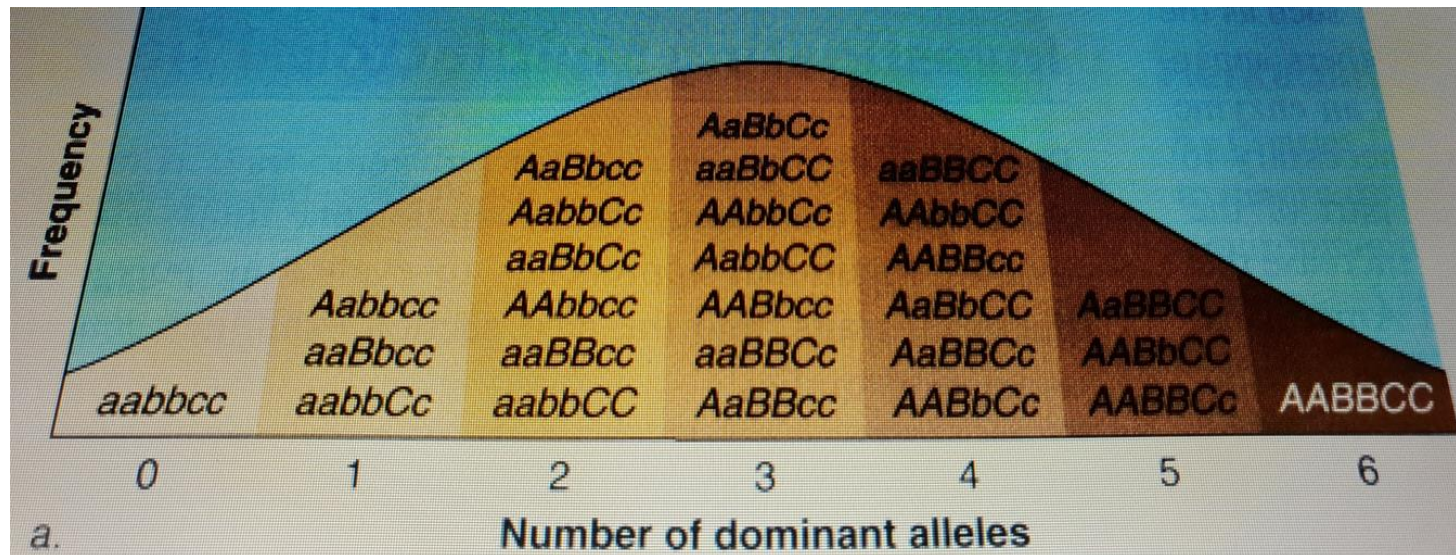
Strukturální

– Mitochondriální dědičnost (tzv. maternální dědičnost)

