


Dědičnost kvantitativních znaků

Polygenní dědičnost

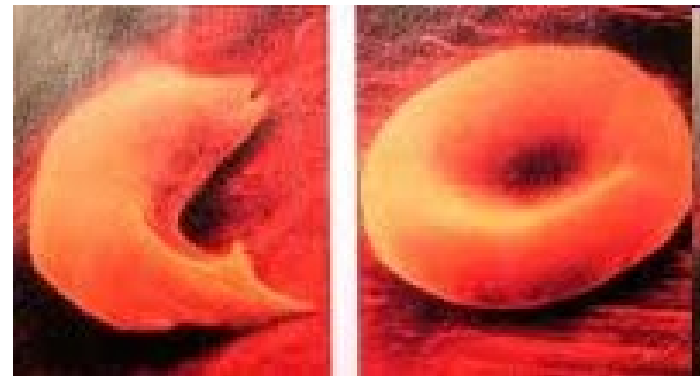
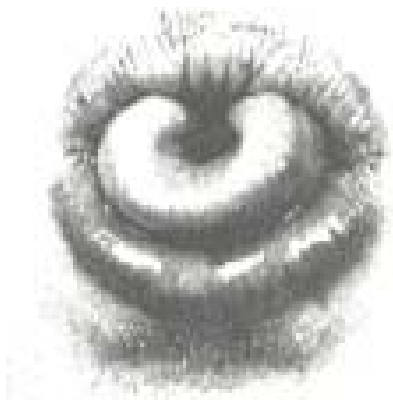
Multifaktoriální a komplexní znaky



20. 12. 2012

Mgr. et Mgr. Lenka Falková

- **monogenní znaky/onemocnění**: vznik znaku podmíněn jedním genem
- **monogenní dědičnost**
- **kvalitativní znaky** – hodnoceny podle kvality projevu – bezrohost/rohatost, fialová/bílá barva...
diskontinuální, nespojitá variabilita (ANO/NE)



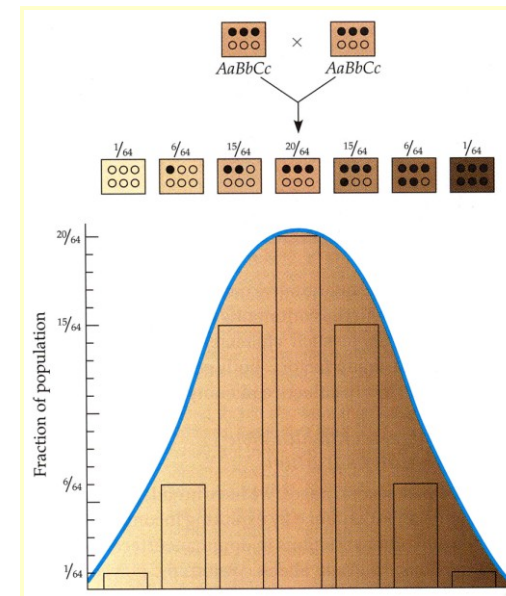
A-

- **polygenní dědičnost**
- **znaky/nemoci s polygenní dědičností**

podmíněna mnoha geny

výsledná hodnota znaku dána součtem působení všech alel polygenního systému

- pigmentace lidské kůže – tři samostatně děděné geny (pravděpodobně více)
- 3 geny *A, B, C* (alely pro tmavou kůži), každá přispívá do fenotypu tmavou „jednotkou“
- s alelami *a, b, c* ve vztahu neúplné dominance
- *AABBCC* – velmi tmavý
- *aabbcc* – velmi světlá pleť
- *AaBaCc* – střední odstín
- kumulativní účinek alel



- **kvantitativní znaky** – znaky měřitelné = kvantifikovatelné
- plynulá - kontinuální proměnlivost
- výška, hmotnost, obsah tuku v mase, IQ...

