

PATOFYZIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU

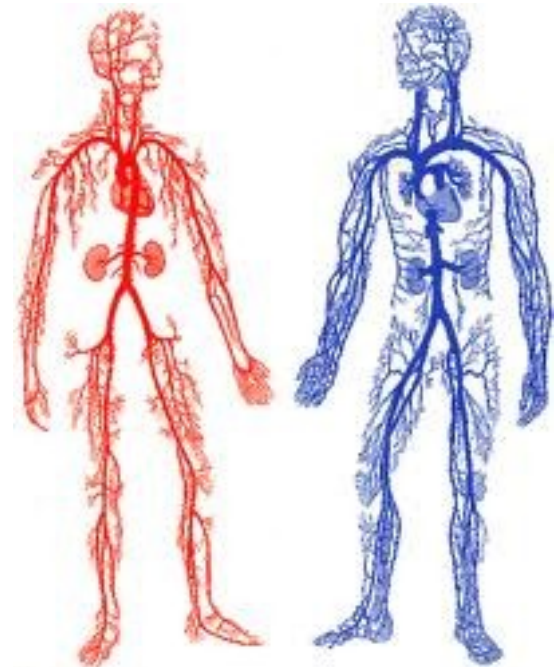
MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ



MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATOFYZIOLOGICKÝCH
PROCESŮ

Patofyziologie kardiovaskulárního systému

- Patofyziologie srdce a cévního systému
- Poruchy srdečního rytmu
- Poruchy tlaku krve
- Nemoci periferních cév



Kardiovaskulární systém

Kardiovaskulární systém = oběhová soustava

- srdce
- tepny
- vlásečnice
- žíly
- krev

Fce

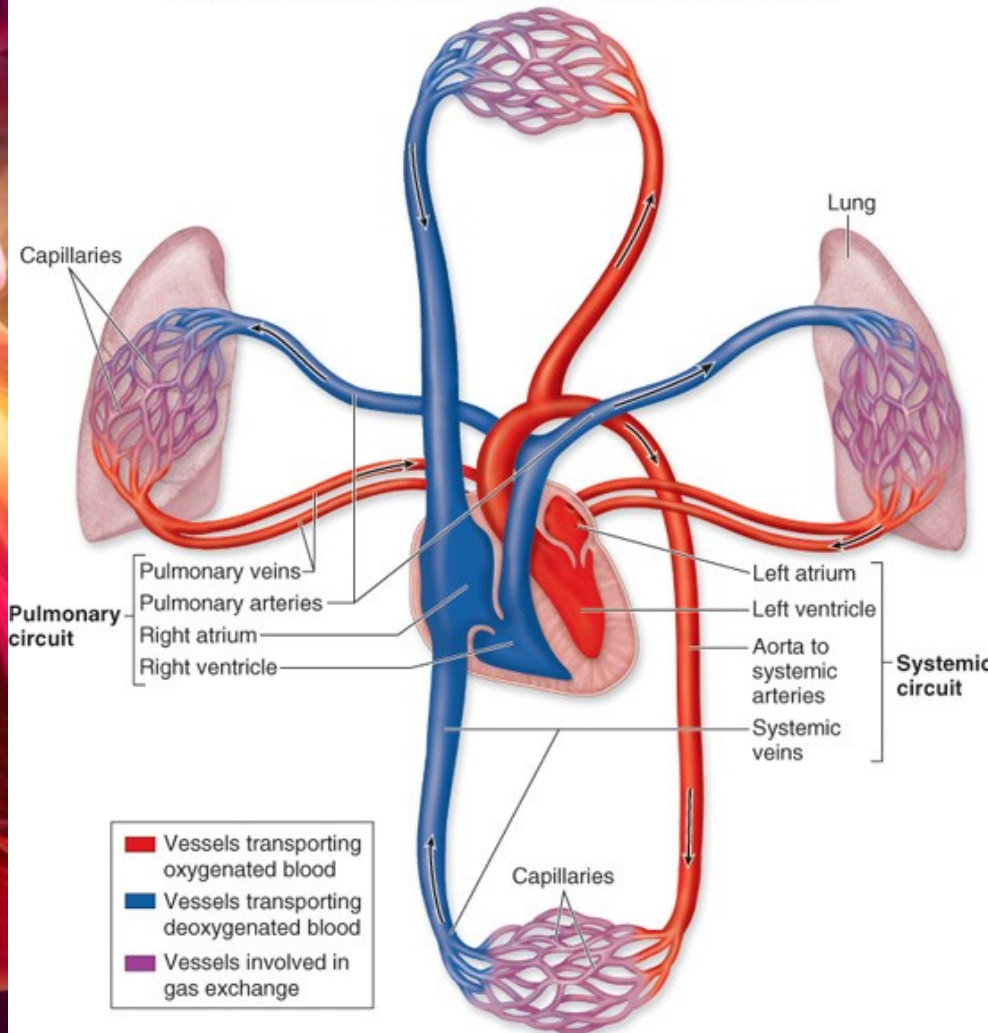
- transport živin, plynů a odpadních látek z tkání nebo do tkání
- transportním médiem je krev
- člověk a ostatní obratlovci mají uzavřenou oběhovou soustavu



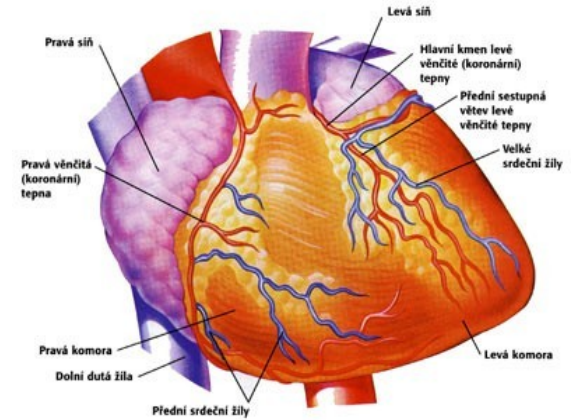
Krevní oběh

malý a velký krevní oběh

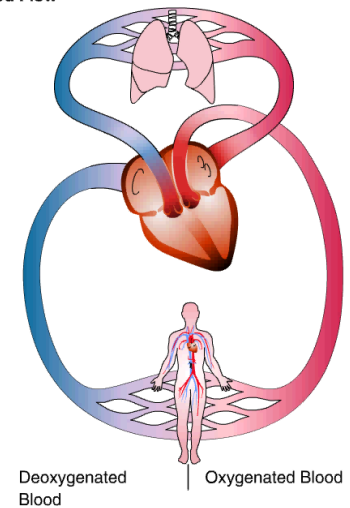
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



koronární oběh



Blood Flow

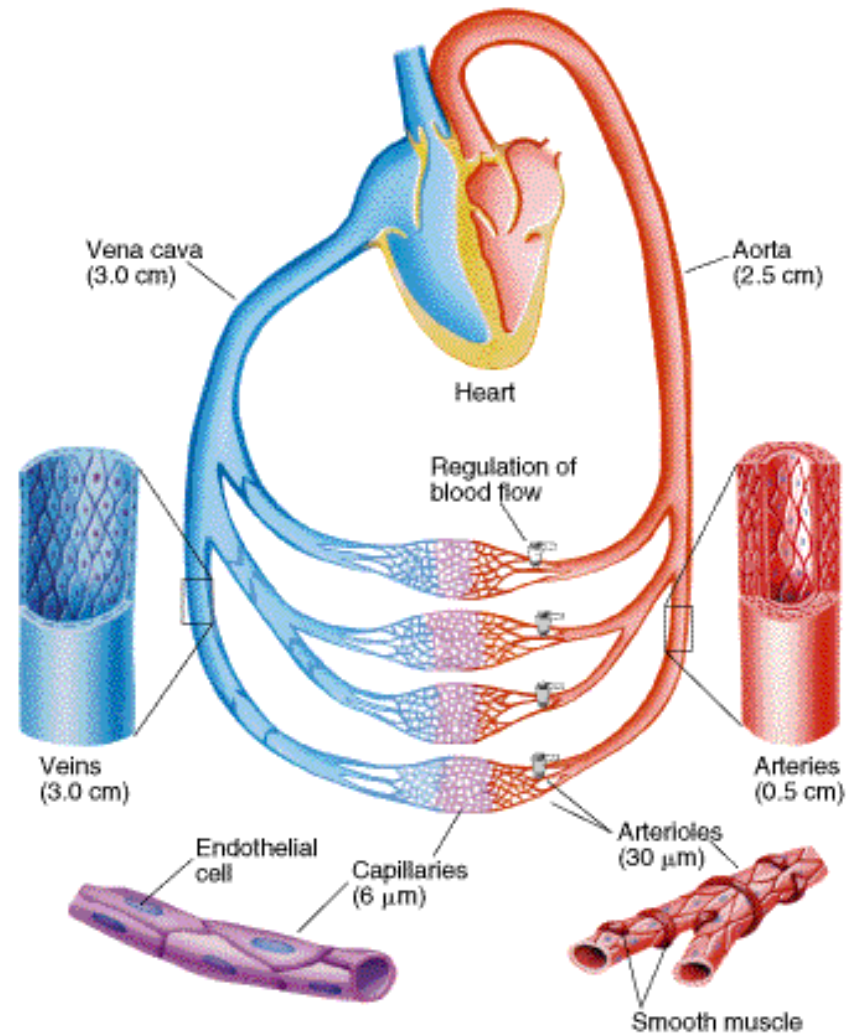
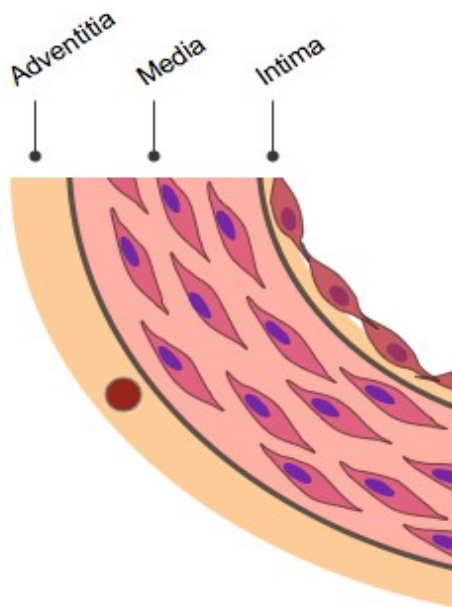


Krevní oběh

- dva oddělené okruhy
 - malý (plicní) oběh je poháněn pravou komorou srdeční
 - velký (systémový) oběh levou komorou
- tlak v plicním oběhu je 4 - 5 krát nižší než v oběhu systémovém
- objem krve, který je za časovou jednotku přečerpán malým a velkým oběhem, je stejný = minutový objem srdeční
- srdeční výdej je určen velikostí systolického tepového objemu (objem krve vypuzené během jedné srdeční kontrakce) a tepovou frekvencí
- srdce pracuje jako tlakové čerpadlo. Na jeho výkonu se podílí **složka statická**: překonání tlakového rozdílu mezi komorou a tepnou, a **složka kinetická**: udílí zrychlení vypuzenému množství krve.

Cévní systém

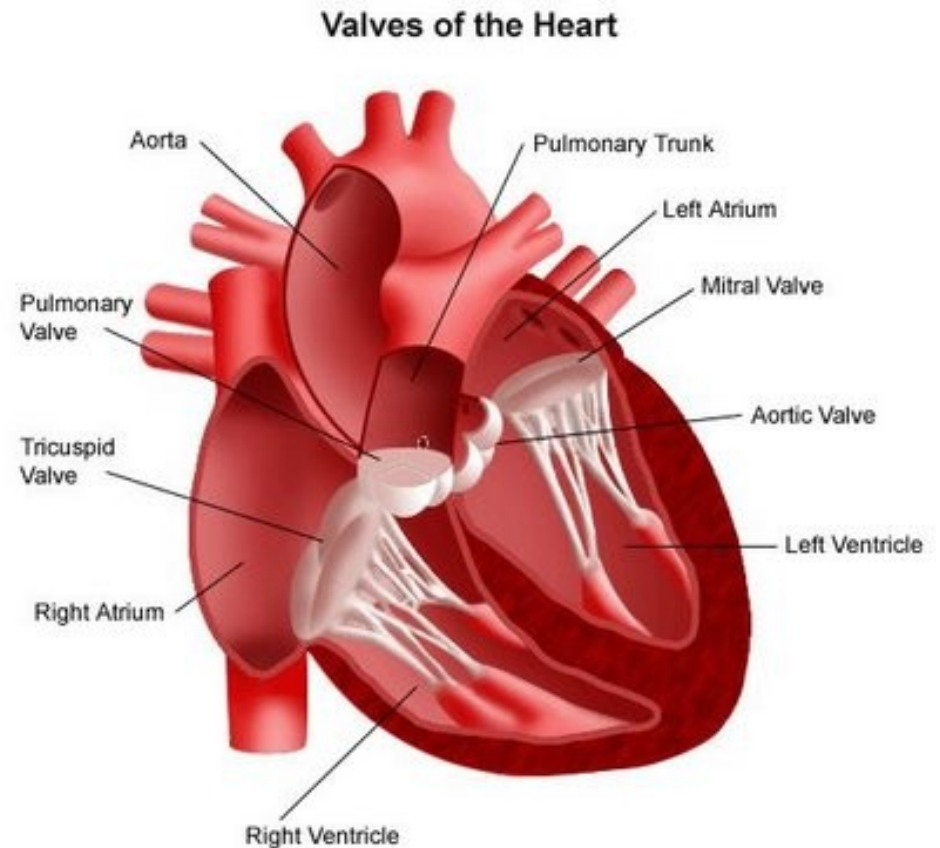
Cévní stěna



Cévní systém

Chlopně

- v srdci - cípaté a poloměsíčné
- v žilách (varixy, tromby, embolie)
- v lymfatických cévách



Srdce

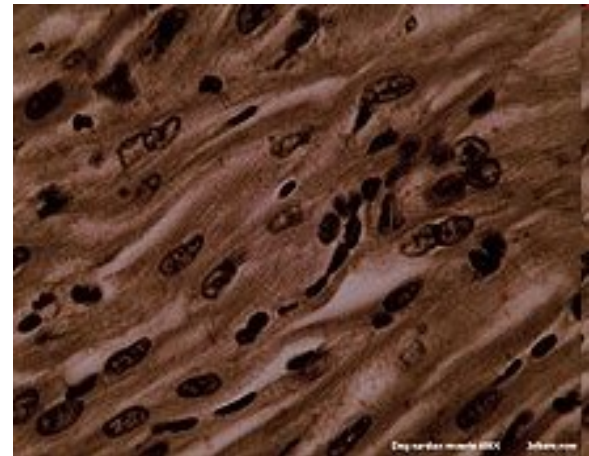
- dutý orgán, jehož stěny tvoří srdeční svalovina = speciální forma příčně pruhovaného svalstva, které je v trvalé aktivitě
- pravidelnými kontrakcemi zajišťuje neustálý oběh krve a mízy v organismu
- metabolismus srdeční svalové buňky je převážně vázán na oxidační pochody
- zdrojem energie pro srdeční činnost jsou mastné kyseliny, laktát, glukóza a v menší míře i aminokyseliny



Srdce

Kardiomyocyty - srdeční svalová vlákna

- obsahují jedno nebo dvě centrálně umístěná ovoidní jádra, mitochondrie a glykogenová granula
- v cytoplazmě kardiomyocytů (sarkoplazmě) je rovněž uložen **myoglobin**
- sarkoplazmatické retikulum tvořené soustavou váčků a cisteren je zásobárnou Ca^{2+} iontů