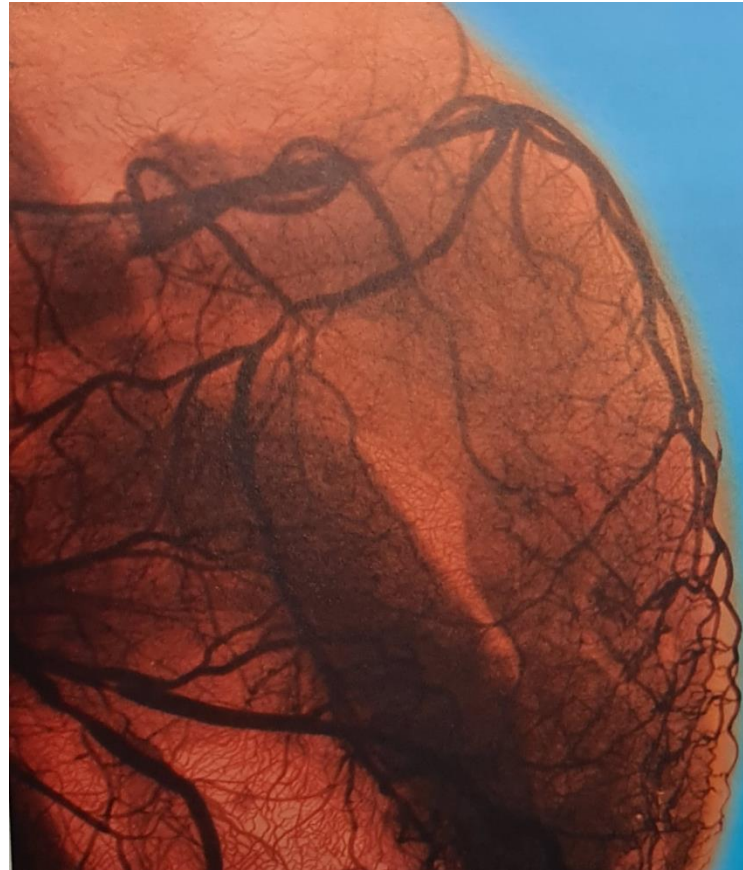
Polygenní dědičnost

- určena mnoha geny na různých lokusech s malými aditivními efekty
- geny malého účinku označujeme jako minoritní geny

CAVE: nezaměňovat za komplexní (multifaktoriální dědičnost)



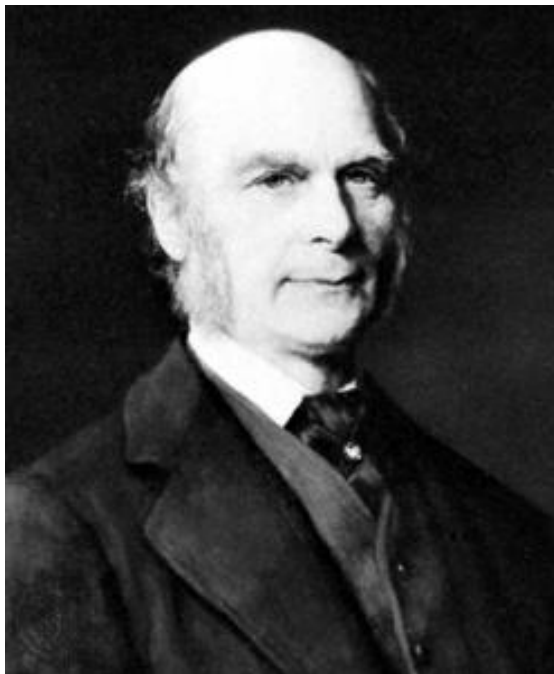
Kazuistika – kardiovaskulární onemocnění: kombinace genetických faktorů a prostředí



Zdroj obrázku: Snustad P., Simmons M. I.
Genetika Brno: MUNI, 2009, s. 690

Komplexní (multifaktoriální) dědičnost - historie

- Sir. Francis Galton (16. 2. 1822 – 17. 1. 1911, *bratranec Charlese Darwina)
- první vědec studující multifaktoriální dědičnost



Zdroj obrázku: Francis Galton British scientist
In [Francis Galton | Biography, Travels, & Eugenics](#)
[| Britannica](#)