Komplexní znaky

Komplexní nemoci

- **komplexní** fenotypy – ovlivněny kombinací **genetických faktorů a faktorů prostředí**
- kontinuální variabilita – jeden fenotyp plynule přechází v další
- př. velikost těla, výška, hmotnost, aktivita enzymů, krevní tlak, reprodukční schopnosti
- → znaky měřitelné = kvantifikovatelné → kvantitativní znaky
- genetické faktory + faktory prostředí ovlivňují kvantitativní znaky

Multifaktoriální nemoci/znaky/dědičnost

- znaky podmíněny mnoha faktory prostředí a genotypu
- komplexní = multifaktoriální dědičnost

Geny a onemocnění



Monogenní nemoci

- Huntingtonova ch.
- Spinocerebelární ataxie
- Tuberózní skleróza



Komplexní nemoci

- Alzheimerova nemoc
- Kardiovaskulární choroby
- Autismus
- Parkinsonova nemoc



Nemoci vyvolané zev. faktory

- Influenza
- Hepatitida
- Spalničky

■ - Prostředí

■ - Geny

- dědičnost se podílí na většině běžných onemocnění
- u dvou ze tří jedinců způsobují během života onemocnění nebo předčasnou smrt nemoci jako například infarkt myokardu, vrozené vývojové vady, rakovina, diabetes mellitus, Alzheimerova choroba

Tabulka 15.1 Frekvence různých typů dědičných onemocnění

Typ dědičnosti	Incidence při porodu (na 1000)	Prevalence ve věku 25 let (na 1000)	Prevalence v populaci (na 1000)
Onemocnění způsobená genomovými a chromozomovými mutacemi	6	1,8	3,8
Onemocnění způsobená mutacemi jednoho genu	10	3,6	20
Onemocnění s multifaktoriální dědičností	~ 50	~ 50	~ 600

Údaje upraveny a převzaty z Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 3. vyd., Churchill Livingstone 1997, Edinburgh.

Charakteristické vlastnosti komplexní dědičnosti

- ❑ onemocnění s komplexní dědičností nejsou monogenní choroby a nevyznačují se jednoduchými mendelovskými vzory dědičnosti
- ❑ onemocnění s komplexní dědičností vykazují familiární agregaci, protože příbuzní postiženého jedince pravděpodobněji než nepříbuzné osoby nesou k onemocnění predisponující alely sdílené s postiženým
- ❑ nemoc je častější mezi blízkými příbuznými daného pacienta a u vzdálených příbuzných se stává méně častou
- ❑ u příbuzných sdílejí genotypy predisponující ke vzniku onemocnění může docházet k neúplné penetranci, protože v patogenezi onemocnění hrají zásadní roli i negenetické faktory

kardiovaskulární onemocnění, Parkinsonova nemoc, autismus, roztroušená skleroza, diabetes mellitus, maniodepresivní psychoza, schizofrenie, sklony k alkoholismu, inteligence, osobnostní rysy...

Rakovina = genetické onemocnění



Nádorová onemocnění

- druhá nejčastější příčina úmrtí západního světa
- na buněčné úrovni se vždy jedná o **poškození genetické informace**
- **komplexní a multifaktoriální** onemocnění
- iniciace nádorového onem. - primárně v jedné buňce organismu jako důsledek **kumulace celé řady mutačních změn**: onkogenů, supresorových genů, genů repačních a signálních drah
- **narušení procesů proliferace a diferenciac** k selekční růstové výhodě klonu
- buňky klonu **unikají protinádorovým mechanismům**: reparace DNA, působení protirůstových signálů, imunologické procesy vedoucí k zániku neregulovatelného klonu, senescence, apoptóza
- **Somatické mutace** - vznikají v jednotlivých buňkách těla (spontánní nebo indukované faktory zevního prostředí) a nejsou přenášeny v zárodečné linii -> **nádory SPORADICKÉ**
- **Zárodečné (germinální)** mutace - ve všech buňkách organismu, jsou přenášeny do následujících generací - příčina **dědičné predispozice ke vzniku nádoru = nádorové syndromy**

Rakovina = genetické onemocnění

- ❑ **geny** řídící buněčný růst a dělení → jejich mutace => rakovina
- ❑ nádory – výsledkem **genetických poruch**
- ❑ mutací kritických genů → poškození biochemických procesů → neregulovaná proliferace buněk
- ❑ poruchy vyvolány/zhoršovány faktory prostředí – strava, slunce, znečištěné živ. prostředí...