Srdce

Myokard

- srdeční svalovina = **syncytium** (soubuní) - jednotlivé svalové buňky jsou propojeny plazmatickými můstky
- buněčná jádra jsou uložena centrálně (jako u svalů hladkých), v myofibrilách je patrné příčné pruhování (jako u svalu kosterního)
- tloušťka stěny jednotlivých srdečních dutin je rozdílná (nejmohutnější v levé komoře)
- kromě svalových vláken, jejichž hlavní funkcí je kontrakce, lze v myokardu rozlišit i svalovou tkáň specializovanou na tvorbu a přenos vzruchů = vodivá soustava srdeční

Srdce

Myokard

- **Automacie** (chronotropie) = schopnost vytvářet vzruchy. Výsledkem vzruchové aktivity je sled pravidelných rytmických srdečních stahů i bez vnějšího podráždění
- **Vodivost** (dromotropie) = vzruch se přenáší na celou srdeční jednotku (síně a komory), čímž je zajištěn synchronní stah všech svalových vláken
- **Dráždivost** (bathmotropie) = možnost vyvolat svalový stah dostatečně silným, nadprahovým podnětem. Zatímco podprahový podnět stah nevyvolá, nadprahový podnět různé intenzity vyvolá stejnou odpověď, pokud se dostaví v období, kdy je svalovina schopna na podnět reagovat
- **Stažlivost** (inotropie) = schopnost svalové kontrakce a její závislost na dalších faktorech, např. na výchozím napětí svalového vlákna

Srdce

- v srdečním svalu jsou přítomny tři druhy buněk:
 1. „Rychlé buňky“ pracovního myokardu - reagují kontrakcí na elektrický signál a rychle vedou elektrický signál - nejčastější typ
 2. „Pomalé buňky“ - hrají důležitou roli při převodu signálu skrze SA a AV uzel
 3. „Pacemakerové buňky“ - generují elektrický signál
- spojení mezi dvěma buňkami je tvořeno desmosomy, ionty procházejí přes „gap junctions“

Fce kardiomyocytu

- Systolická fce srdce
- Diastolická fce srdce

Srdce

Kardiomyocyty obsahují 3 propojené systémy:

1. excitační

- účastní se šíření akčního napětí do okolních b. a zahajuje další pochody uvnitř kardiomyocytů

2. spřažení excitace a kontrakce

- mění elektrický signál na chemický

3. kontraktilní

- molekulární motor hnaný ATP



Srdce

1. Mechanismus kardiomyocytární činnosti

- elektrické aktivity srdečního svalu se zúčastňují K^+ (ICT), Na^+ (ECT) a Ca^{2+} (ER, ECT)

Fáze 0 - rychlá depolarizace kardiomyocytu

- při napětí -65 mV se otevírají napětím řízené Na kanály (INa)
- následný vtok Na^+ vede k depolarizaci až do kladných hodnot (cca $+40$ mV) a uzávěru Na^+ kanálů

Fáze 1 - částečná repolarizace

- podkladem je difúze K^+ specifickými iontovými kanály (Ito - „transient outward“)
- K^+ difunduje podle elektrického i chemického gradientu
- zároveň se otevírají Ca „long-lasting“ kanály (ICa-L)

Srdce

Fáze 2 („plateau“) - protrahovaná depolarizace

- depolarizace udržována influxem Ca^{2+} skrze ICa-L kanály
 - na rozdíl od I_{Na} nebo I_{to} , kanál ICa-L je řízen jak napětím, tak receptorovým mechanismem, kterým působí vegetativní nervová signalizace
 - Ca^{2+} se váže na ryanodinový receptor sarkoplasmatického retikula, odkud se uvolňuje velké množství Ca^{2+} iontů do cytoplasmy
 - Ca^{2+} se dále váže na troponin který následně změní svoji konformaci a přestane blokovat vazbu mezi aktinem a myosinem
 - následuje kontrakce svalového vlákna
 - otevírá se další „opožděný“ typ K^{+} kanálu (IK)
-
- během fází 0-2 jsou buňky srdečního svalu necitlivé k jakémukoli novému elektrickému signálu - refrakterní perioda

Srdce

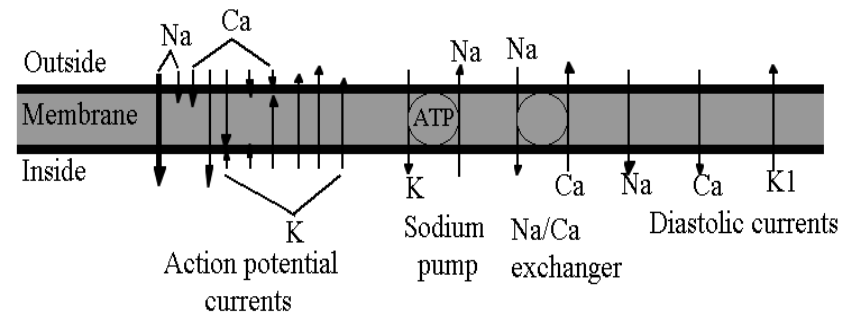
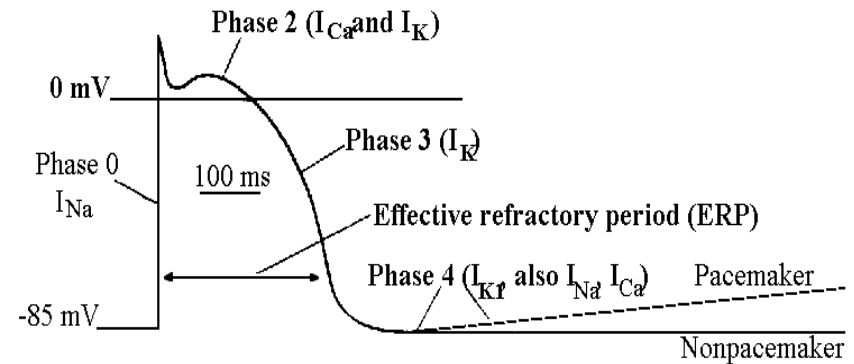
Fáze 3 - repolarizace

- po uzavření Ca^{2+} kanálu, výtok K^+ sníží napětí v kardiomyocytu ke klidovým hodnotám
- v čase mezi repolarizací a další depolarizací jsou Na^+ ionty pumpovány ven z buňky výměnou za K^+ Na/K ATP-ásou (3:2)
- některé Na^+ ionty se vrací do buňky výměnou za Ca^{2+} prostřednictvím specifického výměníku
- vápník je zároveň aktivně pumpován do sarkoplasmatického retikula
- srdeční sval je ve fázi relaxace

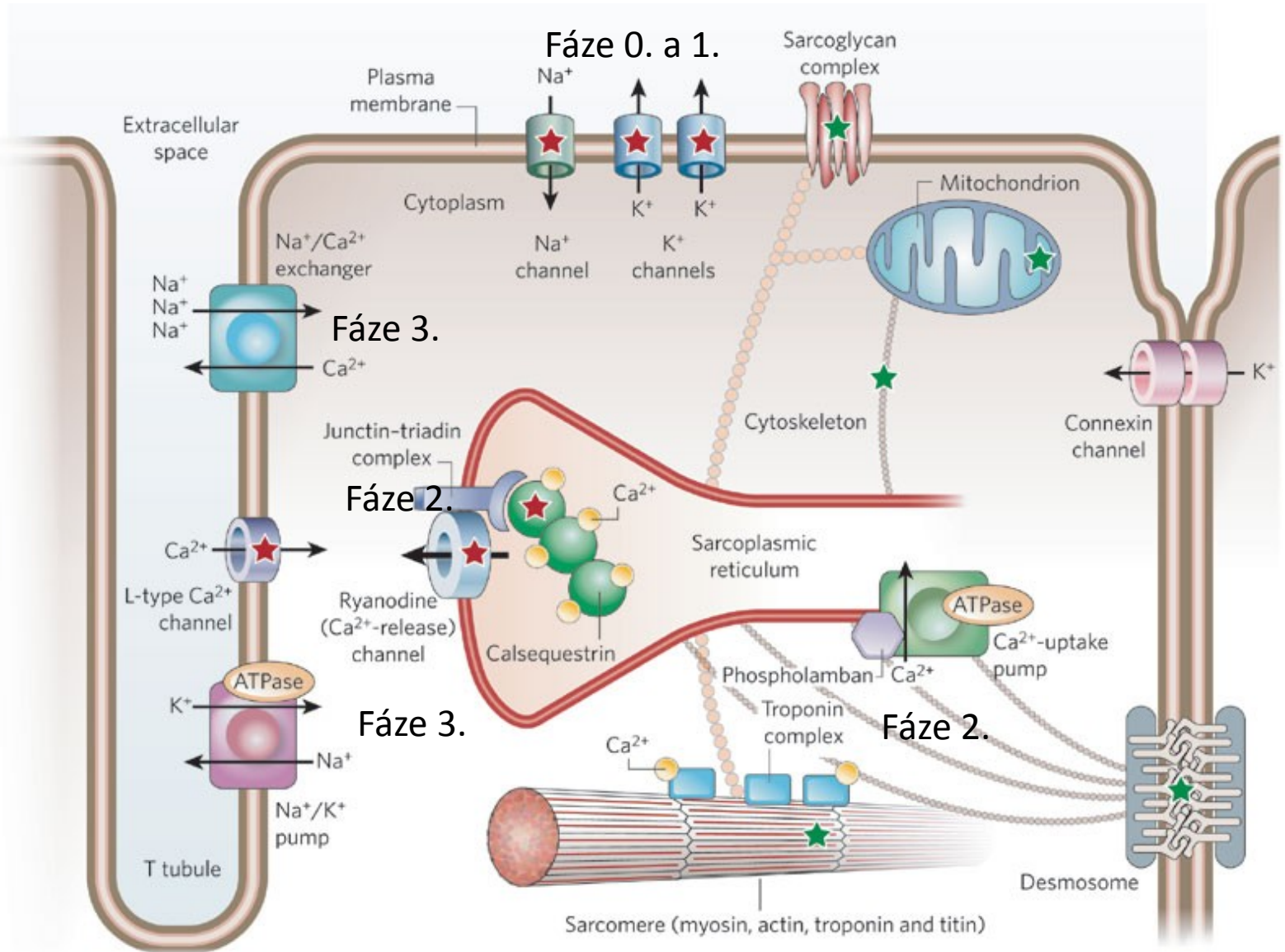
Srdce

Fáze 4 - rychlá depolarizace

- v pacemakerových buňkách zůstává část sodíkových, draslíkových a vápníkových kanálů otevřených i během diastoly, což vede ke kontinuálnímu úbytku negativního napětí až k hodnotám kolem -65mV
- tyto kanály jsou ovlivňovány jak parasympatickým, tak sympatickým nervovým systémem
- pacemakerové buňky se nacházejí v SA uzlu, AV uzlu a Purkyňových vlákních



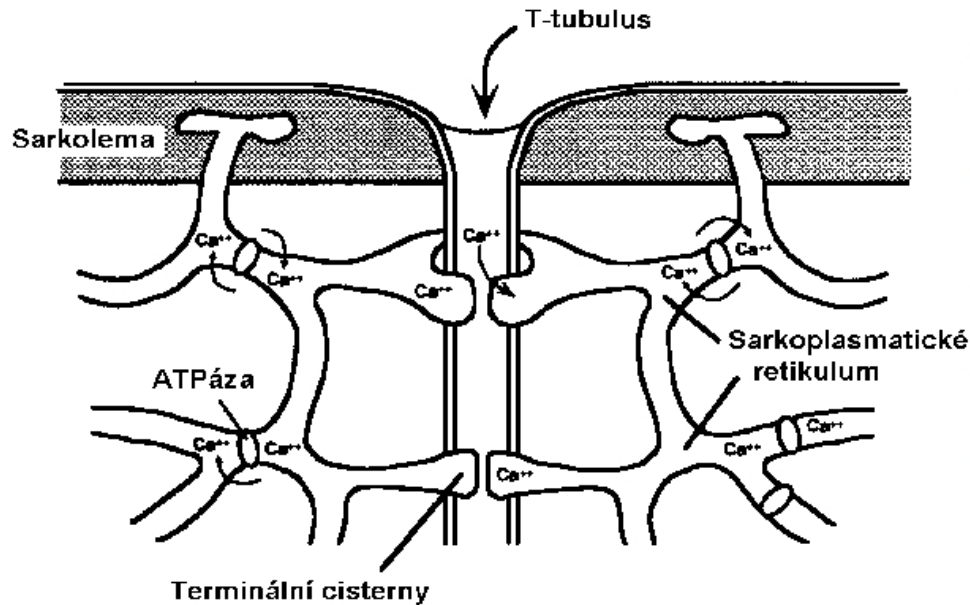
Srdce



Srdce

2. spřažení excitace a kontrakce

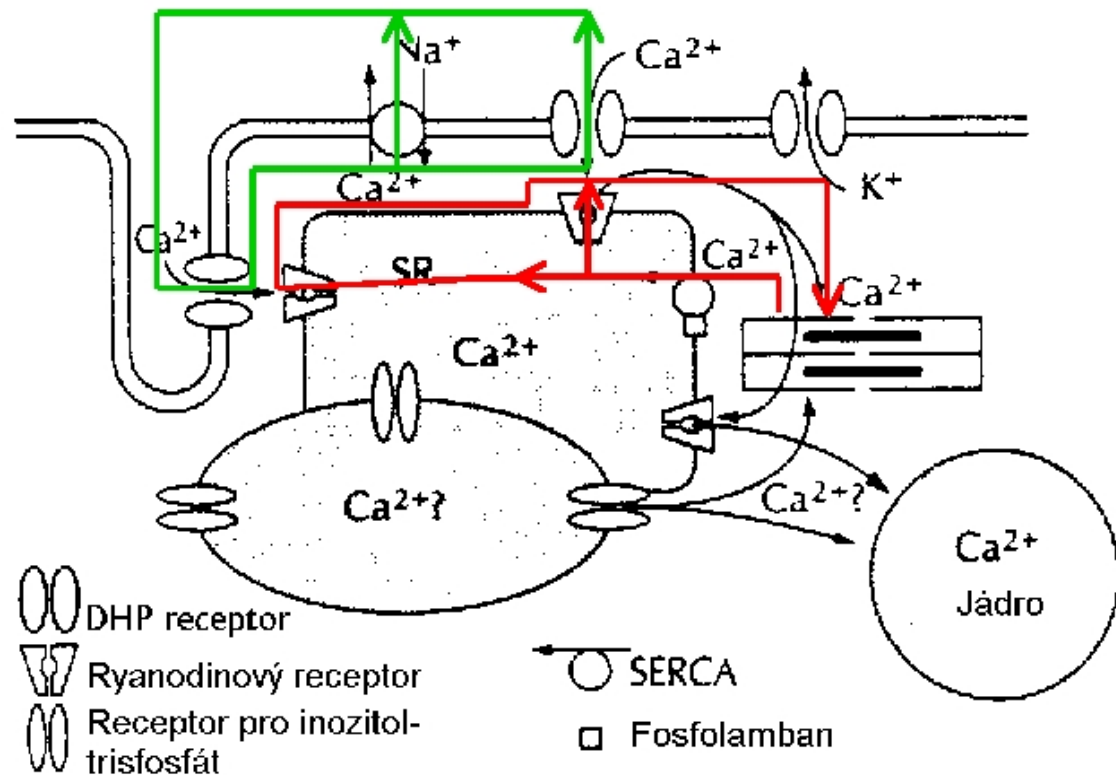
- elektrochemické spřažení mezi sarkolemou a nitrobuněčnými organelami zajišťuje systém intracelulárních membrán (sarkotubulární systém)
- kaskáda 2 okruhů pohybu Ca iontů, jejichž činností se vyvolá vápníkový hrot v cytosolu, indukující stah myofibril