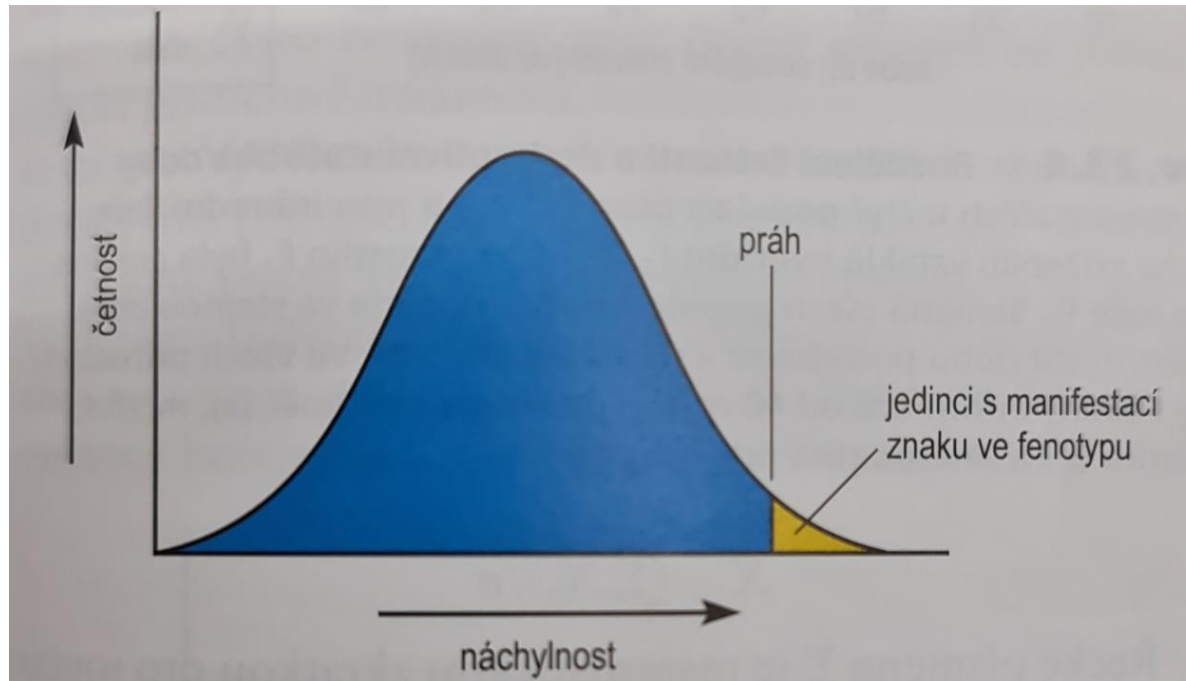
Komplexní (multifaktoriální) dědičnost - definice

- polygenní, ovlivněná genovým pozadím (prenatálním i postnatálním prostředím jednotlivce)
- Choroby s komplexní dědičností jsou nemoci způsobené kombinací genetických, epigenetických a environmentálních faktorů

Variabilita fenotypu

Gaussova křivka – projev znaku v generaci

Celková variabilita fenotypu



$$V_P = V_G + V_E + V_{GE}$$

Zdroj obrázku: Snustad P., Simmons M. I. *Genetika* Brno: MUNI, 2009, s. 693

Environmentální faktory ovlivňující komplexní dědičnost

- Strava s vysokým obsahem tuku
- Nedostatek pohybu
- Kouření
- Expozice alergenům, karcinogenům, nebo infekčním agens
- Změna životního stylu a prostředí (posuny ve stravě, sociální stres, změna klimatu) mohou výrazně ovlivnit účinky genů:

Diabetes – u domorodých Američanů

Hypertenzi – u afroameričanů

Rakovinu kůže – u severoevropanů

Charakteristické znaky komplexní dědičnosti

- znak je častější mezi blízkými příbuznými probanda u vzdálenějších příbuzných se stává méně častou
- větší konkordanci lze očekávat u monozygotních dvojčat než u dizygotních dvojčat

Procento společných genů v závislosti od příbuznosti:

- Monozygotní dvojčata – 100 %
- I. stupeň: rodiče, děti, sourozenci – 50 %
- II. stupeň: tety, strýcové, synovci, neteře, prarodiče – 25 %
- III. stupeň: první bratrance – 12,5 %

Anatomické a fyziologické znaky děděné polygenním způsobem

- Menarché
- Menopauza
- Krevní tlak v graviditě
- Tvar pánve
- Výška
- Hmotnost (tendence k obezitě)
- Odpověď na medikamentózní léčbu

Co je typické pro komplexní (multifaktoriální) choroby?