- ❑ nádor – vznik z nepřetržitě se dělících buněk
- ❑ porucha kontroly buněčného dělení, ztráta kontroly – v důsledku genetických změn
- ❑ maligní n. – buňky se z něj uvolňují, napadají okolní tkáň
možné šíření do dalších míst → sekundární nádory
= metastázování
- ❑ benigní n. – nádorové buňky nenapadají okolní tkáň

Genetická podstata rakoviny

- ❑ nádorový stav je klonálně dědičný: všechny buňky vzniklé z rakovinné buňky, jsou rakovinné
- ❑ nádory vyvolány látkami, které způsobují mutace
- ❑ některé typy rakoviny – výskyt v rámci rodin
- ❑ některé typy rakoviny bílých krvinek spojeny s chromozomovými aberacemi



rakovina způsobena genetickými poruchami

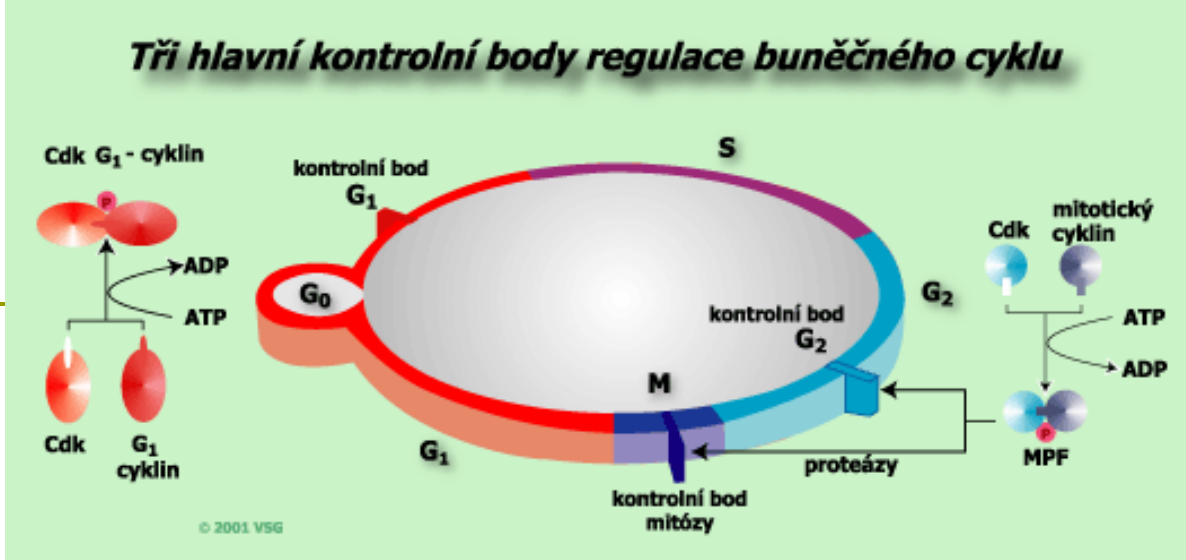
Klasifikace nádorů: podle typu buněk (tkání), ze kterých vznikají

- ❑ **karcinomy** – nádory epiteliálních buněk (asi 80-90% lidských nádorů)
- ❑ **sarkomy** – pevné nádory konektivních tkání – svalů, kostí, chrupavky (např. fibrosarkomy, liposarkomy, osteosarkomy)
- ❑ **leukémie a lymfomy** - odvozené od hematopoietických buněk a buněk imunitního systému (leukémie – z buněk, které se volně pohybují cirkulací; lymfomy – z B a T lymfocytů, agregují a tvoří solidní nádory, často v lymfatických uzlinách)
- ❑ **neuroektodermální** - nádory odvozené z nervové tkáně (gliomy, glioblastomy, neuroblastomy, schwannomy, meduloblastomy)
- ❑ **germinální nádory** – odvozené z totipotentní zárodečné buňky

Rakovina

- skupina nemocí
- nejrozšířenější nádor plic, nádory prsu, prostaty
- odvozeny z aktivně dělících se skupin buněk (epitel střeva, plic, prostaty)
- vzácnější – ze skupin buněk, které se typicky nedělí (svalové, nervové b.)