Srdce

2. spřažení excitace a kontrakce

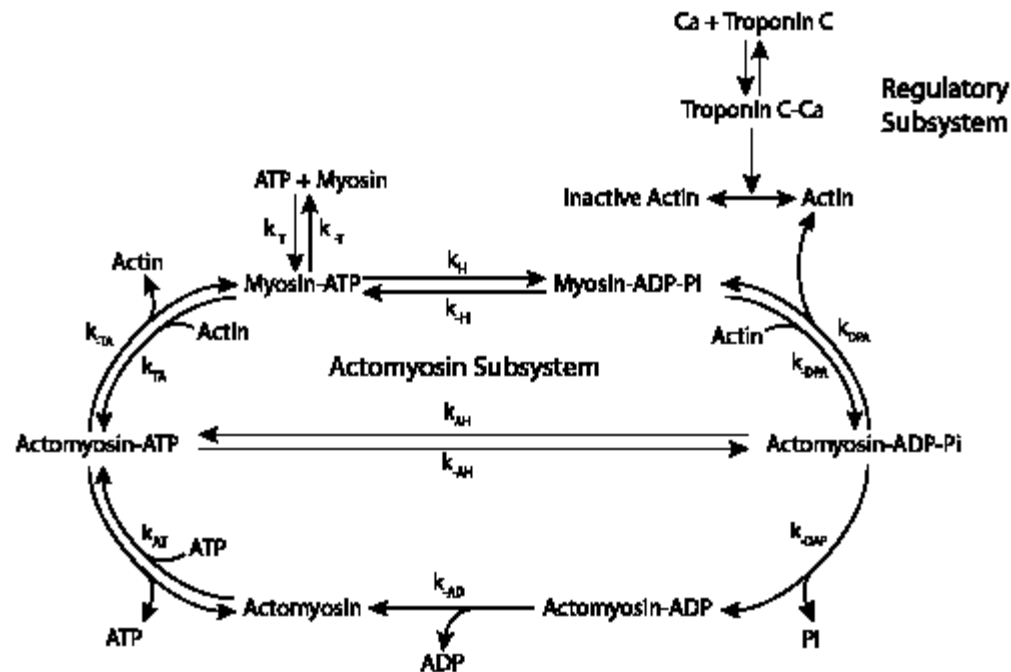
- depolarizace nebo β -adrenergní vliv \rightarrow otevření dihydropyridinových receptorů (DHP) \rightarrow Ca^{2+} z tubulů \rightarrow otevření ryanodinových receptorů \rightarrow výtok Ca^{2+} ze SR do cytosolu \rightarrow spuštění kontrakce
- Na/Ca antiport vylučuje nadbytečné Ca^{2+} po proběhnutí akčního napětí (důležité v relaxaci)



Srdce

3. kontraktilní systém

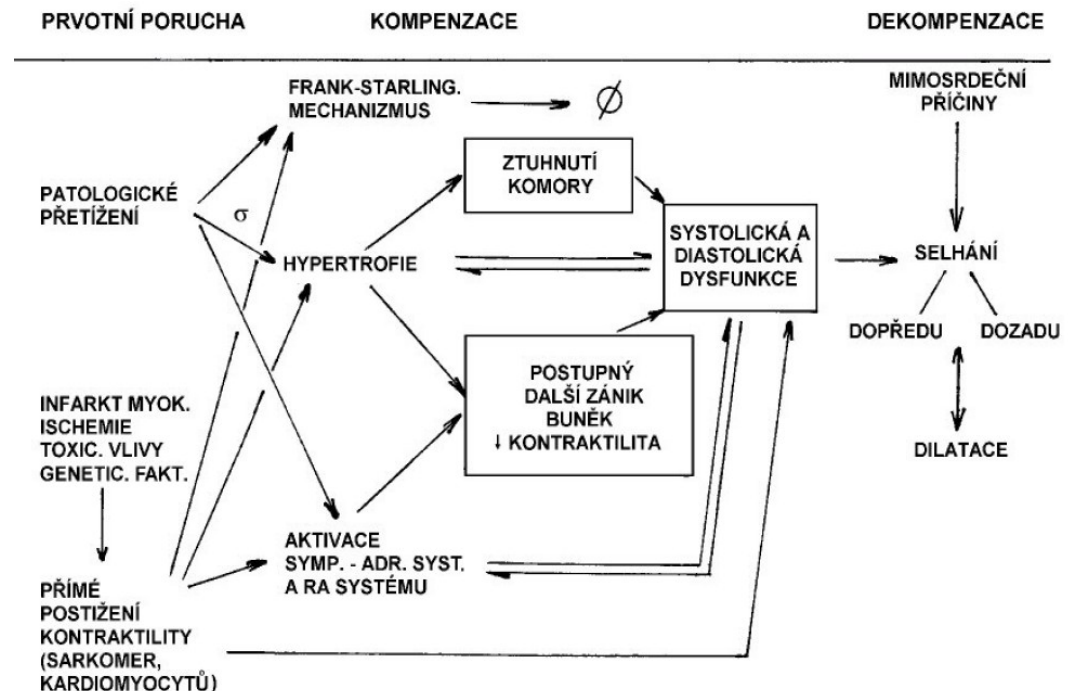
- molekulární motor hnaný ATP
- Ca^{2+} + troponin C - troponin I - vazba můstku na aktin
- β -stimulace $\rightarrow \uparrow \text{cAMP} \rightarrow \uparrow \text{PKA}$ (protein kinase A) \rightarrow fosforylace a otevření Ca kanálů (DHP) v T-tubulech \rightarrow Ca/Ca kaskáda $\rightarrow \uparrow$ intracelulární $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow$ kontraktilita (ionotrop)



Patofyziologie srdce

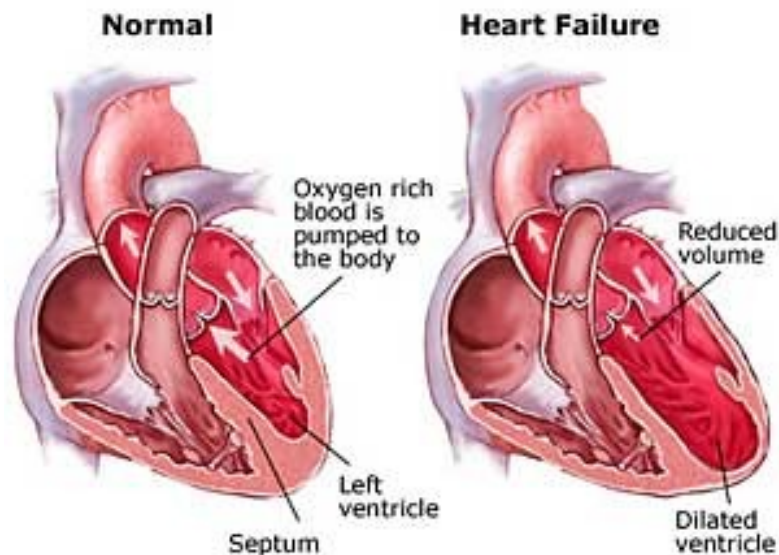
Etiopatogeneze systolické a diastolické dysfunkce LK a srdečního selhání

- systolická dysfunkce - je důsledkem snížené kontraktility
- diastolická dysfunkce - je důsledkem snížené poddajnosti komory
- srdeční selhání - je vyvrcholením dysfunkce komor(y), která v případě chronického selhání se vyvíjí delší dobu. Nejčastěji jde o systolickou dysfunkci, někdy i diastolická dysfunkce (např. hypertrofická kardiomyopatie)



Srdeční selhání

- srdce není schopno zajistit dostatečný srdeční výdej k pokrytí cirkulačních a metabolických potřeb organismu
- klinicky se manifestuje příznaky systémového či plicního žilního městnání v kombinaci s poklesem systémového prokrvení
- po vyčerpání možností adaptačních mechanismů dochází ke kompletnímu zhroucení oběhu
- k rozvoji selhání srdce jsou náchylní zejména novorozenci a kojenci



Srdeční selhání

Akutní srdeční selhání

- náhle vzniká dysfunkce myokardu
- klinické známky selhání s uplatněním aktivace sympatiku (tachykardie, pocení, periferní hypoperfuze a oligurie) a Frankova-Starlingova zákona („energie potřebná na kontrakci je úměrná výchozí délce srdečních vláken“)

Chronické srdeční selhání

- uplatňují se typické kompenzační mechanismy: hypertrofie myokardu, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
- dochází ke snížení diurézy s retencí Na a vody, a tím ke zvýšení cirkulujícího objemu



Srdeční selhání

Etiologie

Kardiální příčiny

1. vrozené srdeční vady

- u tlakového přetížení srdeční komory (např. aortální stenóza, syndrom hypoplastického levého srdce atd.)
- u objemové zátěže komory (aortální insuficience atd.),
- systolická dysfunkce komory (mitrální insuficience atd.)
- kombinace uvedených faktorů (společná srdeční komora atd.)
- ischemie myokardu (anomální odstup levé koronární tepny z plicnice)

2 získaná onemocnění srdce

- arytmie (tachydysrytmie, AV bloky)
- kardiomyopatie
- myokarditida
- revmatická horečka (febris rheumatica) a revmatické srdeční onemocnění (dysfunkce chlopní)
- perikarditida
- tumory srdce (rhabdomyosarkom)

Srdeční selhání

Etiologie

Extrakardiální příčiny

- chronická obstrukce dýchacích cest
- těžká anemie, polycytémie
- metabolické vady (glykogenózy, mukopolysacharidózy, deficit karnitinu)
- degenerativní neuromuskulární onemocnění (Duchennova svalová dystrofie)
- cytostatika (doxorubicin, adriamycin)
- endokrinní poruchy (tyreopatie, adrenální insuficience)
- cévní abnormality (AV píštěle, hemangiomy, cévní tumory)
- iatrogenní (rychlé parenterální převody roztoků, zejm. krve a krevních derivátů)

Srdeční selhání

Diagnostika

Echokardiografie

RTG hrudníku

EKG

Laboratorní vyšetření

1. krevní plyny

- objemové přetížení LK s městnáním v plicním řečišti způsobí poruchu ventilace/perfuze a zvýrazní intrapulmonální P-L zkraty → hypoxémie a hyperkapnie

2. krevní obraz a sedimentace ery

- pokles hladiny Hb a hodnot hematokritu svědčí pro retenci tekutiny v organismu
- vysoké hodnoty Hb = dlouhotrvající tkáňová hypoperfuze a hypoxémie
- zánět = sedimentace zvýšená, při chronickém srdečním selhání = sedimentace snižená

Srdeční selhání

Diagnostika

Laboratorní vyšetření

3. Biochemie séra a moči

- hyponatremie dilučního původu při zadržování tekutin v organismu
- hypochloremie - důsledek vzestupu bikarbonátu a léčby kličkovými diuretiky
- hypokalemie - může být v souvislosti s podáváním kličkových diuretik a sekundárním **hyperaldosteronismem**, který srdeční selhání provází
- hyperkalemie je naopak důsledkem snížené renální funkce nebo již tkáňového poškození při významně sníženém srdečním výdeji
- zvýšení urey a kreatininu je obrazem významného snížení renálních funkcí

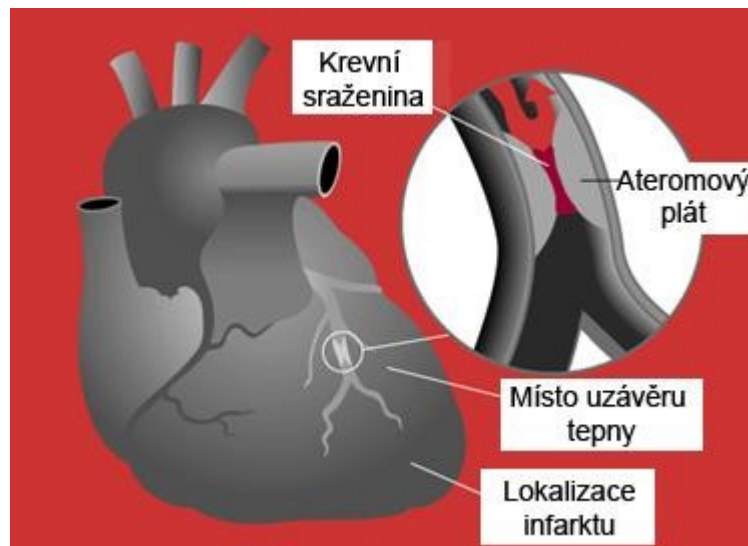
Srdeční selhání

Diagnostika (v rámci VSV v novorozeneckém a časném kojeneckém věku)

- hypoglykémie - projev deplece jaterního glykogenu
- hypokalcemie - přítomna u pacientů se známkami snížení systémové cirkulace
- vysoká osmolalita moči, často albuminurie a erytrocyturie (makroskopická i mikroskopická).
- v důsledku **sekundárního hyperaldosteronismu** je v moči nápadně nízký odpad Na při vyšším odpadu K (poměr odpadu Na/K < 1, resp. U-Na < 10 mmol/l)

Ischemická choroba srdce

- onemocnění, při kterém se aterosklerotické pláty ukládají v koronárním řečišti, kde jsou příčinou sníženého průtoku krve v srdečním svaly - myokardu
- srdeční sval trpí nedokrevností - ischemií
- klinickým projevem tohoto nepoměru mezi dodávkou a poptávkou kyslíku je bolest na hrudi - angina pectoris (AP)
- finálním stádiem je koagulační nekróza srdečního svaly - infarkt myokardu



Infarkt myokardu

- srdeční mrtvice = je náhlé přerušení krevního zásobování části srdce
- akutní nekróza (smrt) okrsku kardiomyocytů vznikající v důsledku prolongované ischémie



- vyskytuje více u mužů než u žen
- nejvíce ohroženi jsou muži nad 50 let a ženy nad 60 let
- toto onemocnění se však nevyhýbá také mladším lidem, kteří mají nadměrnou srážlivost krve, genetické dispozice či velmi špatnou životosprávu
- spolu s AP jsou ischemickou chorobou srdeční (ICHS), na kterou ročně umírají statisíce lidí

Infarkt myokardu

Etiologie

- příčinou ischémie je náhlý uzávěr koronární tepny nebo její extrémní progredující zúžení:
 - ruptura aterosklerotického plátu s nasedající intrakoronární trombózou (aterosklerotický plát vzniká dlouhodobým ukládáním tukových látek do stěny cévy, podkladem je tedy ateroskleróza)
 - embolizace koronární tepny - vmetek krevní sraženiny, která vznikla v jiném místě cévního řečiště
 - céva může být uzavřena také vzduchovou bublinkou (příhody při potápění)
 - spasmus, arteritida
- následek uzávěru koronární tepny může být zástava oběhu (náhlá srdeční smrt)
- v akutní fázi může nastat také kritické oslabení srdeční činnosti s kardiogenním šokem
- pokud není krevní proud v postižené tepně obnoven do 2 hodin dochází k nevratnému poškození postižené části srdce
- obnovení průtoku krve i po 2 hodinách má však dobré výsledky

Infarkt myokardu

Rizikové faktory

- porucha lipidového metabolismu
- kouření
- hypertenze
- diabetes mellitus
- břišní typ obezity
- psychosociální faktory
- nedostatečná konzumace ovoce a zeleniny
- nedostatečná pohybová aktivita
- nadměrná konzumace alkoholu



Infarkt myokardu

Příznaky

- déletrvající (přes 10 minut) tlaková krutá svíravá bolest v oblasti srdce a hrudní kosti
- bolest neustupuje a je stále silná v jakýchkoli polohách
- typické je vyzařování bolesti do ramene, krku a levé ruky a lopatky
- nadměrné pocení
- úzkost a dušnost
- mohou se také objevit bolesti zad, břicha a čelisti
- většinou se bolest dostavuje náhle, často v klidu nebo ve spánku