- Nástup v pozdějším věku
- Postupný rozvoj
- Nekompletní penetrance
- Vyšší frekvence
- Kombinace genetické výbavy (polygenní dědičnost) a zevních vlivů
- Vykazují familiární agregaci
- U vzdálenějších příbuzných jsou méně časté
- Riziko opakování v závislosti na závažnosti postižení, počtu postižených v rodině, pohlaví postižených
- nejsou monogenní a nevyznačují se mendelovskými typy dědičnosti
- Je-li znak podmíněn převážně genetickými faktory, pak monozygotní dvojčata budou ve znaku vysoce konkordantní

Genetické poradenství u rodin s výskytem komplexních (multifaktoriálních) nemocí

- odhad empirického rizika – rizika rekurence pozorované u podobných rodin a u příbuzných stejného stupně příbuznosti
- Riziko rekurence je vyšší:
 - když je postiženo více příbuzných
 - při těžší formě postižení
 - při ranějším nástupu onemocnění
 - když je postižená osoba pohlaví, které bývá postižené méně často
 - při konsanguinitě

Přehled vybraných nemocí s komplexní (multifaktoriální) dědičností

- Hypertenze
- Ischemická choroba srdeční
- Diabetes mellitus
- Rakovina
- Revmatoidní artritida
- Demence
- Alzheimerova choroba
- Roztroušená skleróza
- Systémový lupus erythematodes
- Vrozená luxace kyčlí
- Kardiální vady
- Rozštěpy rtu a patra
- Rozštěpy neurální trubice
- Pylorostenóza
- Hypospádie, epispádie
- Epilepsie

Studium monozygotních a dizygotních dvojčat – hodnoty shody

- Větší shoda frekvence nemoci u monozygotních dvojčat oproti dizygotním poskytuje důkaz, že onemocnění má genetickou složku

NEMOC	MZ dvojčata	DZ dvojčata
Roztroušená skleróza	18	2
Schizofrenie	46	15
Revmatoidní artritida	12	3
Rozštěp rtu s rozštěpem patra	30	2
Systemový lupus erythematoses	22	0

Studium dvojčat – další nemoci se silnou genetickou složkou

Ischemická choroba srdeční

- míra shody u monozygotních dvojčat naznačuje silnou genetickou složku, ačkoli vývoj tohoto stavu mohou ovlivnit i jiné než genetické složky (strava, fyzická aktivita a kouření).

Bipolární porucha

- charakterizována prudkými, až nepřírozenými výkyvy nálad
- porucha postihuje přibližně 0,8 % populace

Vrozená luxace kyčlí

- nejčastější vrozená vada u dětí (incidence 5/1000 živě narozených dětí)
- příčina vzniku není jednoznačně známá
- výskyt v naší populaci 3 %, skutečné luxace 0,3 %
- nejde o klasické vykloubení, ale o narušení vývoje kloubů
- častější výskyt u dívek 3 – 5x
- sezónní výskyt – častěji v zimních měsících
- rasový výskyt – u afroameričanů vzácně

Riziko rekurence vrožené luxace kyčlí v rodině

POSTIŽENÝ	OSOBA V RIZIKU	OBECNÉ RIZIKO	RIZIKO PRO CHLAPCE	RIZIKO PRO DÍVKY
Jeden sourozenec	Sourozence	6 %	1 %	11 %
Jeden rodič	Potomek	12 %	6 %	17 %
Jeden sourozenec a jeden rodič	Další potomek	36 %		
Příbuzný II. stupně	Synovec, neteř	1 %		