Vznik nádoru



- způsoben **mutacemi** genů, které kódují proteiny, které se podílejí na **řízení buněčného cyklu**
- možnost vzniku jako důsledku **poškození apoptózy** (programované buněčné smrti)
- různé typy nádorů – spojeny s mutacemi různých genů
- nádorové b. – **stimulace** svého **růstu a dělení**
- **neodpovídají** na signály **inhibující** buněčný růst
- „obchází“ přirozený mechanismus zabíjející abnormální buňky
- nesmrtelné buňky se mohou dělit neomezeně
- nádory mohou expandovat
- metastatické nádorové b. mohou napadat další tkáně
- mutované geny aktivně podporující buněčný cyklus = **onkogeny**
- mutované geny selhávající v potlačení buněčného cyklu = **nádorové supresorové geny**

- ❑ **karcinogeny/kancerogeny** – látky schopné ireverzibilně transformovat normální buňky na nádorové buňky
- ❑ záření, chemické mutageny, některé viry
- ❑ **Kancerogeneze**
proces vzniku a vývoje nádoru
je víceúrovňový proces
podstatou kancerogeneze je **postupné hromadění genetických změn**
- ❑ **Neoplastická transformace** - je přeměna somatické buňky v buňku nádorovou



Dědičnost v onkologii

- sporadické nádory – cca 70 %
- **familiární formy nádorů** – cca 25 % (incidence nádorů 2-3násobná, ve věku spíš typickém pro daný typ nádorů)
kombinace rizikových genetických i negenetických faktorů, multifaktoriální dědičnost
- **hereditární formy nádorových syndromů** – cca 3 – 10 %
(incidence nádorů 5 a více násobná, výrazně mladší věk v době diagnózy, mnohočetné primární malignity)
predispozice ke vzniku nádorového onemocnění může být způsobena vysoce rizikovou zárodečnou mutací; mendelovský typ dědičnosti, dominantní nebo recesivní

Některé dědičné nádorové syndromy

V současné době popsáno **více než 200 hereditárních nádorových syndromů** (OMIM databáze) s převážně autozomálně dominantní dědičností.

- ❑ **familiární retinoblastom**; retinoblastom; gen *RB*; chromozom 13; předpokládaná funkce genu – regulace buň. cyklu a transkripce
- ❑ **Li-Fraumeniho syndrom**; sarkomy, nádor prsu; *TP53*; 17; transkripční faktor
- ❑ **neurofibromatóza typu 1**; neurofibromy; *NF1*; 17; regulace signalizace
- ❑ **neurofibromatóza typu 2**; neuromy, meningiomy; *NF2*; 22; vazba membr. proteinů k cytoskeletu
- ❑ **Wilmsův nádor**; *WT1*; 11; transkripční represor
- ❑ **familiární nádor prsu 1**; nádor prsu; *BRCA1*; 17; oprava DNA
- ❑ **familiární nádor prsu 2**; nádor prsu; *BRCA2*; 13; oprava DNA
- ❑ **familiární melanom**; melanom; *p16*; 9; inhibitor části buněčného cyklu
- ❑ **Von Hippel-Lindauův syndrom**; nádor ledvin; *VHL*; 3; regulace elongace

- **Leden 2009:** první dítě narozené po PID genu *BRCA1*
- Příklady správné nebo částečně správné interpretace směrem k veřejnosti:

HOME > HEALTH > HEALTH NEWS

Birth of first British baby genetically screened for breast cancer

A baby girl, the first in Britain genetically screened to be free from a potentially deadly breast cancer gene, has been born at a hospital in London.