Akutní infarkt myokardu

- infarkt, který pacienta přímo ohrožuje na životě
- v koronárních tepnách více uzávěrů nebo se uzávěr nachází v místě nad větvením koronární tepny
- rozsah poškození srdečního svalu mnohem větší

Diagnostika

Komponenta	Mr [Da]	Biologický poločas	Lokalizace v buňce
Kreatinkináza (CK)	86 000	17 h	cytoplazma
• izoenzym MB (CK-MB)	86 000	13 h	
Laktátdehydrogenáza (LD) (především izoenzym LD ₁)	135 000	110 h	
Myoglobin	17 800	15 min	
Srdeční troponin T (cTnT) (cytoplazmatická frakce)	37 000	2-4 h	fibrilární kontraktilní komplex
Srdeční troponin I (cTnI) (cytoplazmatická frakce)	22 500	2-4 h	
Srdeční troponin T (cTnT)	37 000	2-4 h	
Srdeční troponin I (cTnI)	22 500	2-4 h	mitochondrie
Aspartátaminotransferáza (AST) (mitochondriální izoenzym)	93 000	34 h	

Akutní infarkt myokardu

Diagnostika

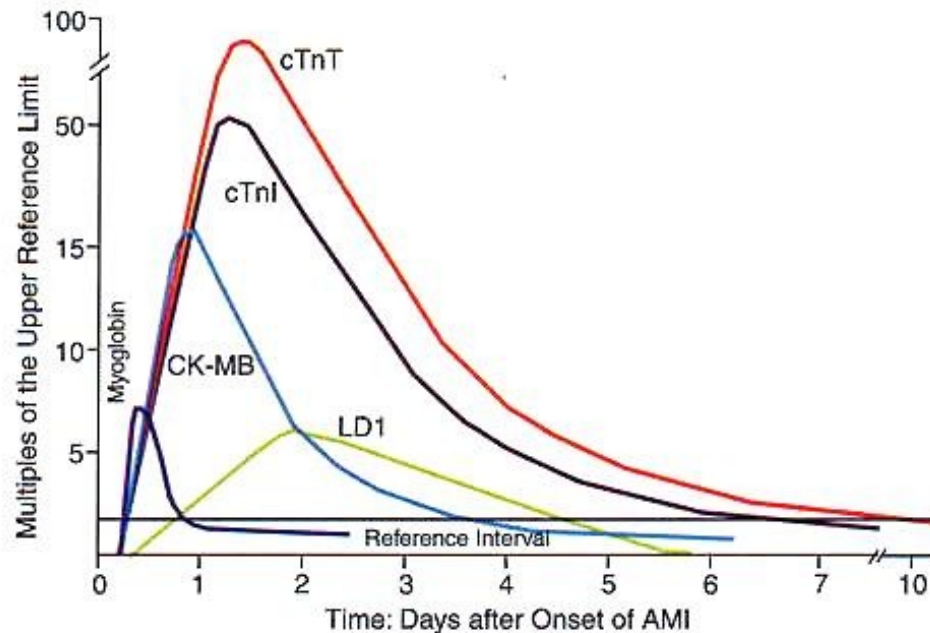


Figure 1. Release of cardiac biomarkers into blood following AMI. Time zero is defined as the moment of onset of symptoms. Marker concentrations are expressed in a common scale—as multiples of the upper reference limit for that marker.¹¹

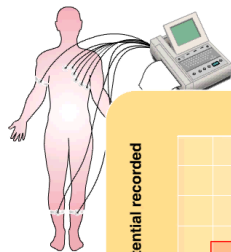
cTnT = cardiac troponin T

cTnI = cardiac troponin I

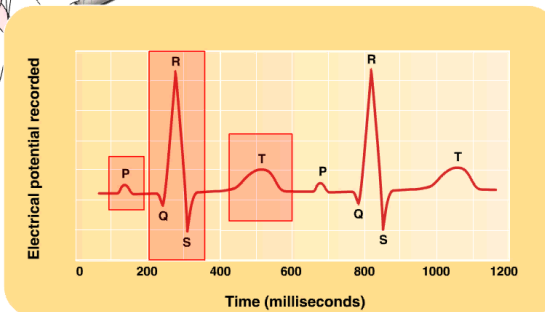
Srdce

Převodní systém

- SA - uzel
- internodální síňové spoje
- AV - uzel
- Hisův svazek
- Pravé a levé raménko Tawarovo
- Purkyňova vlákna



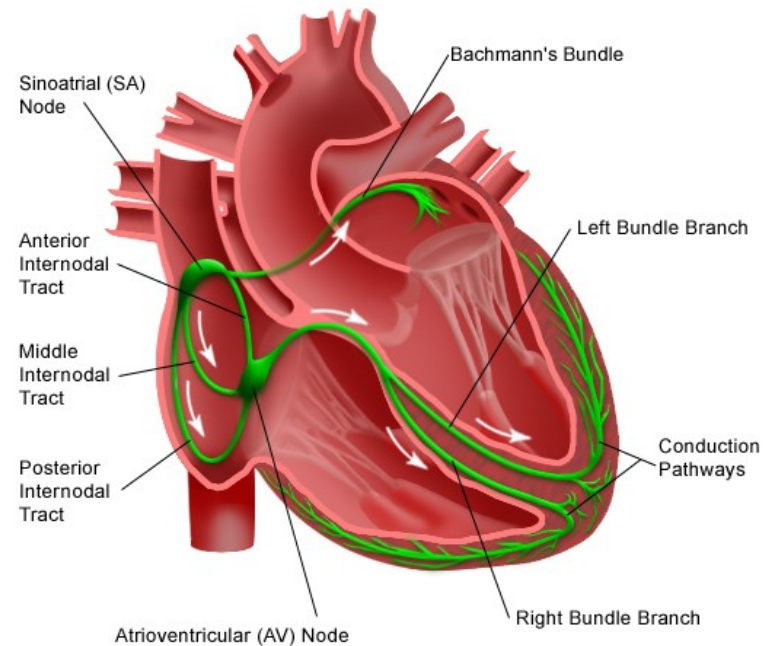
Normal ECG Tracing



When you have finished reading, click continue.

[continue](#)

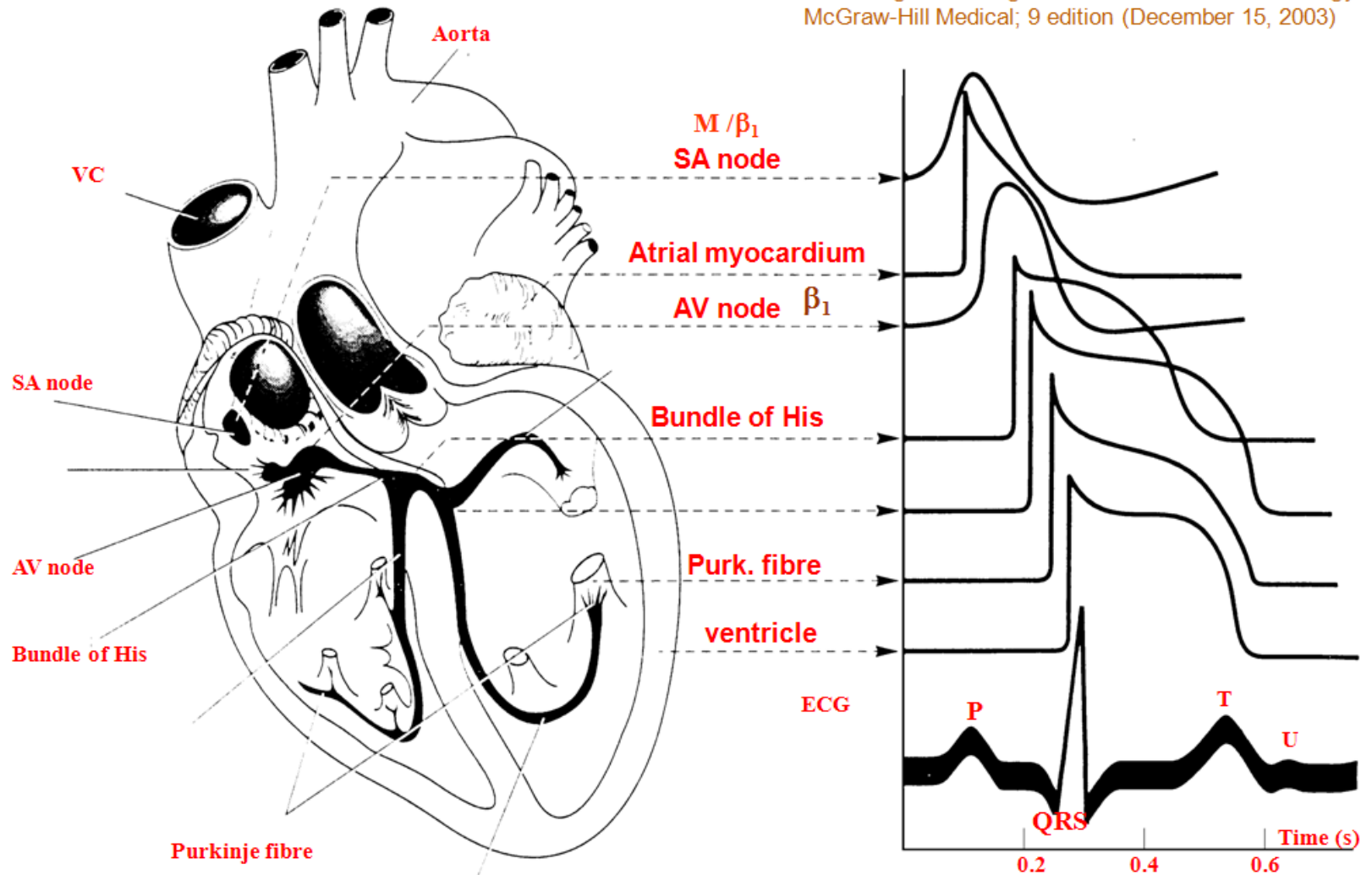
Electrical System of the Heart



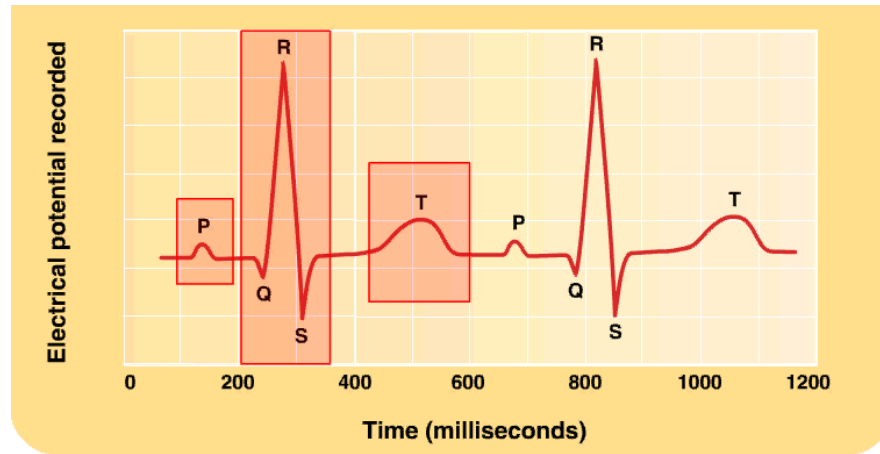
Srdce

Vedení elektrického signálu srdcem

According to Katzung's Basic & Clinical Pharmacology.
McGraw-Hill Medical; 9 edition (December 15, 2003)



EKG



vlna P	obraz elektrické aktivity síní
interval PQ	čas vedení vzruchu AV uzlem
komplex QRS	obraz elektrické aktivity komor
ST segment	mezi koncem QRS komplexu a nástupem T vlny fyziologicky v izoelektrické rovině
vlna T	obraz ústupu elektrického podráždění komor
vlna U	pozitivní či negativní vlna - nekonstantní, většinou nemá klinický význam

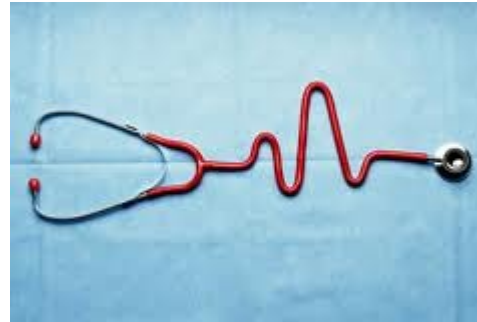
EKG

Popis EKG

- rytmus - sinusový, arytmie
- frekvence - norma 60-100/min, tachyarytmie, bradyarytmie
- popis vln, segmentů a intervalů
 - výška a tvar QRS komplexu (hypertrofie srdečních komor, perikarditida, blokády ramének, preexcitace)
 - časové intervaly - PQ, QRS, QT
 - ST segment a vlna T - diagnostika akutních koronárních syndromů
- elektrická osa srdeční
- závěr

Poruchy srdečního rytmu = arytmie

- abnormalita elektrického signálu srdce, jejíž příčinou je porucha
 1. vzniku signálu
 2. převodu
 3. obojího
- arytmie definujeme per exclusionem - tj. každý rytmus odlišný od normálního sinusového rytmu je arytmie (může být i pravidelná)



Arytmie

Etiologie (arytmogenní substrát)

- problémy vegetativního nervového systému (nervová labilita, kompenzace srdečního selhání, šok, úzkost)
- ischemie, hypoxie and reperfúze, změny pH
- iontová nerovnováha
- onemocnění myokardu - hypertrofie, dilatace, amyloidóza, jizva po AIM
- zánět (myokarditis)
- léky (β -blokátory, digitalis, antiarytmika)
- celkový stav (traumata, endokrinopatie...)
- genetické příčiny (mutace genů pro iontové kanály)
- aberantní vedení - např. Kentův svazek (WPW syndrom - přídatná dráha mezi síněmi a komorami obcházející AV uzel) - asi u 1% populace, většinou je asymptomatický

Arytmie

Arytmogenní mechanismus

- arytmie vznikají v zásadě na čtyřech principech:
 1. Změněná automaticita (závisí hlavně na poklesu membránového napětí ve fázi 4)
 2. Re-entry
 3. Spouštěná (triggered) aktivita
 4. Převodní blokády

Dělení arytmii dle

- frekvence - bradyarytmie / tachyarytmie
- lokalizace - supraventrikulární / ventrikulární
- mechanismu - porucha vzniku / vedení signálu