Vrozené kardiální vady

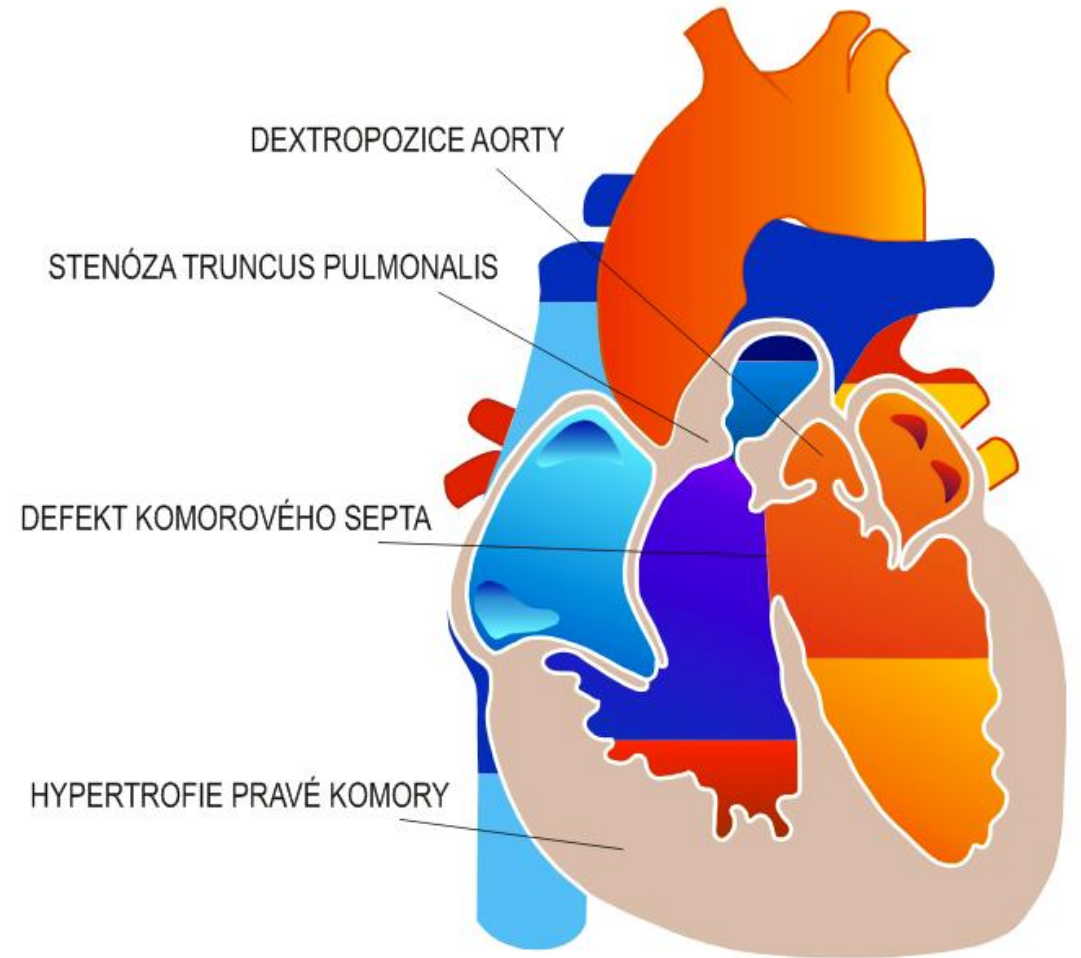
- incidence 6-8/1000 živě narozených
- obecně tvoří více než 40 % všech registrovaných vrozených vad v ČR
- etiologie většinou není jasná
- cca u 3% je součástí vrozené chromozomové aberace (+21; +18; +13; 45,X; 18q-; 4p-; delece 22q11 – DiGeorge sy)
- vyskytují se i u monogenních nemocí – Williams sy.; Holt- Oram sy.; Noonan sy...
- nejčastěji diagnostikovanými jsou defekt komorového septa a defekt síňového septa
- prenatální ultrazvuková diagnostika: komplexní UZ ve 20 g.t. a specializovaný kardiologický UZ v 21 g.t.