 **Breast cancer gene-free baby born**

 **Breast cancer gene-free baby due**

Africa

[Home](#) > [News](#) > [Science](#)

Baby genetically selected to be free of breast cancer gene

By John von Radowitz, PA

Friday, 19 December 2008

▼ SHARE |  PRINT |  EMAIL |  TEXT SIZE

- Příklady chybné a/nebo matoucí interpretace směrem k veřejnosti:

The image shows a collage of news snippets illustrating misinterpretation of a story about a cancer-free baby. The snippets are arranged in a grid-like fashion, with some overlapping. The main story is about a baby born free of breast cancer after embryo screening. The snippets show various headlines and sub-headlines that misinterpret the story, such as 'First breast cancer-proof baby born', 'She may never get breast cancer - but girl's birth raises new doubts over designer babies', 'Baby to be born free of breast cancer after embryo screening', 'Britain's first 'designer baby' born free from cancer', 'Cancer-free baby for Christmas', and 'Woman to have first cancer-free baby in UK'. The snippets also show the date of the article, January 9, 2009, and the author, Emma Morton.

NEWS
Julie Goody
Help For Heroes
Pirates
Backing Brit Bic
Captain Crunch
San Justice
San Henry
San City
Royals
Cokeville
Go Green
The Vault
Muddle

NEWS Got a story? Text:

Act by Email
Data Data Data
Account Treatment
Wired Diet
Miles Skin Care
Categories

Google? Search

British doctors deliver cancer-proof baby
January 9th, 2009 - 3:07 pm ICT by MAM @MILLARAND CO.™

First breast cancer-proof baby born
By EMMA MORTON
Health and Science Editor

She may never get breast cancer - but girl's birth raises new doubts over designer babies

Baby to be born free of breast cancer after embryo screening **UK**

June 29, 2008
Baby to be born free of breast cancer after embryo screening

Home | Front Page
EXPRESS
The Four Gays
GO / Show list
Home
World News
Books

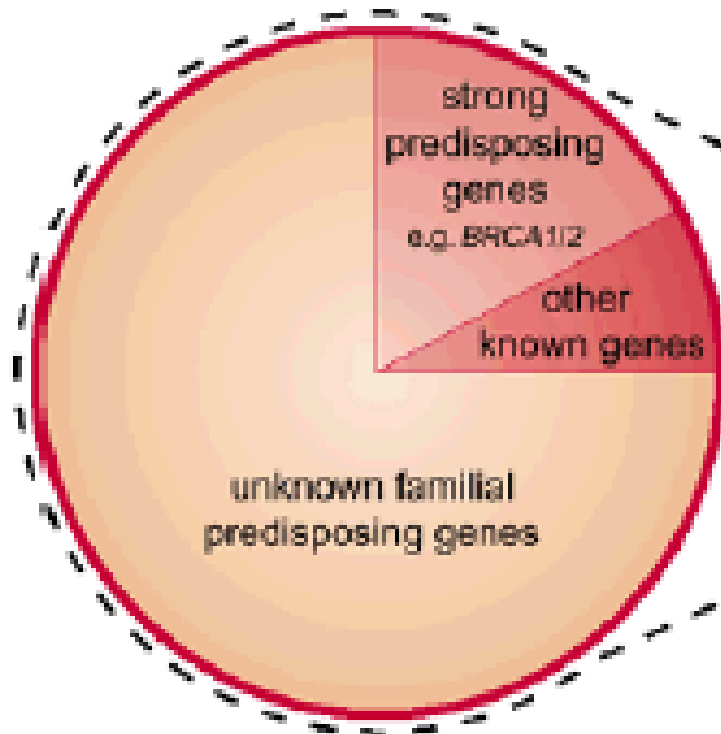
UK NEWS
FIRST BRITISH BABY 'FREE OF BREAST CANCER' BORN
Friday January 9, 2009

Britain's first 'designer baby' born free from cancer
Friday, January 9, 2009

Cancer-free baby for Christmas
Sophie Goodchild, Health Editor
19.12.08

Woman to have first cancer-free baby in UK
Friday, December 19, 2008

familial breast cancer



all breast cancer