Arytmie

1. Bradyarytmie

- SA blok
- syndrom nemocného SA uzlu (sick-sinus syndrome)
- AV blokády

2. Tachyarytmie

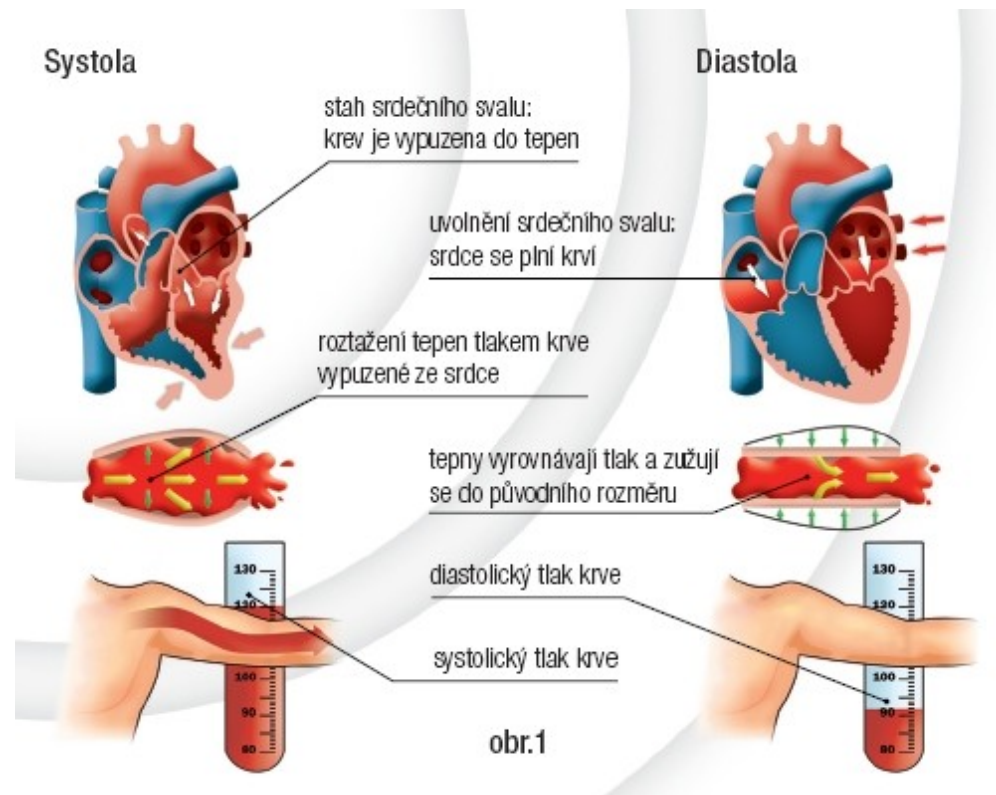
- supraventrikulární
 - SV extrasystoly - atriální, junkční
 - atriální tachykardie, flutter, fibrilace
 - AV nodální re-entry tachykardie (AVNRT)
 - AV re-entry tachykardie (Wolf-Parkinson-White syndrom)
- komorové
 - komorové extrasystoly
 - komorové tachykardie
 - fibrilace komor



Tlak krve

TK je výsledkem působení

- genetických faktorů
- faktoru zevního prostředí
- endogenních regulačních mechanismů



RAAS

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

- je jedním z hlavních neurohumorálních regulátorů fyziologické homeostázy
- primárním podnětem pro jeho aktivaci je vyplavení reninu z juxtaglomerulárních b., lokalizovaných v medii aferentních renálních arteriol, k tomu může dojít na základě:
 1. poklesu průtoku krve aferentní arteriolou (např. hypotenze různé etiologie, stenóza renální arterie)
 2. snížení přívodu NaCl do oblasti macula densa distálního tubulu
 3. aktivace β_1 -adrenoreceptorů v oblasti juxtaglomerulárních buněk

RAAS

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

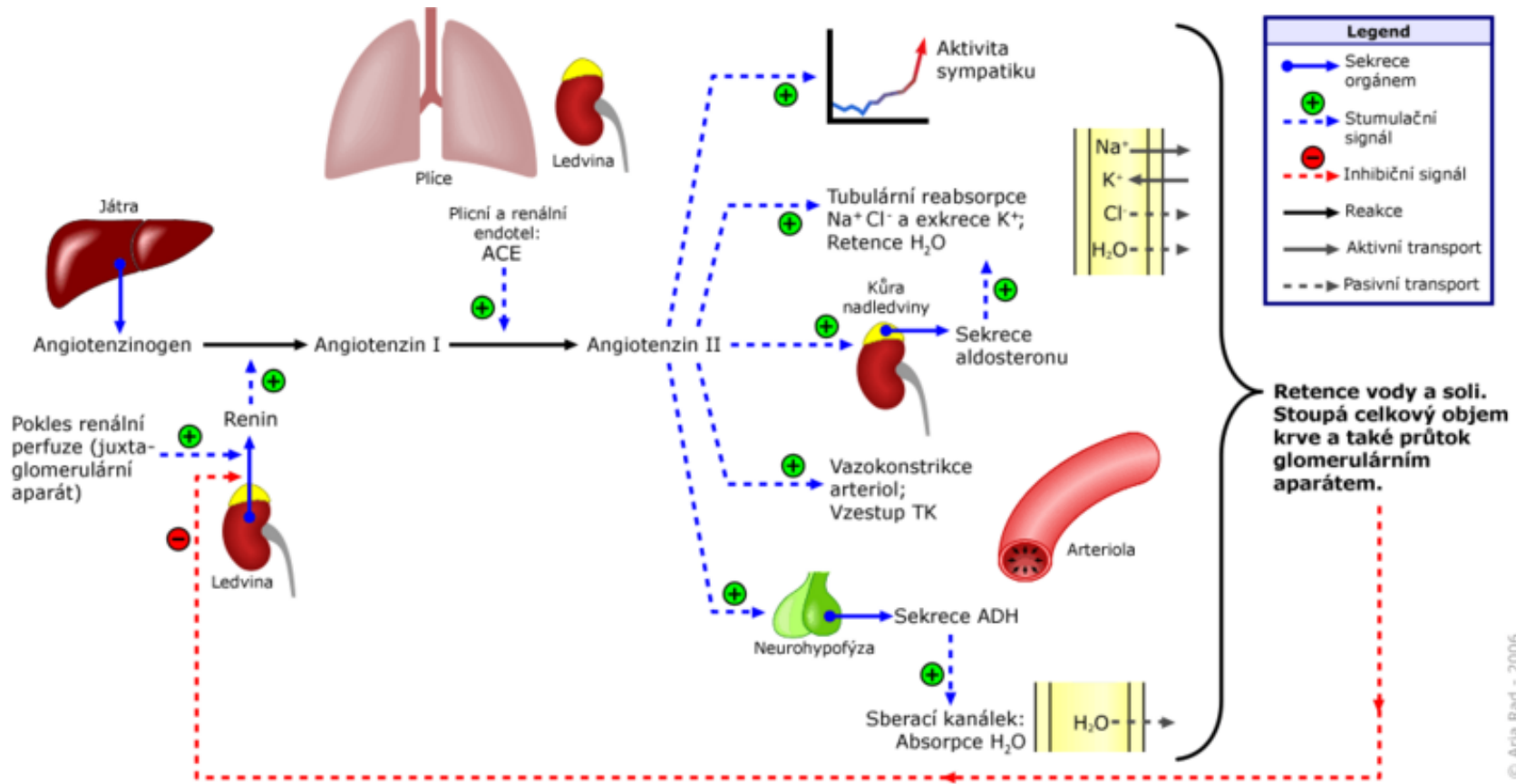
- **renin** má vliv na odštěpení dekaeptidu **angiotenzinu I (AGI)** z angiotenzinogenu
- z AGI je následně **angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE)** odštěpen histidin a leucin v pozici 9 a 10 → oktapeptid **angiotenzin II (AGII)**
- ACE katalyzuje rovněž inaktivaci **bradykininu** (lokální tkáňový hormon - vazodilatace a zvýšení vaskulární permeability)

- sekrece reninu je stimulována prostaglandiny (PGI₂, PGE₂) a inhibována β-blokátory



RAAS

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém



Hypertenze

Sekundární (5 %)

- ↑ TK je symptomem jiného primárního onemocnění
1. renální
 2. endokrinní
 - prim. hyperaldosteronismus
 - feochromocytom
 - Cushingův syndrom
 - akromegalie
 3. monogenní formy hypertenze
 - mutace genů ovlivňujících hospodaření s Na



Esenciální (95 %)

- známe mnoho patogenetických mechanismů, ale ne vlastní etiologickou příčinu
- v ledvině

Esenciální hypertenze

Kritéria

- TK \geq 140/90 mmHg u dospělého bez ohledu na věk v klidu ($>$ 10 min) opakovaně min. 2× ze 3 měření v odstupu několika dní
- u diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak $<$ 130/80 mmHg

Stupeň

- mírná 140 - 179/90 - 104
- středně závažná 180 - 199/105 - 114
- těžká \geq 200/115
- izolovaná systolická hypertenze STK $>$ 160 při DBP $<$ 90 mmHg
- rezistentní \geq 140/90 při kombinaci 3 antihypertenziv

Stádia

- I - prosté zvýšení TK bez orgánových změn
- II - hypertrofie LK, mikroalbumin-/proteinurie, kalcifikace aorty
- III - srdeční selhání, renální insuficience, CMP

Esenciální hypertenze

- není jen prostou hemodynamickou odchylkou ale je až v 80% případů sdružena s řadou metabolických odchylek
- inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
- obezita
- dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvškytu = **METABOLICKÝ SYNDROM**

Genetický základ EH

- 20 - 40 % variability TK je určeno geneticky
- hypertenze je jednoznačným rizikovým faktorem kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a rizikovým faktorem selhání ledvin
- vzestup o každých 20 mmHg SBP a 10 mmHg DBP zdvojnásobuje riziko (významně potencuje proces aterogeneze - mechanické poškození endotelu usnadňuje působení všech ostatních faktorů a při již rozvinuté ateroskleróze napomáhá její akutní manifestaci (ruptura plátu)

Esenciální hypertenze

Vnější faktory

1. příjem Na (soli)
 - po snížení příjmu obvykle pokles TK (i když ne vždy)
 - zvýšená citlivost k Na se uplatňuje zejm. v některých populacích (zejm. černoši), kde je příjem Na obecně nízký, a proto je zajištěna intenzivní reabsorpce Na (přetrvává i v jiných podmínkách - "gen otroků")
 - na druhou stranu např. v Evropě je příjem soli obecně vysoký, a přesto ne všichni jsou hypertonici (evidentně různá citlivost)
2. chronický stres
 - zpočátku reaktivní \uparrow TK vede k remodelaci cévní stěny, a tím fixaci hypertenze (prokázáno např. studiemi srovnávající skupiny osob stejného věku a pohlaví ale různých profesí = úrovní stresu žijících ve stejném prostředí např. jeptišky, letečtí dispečeri)
3. nárůst tělesné váhy / nadváha / obezita
4. alkohol ?

Esenciální hypertenze

Patogeneze - heterogenní onemocnění

1. vše co ovlivňuje **srdeční výdej**

- zvýšená aktivita sympatického nervového systému
- snížená citlivost k inzulínu
- snížená senzitivita baroreflexu
- aktivace osy hypotalamus - hypofýza (ACTH) - nadledvina (glukokortikoidy a aldosteron)
- zvýš. velikost levé komory

2. vše co ovlivňuje **cirkulující volum**

- vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
- variabilita enzymů syntetizujících steroidy, zejm. aldosteron-syntetázy
- zvýš. citlivost k Na (centrální osmorecepce a tubuloglomerulární zpětná vazba)
- snížená citlivost k inzulínu
- změny hladin nebo působení atriálního natriuretického peptidu (ANP)

Esenciální hypertenze

3. vše co ovlivňuje **periferní rezistenci**
 - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
 - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
 - zvýš. aktivace ATR1 jako důsledek genet. variability
 - kalikrein-kininový systém
 - poměr mezi hladinami para-/autokrinních vazopresorických (endotelin, TXA) a vazodilatačních mediátorů (NO, adenosin)
4. vše co ovlivňuje **poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév**
 - růstové faktory jejich receptory
 - oxidační stres
 - změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na⁺/H⁺ transport)
5. ostatní
 - snížený počet nefronů
 - fetální programování

Esenciální hypertenze

1. inzulínová rezistence

inzulín:

- má anti-natriuretický efekt (stimuluje Na^+/K^+ ATP-ázu \rightarrow zvýšená reabsorbce Na v prox. i dist. tubulu)
- zvyšuje aktivitu sympatiku (tedy \uparrow CO, perif. rezistence a vazokonstrikce v ledvině, sekrece reninu)

2. sympatický nervový systém

- kontroluje Q = průtok (tedy CO) i R = rezistenci
- noradrenalin z adrenergních nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřene nadledvin:
 - α_1 -receptory - konstrikce perif. arteriol (včetně afferentní a efferentní arterioly \rightarrow pokles RBF (renal blood flow) a GFR \rightarrow zvýšená resorbce Na)
 - β_1 -receptory - v srdci ionotropní a chronotropní účinek
 - β_1 -receptory - v ledvině stimulují uvolnění reninu z granulárních JG b., a tím aktivaci systémového RAS

Esenciální hypertenze

3. RAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII systémový efekt

- vazopresorický efekt
- aktivace fosfolipázy C → PIP2 (fosfatidylinositol 4,5-bifosfát) štěpen na IP3 a DAG → mobilizace intracelulárního Ca
- stimulace uvolňování **aldosteronu** v kůře nadledvin (reabsorbce Na a vylučování K v distálním tubulu a sběrném kanálku)
- ve dřeni nadledvinek AGII facilituje uvolnění **katecholaminů**
- centrálně zvyšuje tonus sympatiku (stimuluje uvolňování katecholaminů z nervových zakončení)
- v neurohypofýze AGII stimuluje sekreci **vasopresinu** (ADH) s následnou retencí vody (vazba AGII na specifický AT1-receptor)
- při dlouhodobém vzestupu koncentrace AGII → silný proonkogenní vliv - je stimulován růst hladkých svalových buněk cév a příčně pruhované svaloviny srdce, zvyšuje se syntéza kolagenu a zvyšuje se tvorba superoxidových radikálů

Esenciální hypertenze

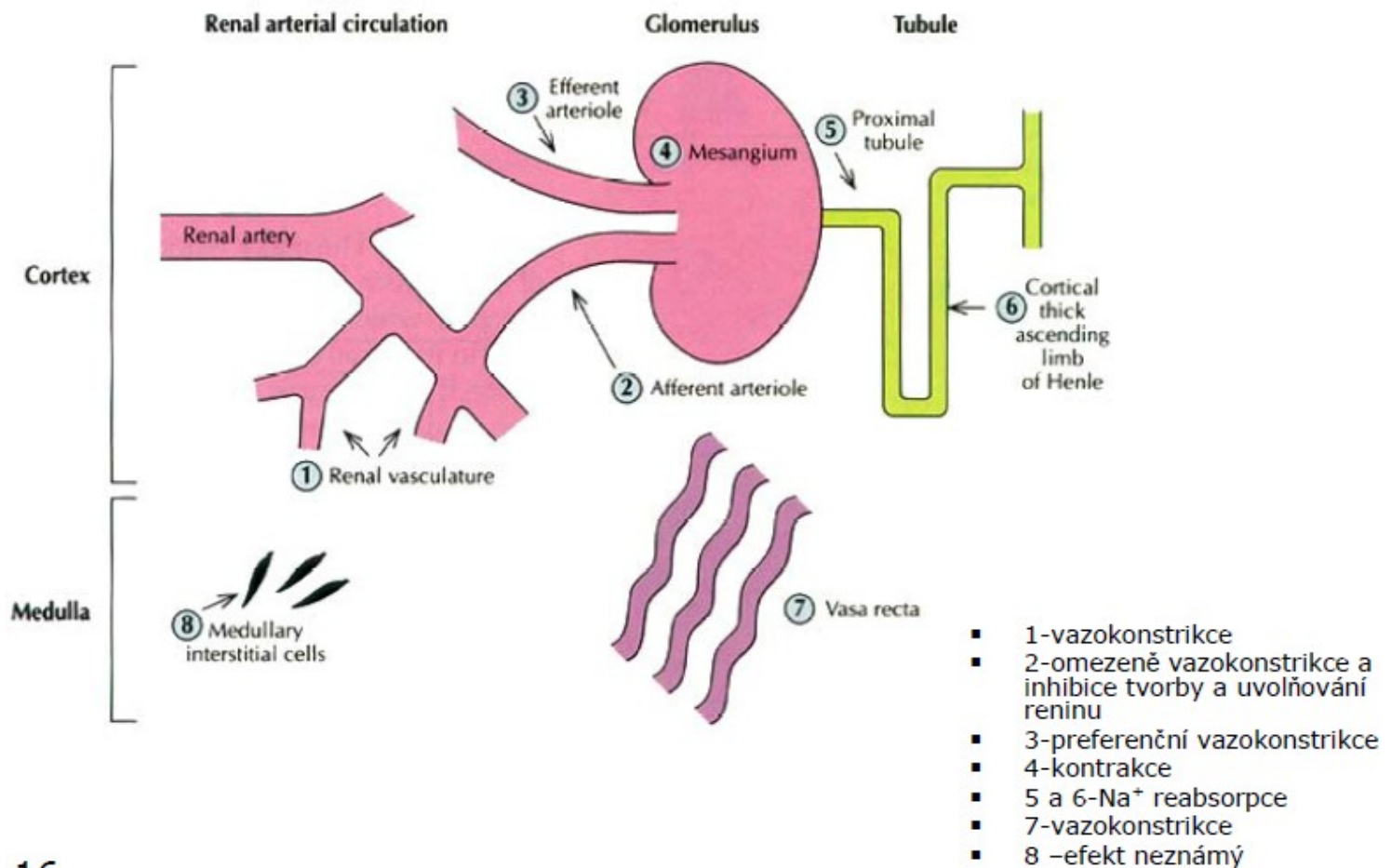
3. RAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII

lokální účinek systémového ATII + zejm. lokálně tvořený AGT → ATII

- ATII - silný vazokonstriktor, způsobuje hypertenzi, přispívá k rozvoji atherogeneze stimulací proliferace buněk cévní hladké svaloviny
- dlouhodobější efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
- hypertrofie a remodelace cévní stěny a myokardu
- v ledvině hypertrofie glomerulů, proliferace mesangia a konstrikce vas efferens → zvyšuje reabsorpci Na v proximálním tubulu