Rozdělení vrozených kardiálních vad

VROZENÉ KARDIÁLNÍ VADY		
ACYANOTICKÉ		CYANOTICKÉ
bez zkratů	s levo-pravým zkratem	s pravo-levým zkratem
aortální stenóza	defekt septa komor	Fallotova tetralogie
stenóza plicnice	defekt septa síní	transpozice velkých cév
koarktace aorty	otevřená Botallova dučej	hypoplastické levé srdce
interrupce aortálního oblouku	kompletní AV kanál	pulmonální atrézie
	parciální anomální návrat plicních žil	atrézie trikuspidální chlopně
	Lutembacherův syndrom (defekt septa, stenóza mitrální chlopně)	VSV s funkčně jedinou srdeční komorou

Fallotova tetralogie

- Defekt komorového septa
- Dextropozice aorty, nasedá nad defektem septa
- Stenóza plicnice: infundibulární nebo valvulární
- Hypertrofie pravé komory



Zdroj obrázku: Fallotova tetralogie WikiSkripta,
In: [Fallotova tetralogie – WikiSkripta](#)

Riziko opakování vrozené kardiální vady v rodině

POSTIŽENÝ	RIZIKO
Populační riziko	0,5 – 1 %
Sourozenec	2 – 3 %
Příbuzný II. stupně	1 – 2 %
Otec	2 – 3 %
Matka	5 %
2 sourozenci	10 %

Rozštěpy rtu a/nebo patra (CLP)

- způsobeny nesrostením měkkých event. tvrdých tkání obličeje/patra v 6 – 12 g.t.
- incidence 1/1000 živě narozených
- obecně tvoří 7,42 % všech registrovaných vrozených vad v ČR
- riziko vzniku obličejového rozštěpu je významně zvýšeno: při výskytu rozštěpové vady obličeje v rodinné anamnéze; při onemocnění těhotné ženy cukrovkou a epilepsií s léčbou antiepileptiky; při léčbě tetracykliny; u některých chromozomálních aberací (trizomie +13,+18); u některých genetických syndromů: van der Woude sy.; EEC sy.; Pierre Robinova sekvence.
- prenatální UZ diagnostika:
 - ve 12.-13. a 20. g.t. , při pochybnostech lze provést magnetickou rezonanci
- prevence: kyselina listová

Rozštěpy rtu a/nebo patra (CLP)

Rozštěp patra



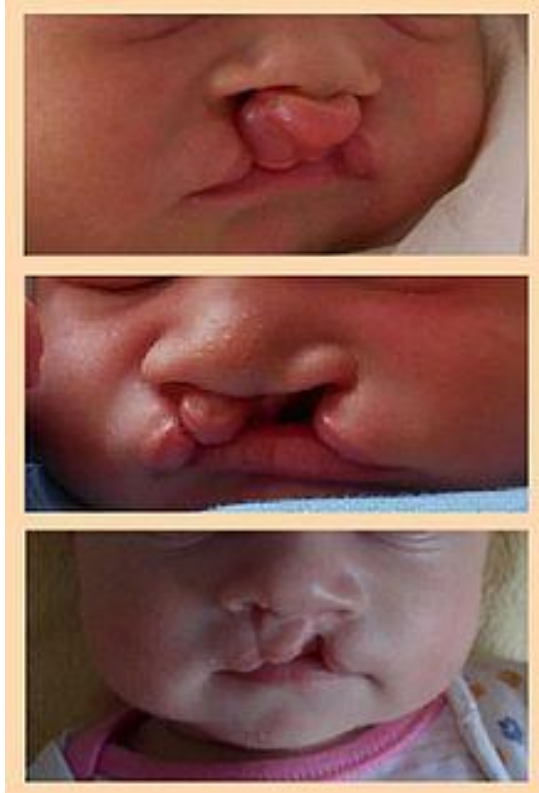
Jednostranný rozštěp rtu



Zdroj obrázků: Rozštěp patra ŠŤASTNÝ ÚSMĚV, z.s. In [ŠŤASTNÝ ÚSMĚV | Občanské sdružení \(stastny-usmev.cz\)](http://stastny-usmev.cz)

Rozštěpy rtu a/nebo patra (CLP)