Esenciální hypertenze

Lokální působení AT II v ledvině



Esenciální hypertenze

4. vazokonstrikční a vazodilatační mediátory

oxid dusnatý (NO)

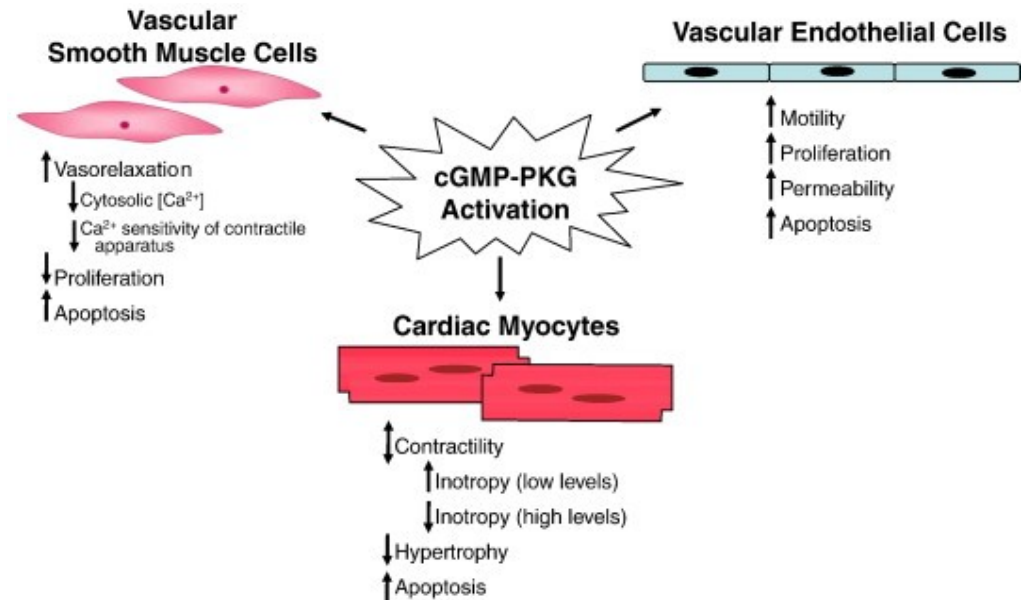
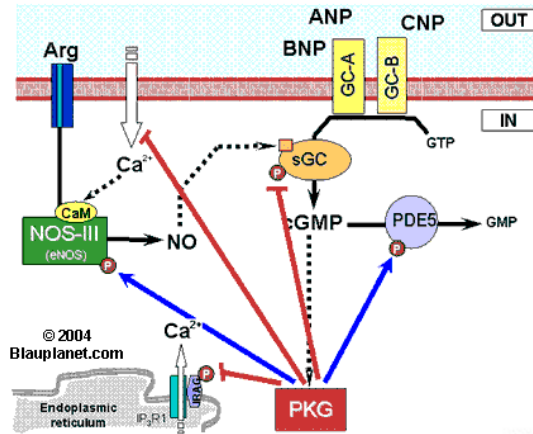
- tvořen NO syntetázou (NOS) - jednak konstitutivně exprimovanou (cNOS) a jednak indukibilní (iNOS)
- vede k relaxaci hl. svalstva cév
- inhibuje proliferaci bb.
- moduluje efekt jiných faktorů (ATII, endotelin, noradrenalin,...)

endotelin

- produkován endotelovými bb.
- velmi silný vazokonstriktor
- vazba na receptory

Esenciální hypertenze

NOS/NO/cGMP/PKG



PKG = protein kinase G enzyme

Nemoci periferních cév

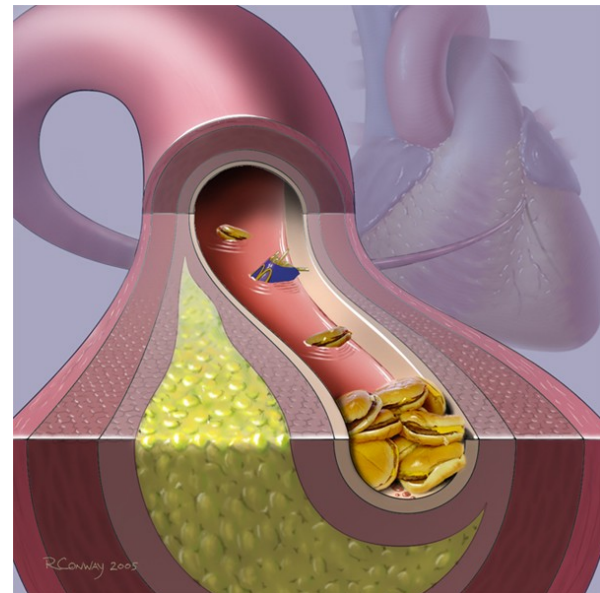
- zahrnuje všechny choroby způsobené obstrukcí velkých arterií (tepen) rukou a nohou, kdy obtíže mohou vyplynout
- z **aterosklerózy** (kornatění tepen)
- ze zánětlivých procesů vedoucích ke stenóze (zúžení) tepen,
- z embolismu či z trombotických formací

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

- je projevem systémové aterosklerózy v tepnách
- křečovitě svalové bolesti vázané na námahu a rychle odeznívající při odpočinku
- později - noční bolesti, nehojící se vředy, změny barvy a teploty kůže na postižené končetině, kůže bývá suchá, promodralá, chladná, zpomalený růst ochlupení a nehtů
- až amputace

Ateroskleróza

- athera = kaše, atheroma = „kašovitý tumor“, sclerosis = ztluštění
- zánětlivé onemocnění cévní stěny („kornatění tepen“) charakterizované akumulací lipidů v přeměněných makrofázích - pěnových buňkách
- vzniká tak aterosklerotický plát, který v závislosti na své stabilitě může způsobit akutní či chronickou okluzi
- způsobuje poškození cévy - rozšíření cévy, její rupturu, nejč. částečná obturace jejího lumenu

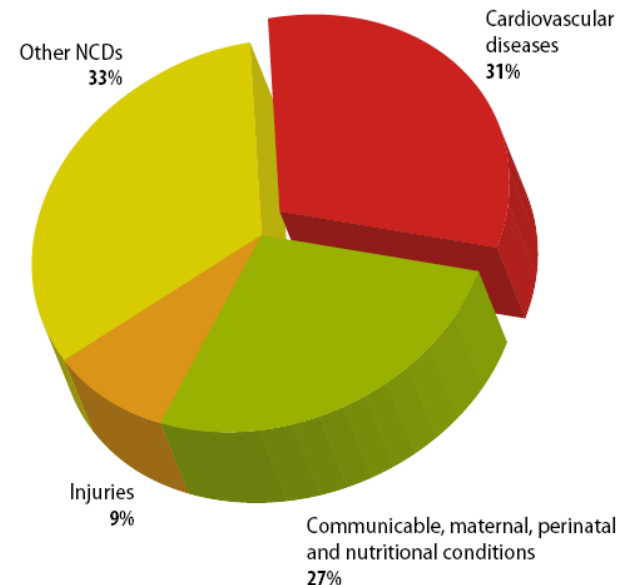


Ateroskleróza

Epidemiologie

- kardiovaskulární choroby tvoří celosvětově asi 1/3 všech úmrtí (nejčastější příčina)
- v ČR a Evropě je podíl cca $\frac{1}{2}$
- z toho asi 80 % připadá na nemoci spojené s aterosklerózou, zejména srdce a mozku
- jedná se také o nejrozšířenější příčinu morbiditu a invalidity

Distribution of major causes of death including CVDs (1).



Ateroskleróza

Patogeneze aterosklerózy

- aktivované endotelové buňky přitahují do místa léze :
 - monocyty/makrofágy a T-lymfocyty z krevní cirkulace
 - buňky vaskulární hladké svaloviny z medie
- subendotelový prostor se postupně zvětšuje (**zvýšená cytoadheze**)
- současné **zvýšení permeability endotelové výstelky** umožňuje pronikání lipoproteinových částic do tohoto prostoru, dochází v nich k lipoperoxidaci působením reaktivních forem kyslíku a dusíku, které nebyly zneškodněny antioxidačním mechanismem



Ateroskleróza

Průběh aterosklerózy

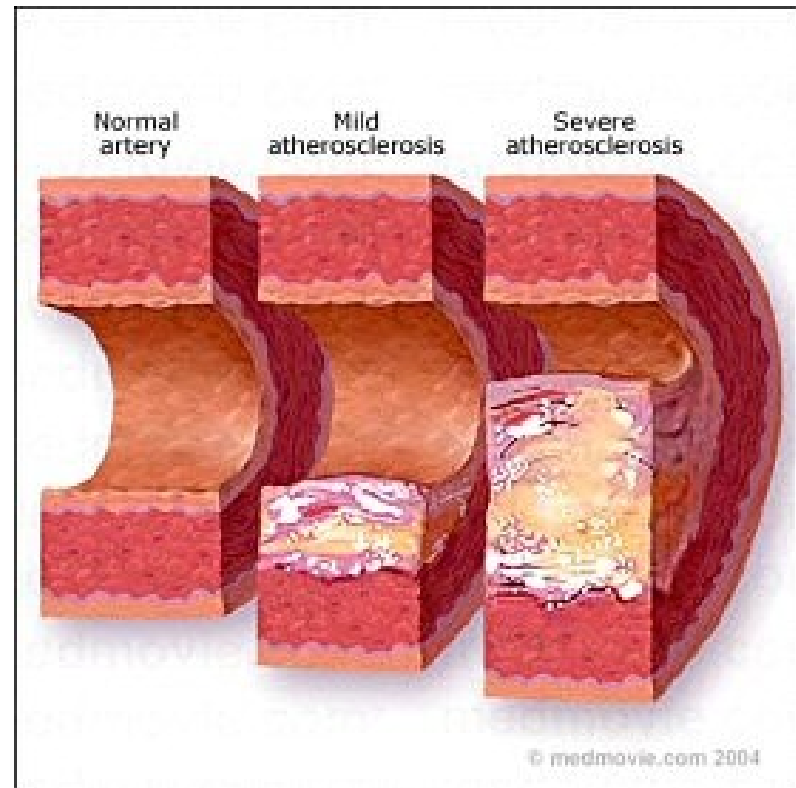
- vycytávání oxidovaných lipoproteinů (zejm. LDL) makrofágy pomocí svých „scavengerových“ (čistících) receptorů a jejich přeměna v pěnové buňky
- stěna cévy se v místě poškození ztlušťuje (migrací a proliferací buněk hladké svaloviny, tvorbou extracelulární matrix, nekrotickými depozity z rozpadlých pěnových buněk)
- stěna cévy dostává prokoagulační vlastnosti
- tvorba **aterómu** (ateromového plátu)
- klinické příznaky se projeví, až když pokročilé léze stěny cévní se komplikují rupturou obalu ateromového plátu, krvácením do plátu, vznikem trombózy nebo embolu



Ateroskleróza

Stádia aterosklerózy

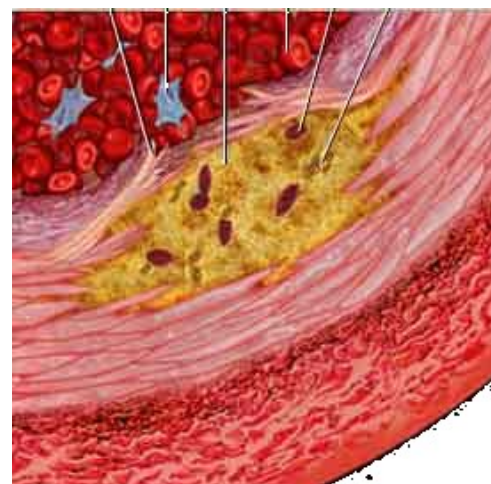
- iniciace
- zánět
- tvorba fibrózní čepičky
- ruptura plaku
- trombóza



Ateroskleróza

Patogeneze aterosklerózy - uplatňuje více mechanismů:

1. „endoteliální“ - mechanické poškození endotelu a cévní stěny
2. „zánětlivý“
3. „lipidový“ - metabolické poškození



Ateroskleróza

Fce endotelu

- antitrombotická - brání adhezi a aktivaci tro (kolagen a vWf), aktivuje fibrinolýzu, inaktivuje koagulační faktory (trombomodulin)
- ovlivňuje činnost hladkých cévních svalů, a tím cévní průsvit (NO a endothelin)
- bariéra pro přestup složek krevní plazmy do cévní stěny
- exprimuje spec. adhezivní molekuly pro leu
- vytváří některé cytokiny, kt. ovl. stabilitu cévní stěny nebo mitogenní úč. na cílové b.