Oboustranný rozštěp rtu



Plastická operace



Riziko opakování rozštěpové vady rtu (CL) / patra (CP) rodině

Postižený	CLP	CP
Sourozenec - obecné riziko	4 %	1,8 %
Sourozenec – izolovaný výskyt	2,2 %	
2 sourozenci	10 %	8 %
Jeden sourozenec a jeden rodič	10 %	
Potomek	4,3 %	3 %
Příbuzný II. stupně	0,6 %	

Rozštěpy neurální trubice (NTD)

- ve 3. – 4. g.t. se vyvíjí základ míchy a mozku
- vytvoření neurální trubice je dokončeno přibližně do 28. dne gravidity
- incidence 0,2 - 1/1000 živě narozených
- riziko vzniku vady je podstatně zvýšeno: v případě pozitivní rodinné anamnézy; když gravidní trpí diabetem či epilepsií s léčbou antiepileptiky; u chromosomálních vad, genetických syndromů ; při podvýživě s nedostatkem kyseliny listové
- Biochemický screening – AFP v séru matky v 16. t.g. – zvýšená hodnota!
- Zvýšená hodnota AFP v plodové vodě
- Primární prevence – kyselina listová 0,8mg denně – nasadit před početím

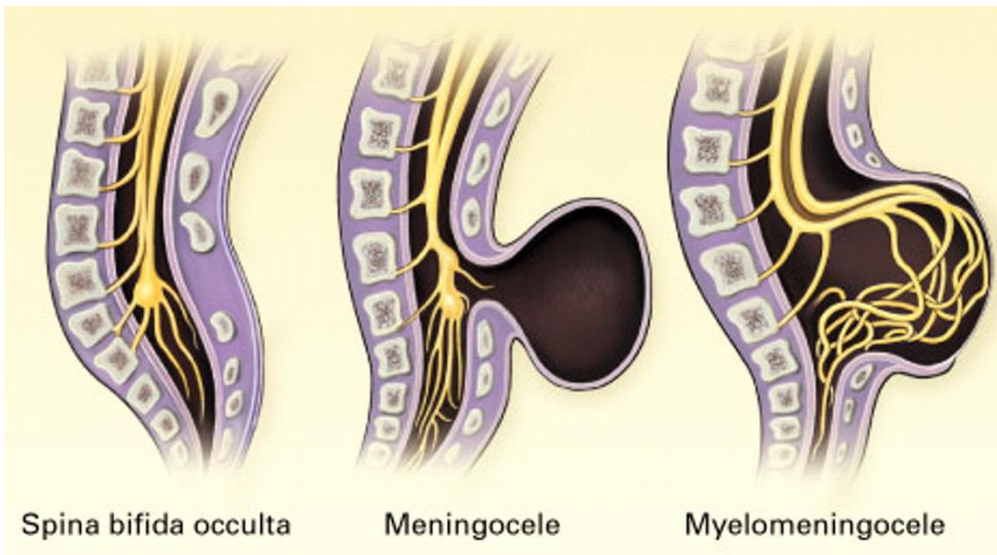
Riziko opakování rozštěpu neurální trubice (NTD)

Riziko recidivy NTD při izolovaném výskytu:

- postižení 1 sourozence platí obecné populační riziko;
- při postižení 2 sourozenců je riziko 10%.

Plod s anencefálií

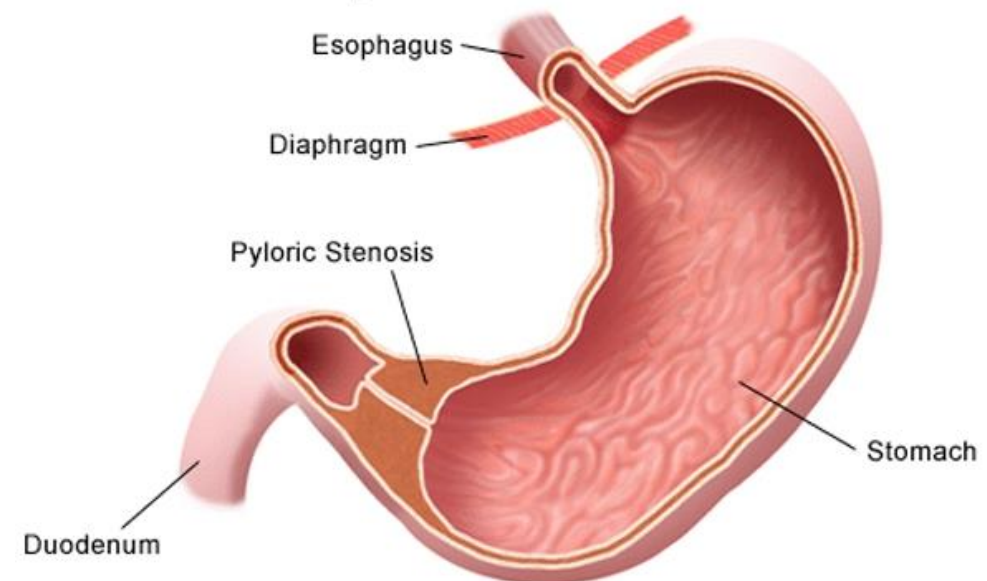
Spina bifida



Zdroj obrázku: Fetal Anencephaly Neural System – Abnormalities In [Neural System - Abnormalities - Embryology \(unsw.edu.au\)](#)

Vrozená pylorostenóza

- Vrozené zúžení vrátníku (pylorus), zbytnění hladkého svalstva vrátníku a celého žaludku
- častá vrozená vývojová vada dětského věku
- nejčastěji postihuje chlapce v poměru 1:150 a je u nich 5x častěji než u dívek, nejčastěji je u prvorozených chlapců



Zdroj obrázku: Laje P. *Pyloric Stenosis* Children's Hospital of Philadelphia In [Pyloric Stenosis | Children's Hospital of Philadelphia \(chop.edu\)](#)

Genetické poradenství

- Riziko rekurence nemocí s multifaktoriální dědičností je vyšší u bližších než u vzdálenějších příbuzných
- Empirické riziko – riziko rekurence nemoci/postižení pozorované u podobných rodin a u příbuzných stejného stupně příbuznosti
- Zvýšené riziko rekurence – při postižení více příbuzných; rannějším nástupu onemocnění; těžší formě postižení; při postižení osoby takového pohlaví, které bývá při dané nemoci postižené méně často; v případě konsanguinity

Genetické poradenství

- Primární prevence VVV

Plánování rodičovství, prekoncepční genetická a gynekologická konzultace, úprava životosprávy, vitamíny, eliminace rizik.

- Sekundární prevence VVV

Prenatální screening I. a II. trimestru v případě záchytu VVV
genetická konzultace, objasnění příčin vzniku, prognóza a navržení
možných řešení zdravotního problému u plodu.

Pro každé počaté dítě platí 3 – 5 % riziko vzniku VVV(která se
v rodině nevyskytla).

Závěr

- Komplexní (multifaktoriální) dědičnost je výsledkem kombinace mnoha genetických a environmentálních faktorů, z nichž ne všechny jsou známy.
- Žádný jednotlivý gen nebo faktor prostředí tedy nezpůsobuje komplexní onemocnění
- Značné množství vrozených vad, stejně jako mnoho nemocí dospělého věku se dědí komplexně a vyskytují se alespoň u 1 z 1000 jedinců
- Předvídat riziko výskytu komplexního onemocnění je obtížné, protože každý faktor přispívá jen malou částí k celkovému riziku vzniku nemoci

Literatura

- Snustad P., Simmons M. I. *Genetika* Brno: MUNI, 2009, ISBN 978-80-210-4852-2
- Passarge E. Barevný atlas genetiky, 5. vydání Praha: Grada, 2019 ISBN 978-80-247-3099-8.
- Nussbaum R.I., McInnes R.R., Willard H.F. *Klinická genetiky*, Thompson & Thompson 6. vydání Praha: Triton, 2004 ISBN 88-7254-475-6