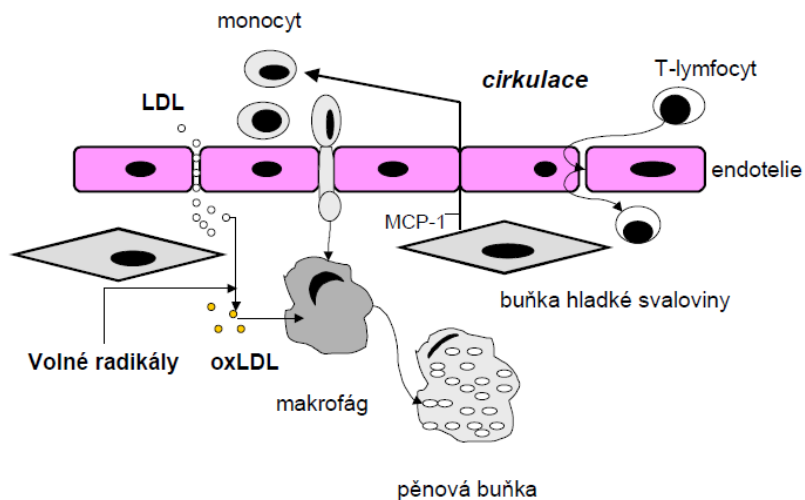


Ateroskleróza

Endoteliální dysfunkce

- zvýšená cytoadheze - protrombotické nastavení
- snížená schopnost vasodilatace
- zvýšená propustnost endotelu
- endoteliální dysfunkce časově předchází rozvoji aterosklerózy
- projevuje se zejména sníženou syntézou NO

Obr.: Schéma počáteční fáze dysfunkce endotelu



Ateroskleróza

Faktory atherogeneze

- **HT** - oxidační stres, mechanické poškození endotelu - „střižné napětí“ (shear stress) cévní stěny při arteriální HT nebo u změny způsobu proudění z laminárního na turbulentní proudění
- **diabetes** (hyperglykemie, AGE) - oxidační stres, neenzymová glykace proteinů endotelu
- **LDL - částice** modifikovány oxidací, glykací (u diabetu), agregací s proteoglykany nebo inkorporací do imunitních komplexů = lipotoxicita



Ateroskleróza

Faktory atherogeneze

- HT
- **ATII** se váže na specifický receptor (AT-1) → uvolnění reaktivních forem kyslíku a dusíku v různých buňkách stěny arterií
- oxidační stres navozuje atrakci a aktivaci monocytů, což vede k produkci MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)
- cestou superoxidového aniontu nabuzeného AT-1 receptorem je stimulována tvorba ICAM-1 a VCAM-1 v endotelových buňkách, aktivaci fosfolipasy C (PLC) , zvýšení koncentrace intracelulárního Ca^{2+} a kontrakci hladké svaloviny
- zvyšuje se dále proteosyntéza a hypertrofie hladké svaloviny stěny cévní
- AT-1 také zvyšuje aktivitu lipoxygenasy v buňkách hladké svaloviny, což podporuje zánětlivou reakci a lipoperoxidaci LDL (exprimuje se receptor pro oxLDL - LOX-receptor)
- ATII prostřednictvím aktivace receptoru AT-1 podporuje atherogenezi ve všech stádiích vývoje
- **ACE2** (karboxypeptidasa) katalyzuje odštěpování C-terminálního konce ATI za vzniku nonapeptidu, který se po další peptidolýze mění na heptapeptid
- heptapeptid ATI nepůsobí vazokonstrikci, ale vazodilataci, a tedy nezvyšuje TK

Ateroskleróza

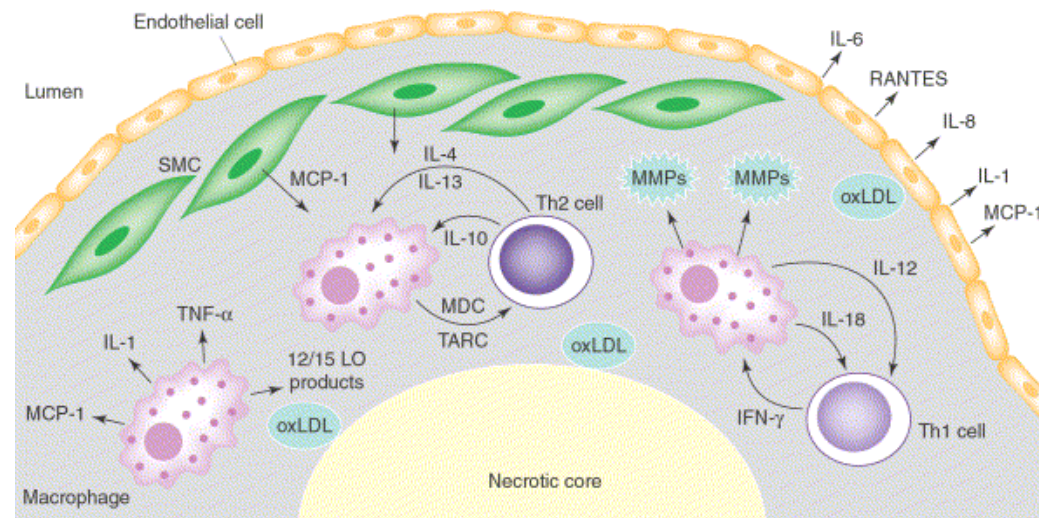
Faktory atherogeneze

- **homocystein** - zvýšená koncentrace v plasmě → zvýšená adhezivita molekul, syntéza kolagenu, oxidační stres (podávání folátu, vitamínu B₁₂ a B₆ může hladiny normalizovat)
- **infekce** - přítomnost herpetických virů a *Chlamydia pneumoniae* v ateromových plátech a protilátky proti různým infekčním agens (*Helicobacter pylori*, *CMV*, *EB virus*, *Hemophilus influenzae*...), a také chronický zánět periodontia je rizikový faktor rozvoje aterosklerózy
- **kouření cigaret** - dehet, akrolein působí na funkci leu → snižuje rezistenci vůči infekci, nikotin má imunosupresivní účinky atd.
- **zánětlivá reakce**

Ateroskleróza

Úloha zánětu v ateroskleróze

- infiltrace subendoteliálního prostoru leu
- vychytávání oxidovaných lipoproteinů makrofágy
- tvorba pěnových b., kt. produkují řadu zánětlivých mediátorů (např. cytokiny)
- zánět. mediátory podporují migraci buněk hladké svaloviny z medie do intimy a jejich proliferaci
- destabilizace a ruptura zaníceného aterosklerotického plátu



Ateroskleróza

Poruchy lipidového mechanismu

- poškození endotelu tepen oxidovanými lipoproteinovými částicemi (zejm. aterogenními)

Frakce lipoproteinů

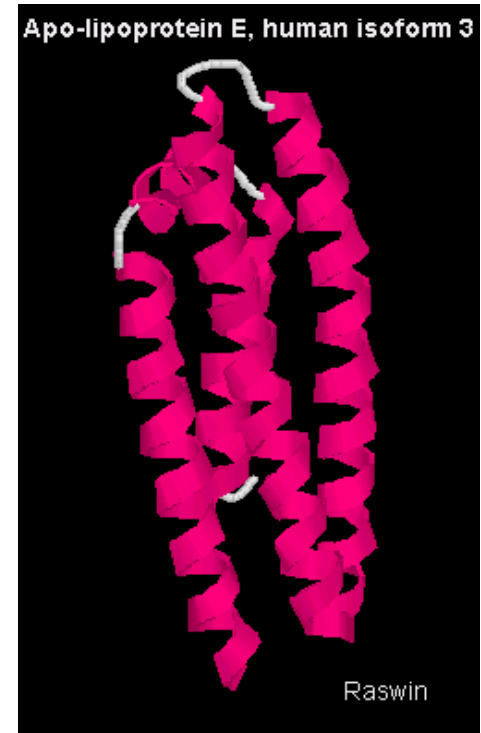
- aterogenní: LDL, remnanta chylomikronů a VLDL, ApoE
- antiaterogenní: HDL, ApoE



Ateroskleróza

Apolipoprotein E

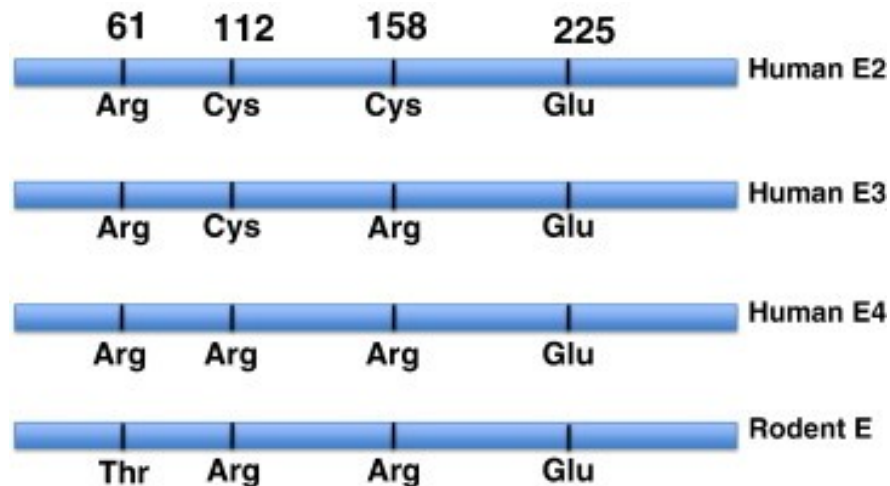
- tvořen v játrech, méně ve svalech a nadledvinách, lokálně je produkován v makrofázích a neuroglii
- transportuje lipoproteiny, vitamíny rozpustné v tucích CHL v lymfatickém systému a poté také v krvi
- na systémové úrovni je APOE součástí chylomikronů, VLDL, IDL a některých molekul HDL (HDL-APOE má antiagregační účinek)
- je ligandem LDL - receptoru a některých dalších receptorů v játrech, scavengerových receptorů makrofágů a neuronálních receptorů
- je-li přítomen na povrchu hepatocytu ve vazbě s proteoglykany, může vázat lipoproteiny neobsahující APOE
- je i součástí některých lokálně vytvářených lipoproteinových částic



Ateroskleróza

Isoformy ApoE

- celkem asi 30 isoformem apolipoproteinu E kódovaných různými alelami genu na chromosomu 19 (OMIM)
- v evropské populaci - isoformy E2, E3 a E4, lišící se aminokyselinami na 112. a 158. místě (kódovány alelami $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$)
- alely jsou kodominantní, existuje tedy 6 různých fenotypů (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4)



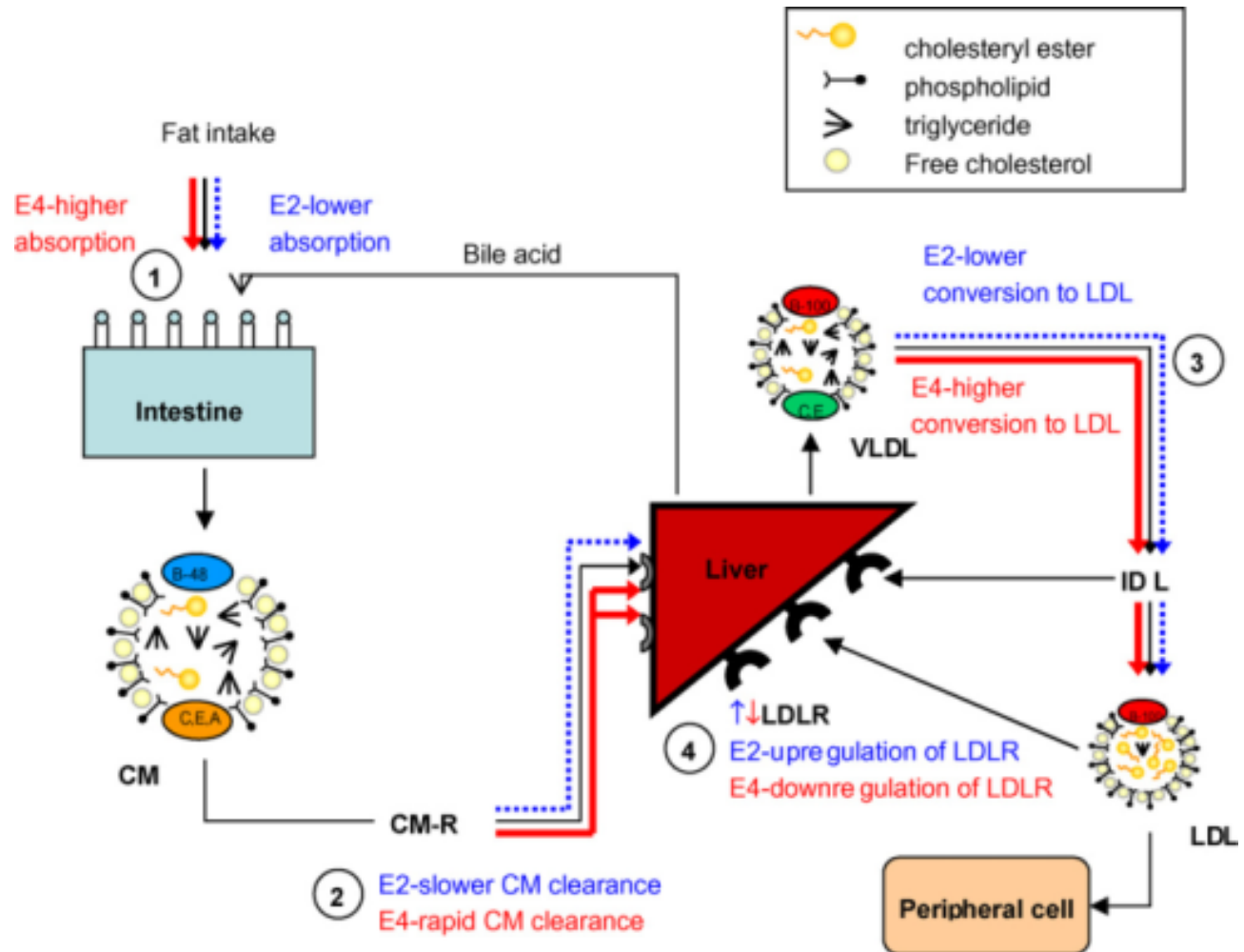
Ateroskleróza

Isoformy ApoE

- isoforma APO E4 nevytváří heterodimery, je tak ve VLDL částici koncentrovanější → výraznější vazba na jaterní LDL - receptory a následně jejich down-regulace → výsledkem je zhoršené odbourávání CHL („šetřící varianta“)
- isoforma E2 se na LDL- receptor váže s podstatně menší afinitou než E3 nebo E4 → up-regulace LDL-receptorů, zlepšení odbourávání LDL a nižší hladiny plazmatického CHL (homozygoti E2/E2 však hůře odbourávají chylomikrony a VLDL, důsledkem čehož je vyšší hladina triacylglycerolů)

Ateroskleróza

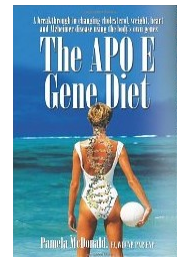
Isoformy ApoE



Ateroskleróza

Isoformy ApoE

- isoforma E3, v populaci nejvíce rozšířená, leží obecně svými biochemickými a funkčními vlastnostmi mezi E2 a E4
- nositelé alely $\epsilon 2$ se vzhledem k nejčastějšímu genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$ chovají obvykle opačně, než nositelé alely $\epsilon 4$ (tj. u chorob, kde alela $\epsilon 4$ vystupuje jako riziková, $\epsilon 2$ má obvykle funkci protektivní a naopak)
- genotyp $\epsilon 2/\epsilon 2$ je podmínkou nutnou, ne však postačující k rozvoji **familiární hyperlipidémie III. typu** (FHLP III se vyskytuje u <10% nositelů $\epsilon 2/\epsilon 2$, ostatní jsou spíše normo- až hypolipidemičtí)
- nosičství alely $\epsilon 4$ je vůbec nejvýznamnější genetickou determinantou pro vznik late-onset **Alzheimerovy demence**



Ateroskleróza

Apolipoprotein E

ApoE deficientní myš

- u pokusných zvířat, zejména hlodavců, je obecně problematické modelovat aterosklerózu
- knock-out genu pro APOE (alternativou je knock-outovaný LDL-receptor nebo kombinace obojího)
- APOE deficientní myš má i zhoršenou reparaci nervové tkáně a kognitivní funkce



Ateroskleróza

Onemocnění spojená s aterosklerózou

- infarkt myokardu
- ICHS (s AP)
- srdeční selhání

- cévní mozková příhoda
- vaskulární demence

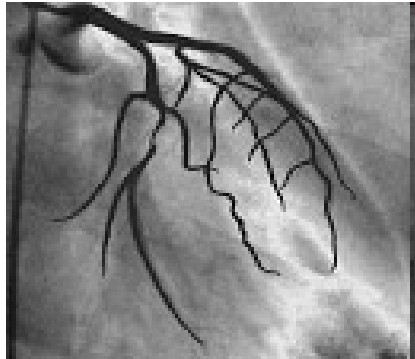
- renovaskulární HT
- ISCHD
- infarkt střeva, ledviny...



Ateroskleróza

Vyšetřovací metody

- většina metod slouží k detekci stenózy vyvolané aterosklerotickou lézí
- invazivní (sonografie cév, koronarografie...) i neinvazivní (zátěžový test...)



Krevní testy

- zaměřené na rizikové faktory
- rozhodující je lipidové spektrum, hyperglykémie (s HT tvoří „metabolický syndrom“)
- při familiárním výskytu v mladším věku je vhodné provést i genetické testy na známé rizikové alely

Ateroskleróza

Evoluční hypotéza o společném základu příčin aterosklerózy a insulinové rezistence (diabetu)

- prehistorii člověka - hlavní příčinou smrti: infekce a dlouhodobý nedostatek potravy → lidský genom zaměřen na podporu imunity a odpovědi na zánět a na zvládnutí metabolické situace v době krize (udržení glukoneogeneze po dlouhou dobu za stavu malnutrice)
- nejlepší adaptace = podpora zánětlivé a imunitní odpovědi a mírná insulinová rezistence
- jiný životní styl = fyzická aktivita, proteinová výživa bez čistých cukrů = neměli aterosklerózu ani diabetes
- insulinová rezistence a diabetes mají úzký vztah k mírnému zánětu a k alteraci v imunitním systému
- bylo prokázáno, že adipocyty produkují prozánětlivé cytokiny, tedy že centrální obezita je svázána s aterogenezí a diabetem
- zvýšení CRP a IL-6 predikuje aterotrombózu



MONOGENNÍ VS. KOMPLEXNÍ NEMOCI

MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ



MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATO FYZIOLOGICKÝCH
PROCESŮ

Monogenní nemoci

- **mendelistická dědičnost**
- dědičný podklad - velký faktor, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný (např. defekty v dystrofinovém genu u muskulárních dystrofií), k němuž se přidávají jen jako přídatné další faktory genetické i faktory zevního prostředí.
- příčinou těchto nemocí bývají především tzv. **vzácné alely**
 - je determinována alelami v jednom lokusu
 - variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje původní „divokou“ alelu na jednom nebo obou chromozomech
 - mají charakteristický způsob přenosu v rodinách

Monogenní nemoci

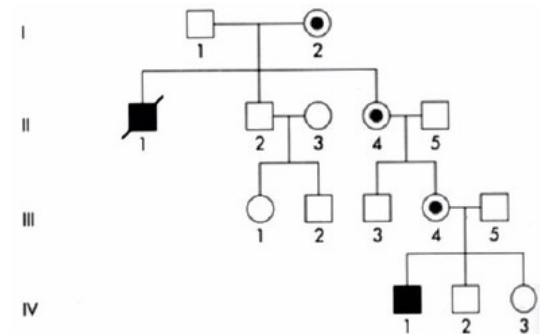
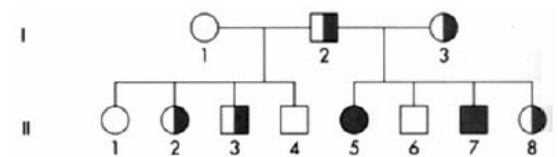
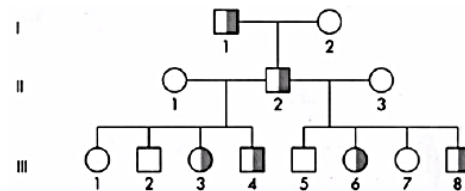
- choroby dětského věku
- méně než 10 % z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1 % se objeví po skončení reprodukčního věku
- často výrazně patologické
- v populační studii na 1 milionu živě narozených dětí byla incidence vážných monogenních chorob odhadnuta na 0,36 %, u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách
- doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)
 - ~ 6000 klinicky významných fenotypů



Monogenní nemoci

Základní typy dědičnosti:

	dominantní	recesivní
autozomální	autozomálně dominantní (AD)	autozomálně recesivní (AR)
X-vázaný	X-dominantní (XD)	X-recesivní (XR)



Monogenní nemoci

Typy přenosu

- autozomální - geny na obou autozomech aktivní
- gonozomální (X-chromozom vázané)
 - muži hemizygotní
 - u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
- jiné
 - imprinting = aktivita určitého genu regulována v závislosti na tom, od kt. rodiče byl gen zděděn
 - mozaicizmus = přítomnost dvou (nebo více) buněčných linií s různým karyotypem, pocházejících z jedné zygoty

Monogenní nemoci

Podle projevu genotypu ve fenotypu

- recesivní - nemoc jen u mutovaného homozygota
- dominantní - nemoc stejná u heterozygota a mutovaného homozygota
- neúplně dominantní - odstupňovaná tíže nemoci u heterozygota a mutovaného homozygota
- kodominantní - jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu



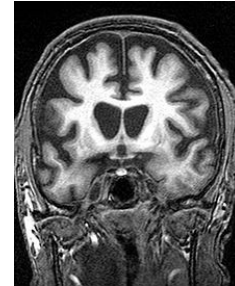
Monogenní nemoci - AD

- nemoci jsou důsledkem jak mutací přenášených mezi generacemi tak vzniklých nově
- nemoc se projevuje v každé generaci - postižený jedinec má postiženého rodiče (a prarodiče), a to matku nebo otce
- riziko pro potomka 0,50 (pokud by byli oba rodiče postižení pak 0,75, ale to je vzácné)

- familiární hypercholesterolemie (1/500),
- myotonická svalová dystrofie (1/1000)
- Huntingtonova chorea (1/3000)



Huntingtonova chorea

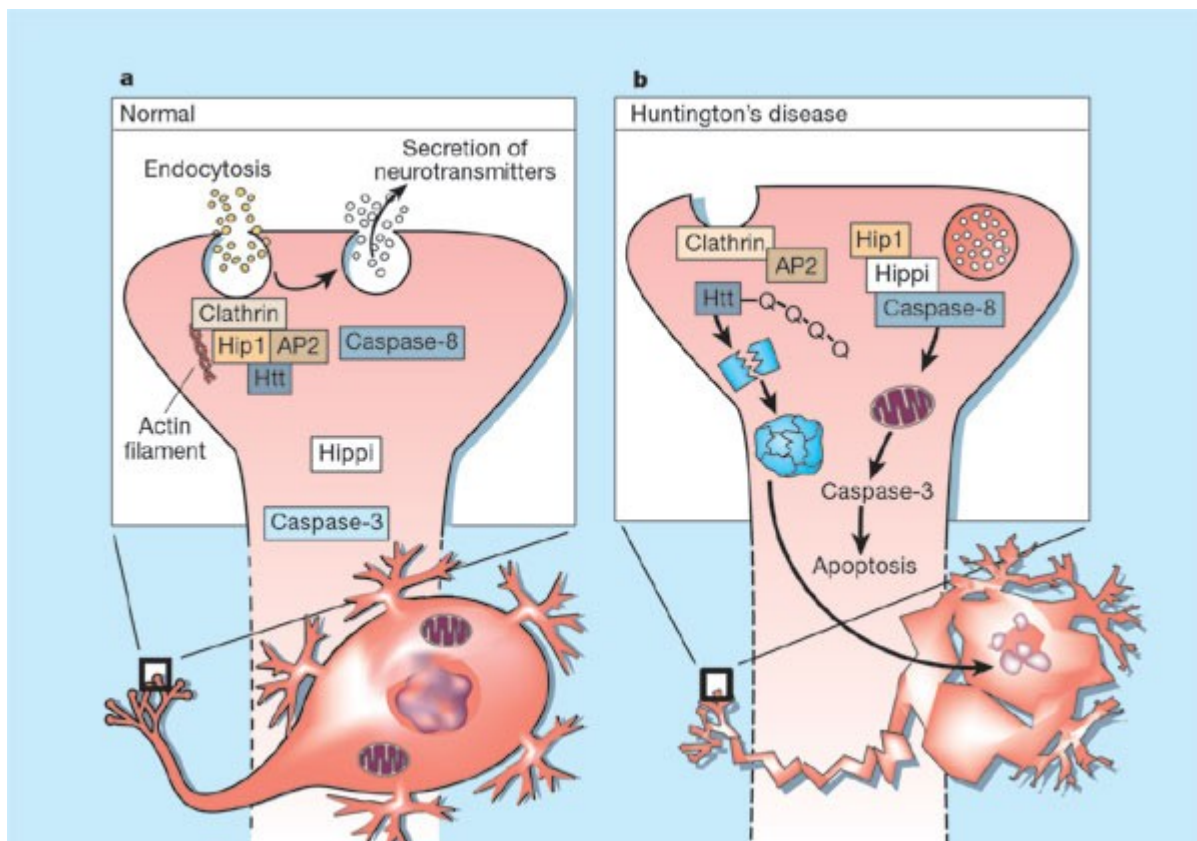


- fatální neurologické onemocnění s nástupem v dospělosti, projevující se jako demence s extrapyramidovou poruchou motoriky
- v genu pro huntingtin je repetitivní sekvence $(CAG)_n$, která kóduje úsek bílkoviny tvořený zbytky glutaminu (polyglutaminový úsek, polyglutamine tract)
- za normálních okolností mají lidé méně než 20 trinukleotidů CAG a tedy i glutaminů v huntingtinu, kde tyto tvoří důležitou doménu pro interakce s jinými proteiny
- pokud se však mutací toto množství zvětší nad 30 glutaminů, protein nepracuje správně s výsledným progresivním odumíráním neuronů v nucleus caudatus

Huntingtonova chorea

Klathrin

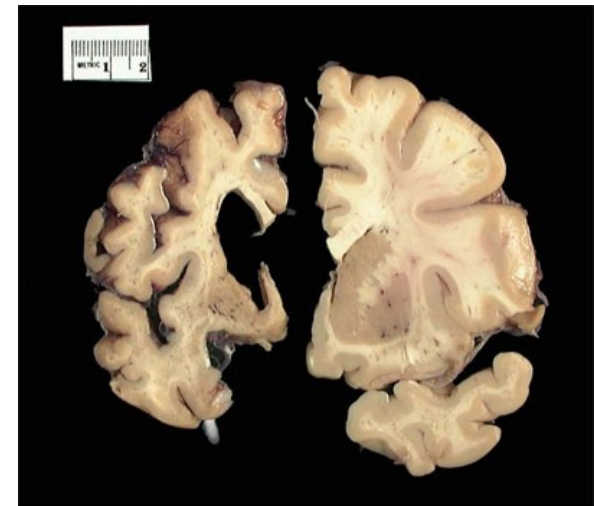
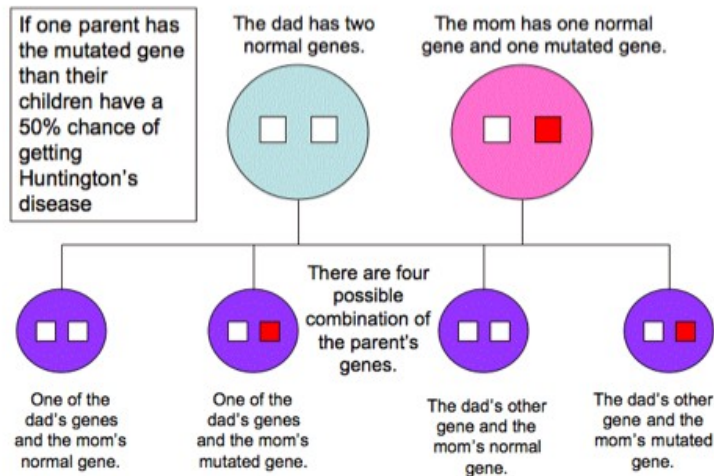
- je protein, který je schopen vytvořit plášť na povrchu v okrcích některých buněčných membrán, což usnadňuje vznik váčků během receptorem zprostředkované endocytózy



Huntingtonova choroba

- trinukleotidová expanze

	ancestral	mutant
DNA	...TAC-GTC-...	...TAC-(GTC-GTC-GTC) ₂₀ -GTC-...
mRNA	...-AUG-CAG-...	...-AUG-(CAG-CAG-CAG) ₂₀ -CAG-...
AA	...-met-gln-...	...-met-(gln-gln-gln) ₂₀ -gln-...



Monogenní nemoci - AR

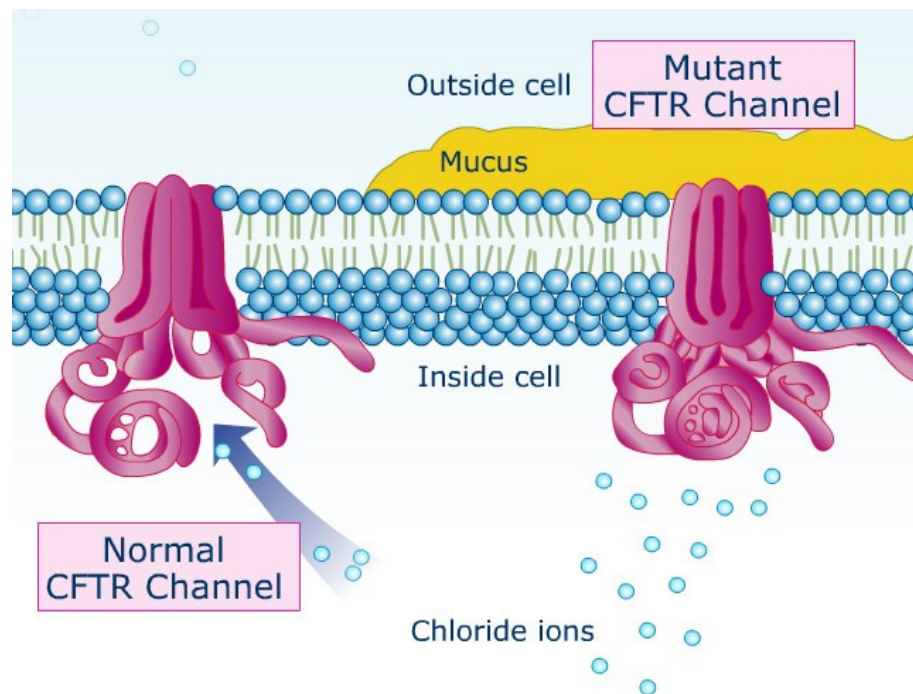
- u heterozygotů s 1 mutovanou alelou stačí produkt k udržení normální funkce
- velmi často enzymové defekty
- postižen je mutovaný homozygot (popř. sourozenci), heterozygotní rodiče jsou přenašeči (asymptomatictí) - riziko $0,50 \times 0,50 = 0,25$
- frekvence přenašečů nemoci v populaci \ggg frekvence nemocných
- nejčastější AR nemocí u bělochů je cystická fibróza (f nemocných 1/2000, f přenašečů 1/22)
- konsanguinita (příbuzní rodiče) a geneticky izolované populace (např. Aškenazi židé - Tay-Sachsova choroba)

Monogenní nemoci - AR

- manifestní onemocnění u heterozygota je důsledkem:
 - haploinsuficience - pro normální funkci je potřeba >50% aktivního genového produktu
 - dominantě negativního efektu - syntéza abnormálního proteinu, který "soutěží" s normálním a ovlivňuje fenotyp
 - zesílení funkce ("gain-of-function") - mutací je posílena přirozená vlastnost proteinu
 - ztráty heterozygotnosti (loss-of-heterozygosity, LOH) v somatické buňce - např. familiární predispozice k nádorům v důsledku mutací v supresorových genech (např. retinoblastom)

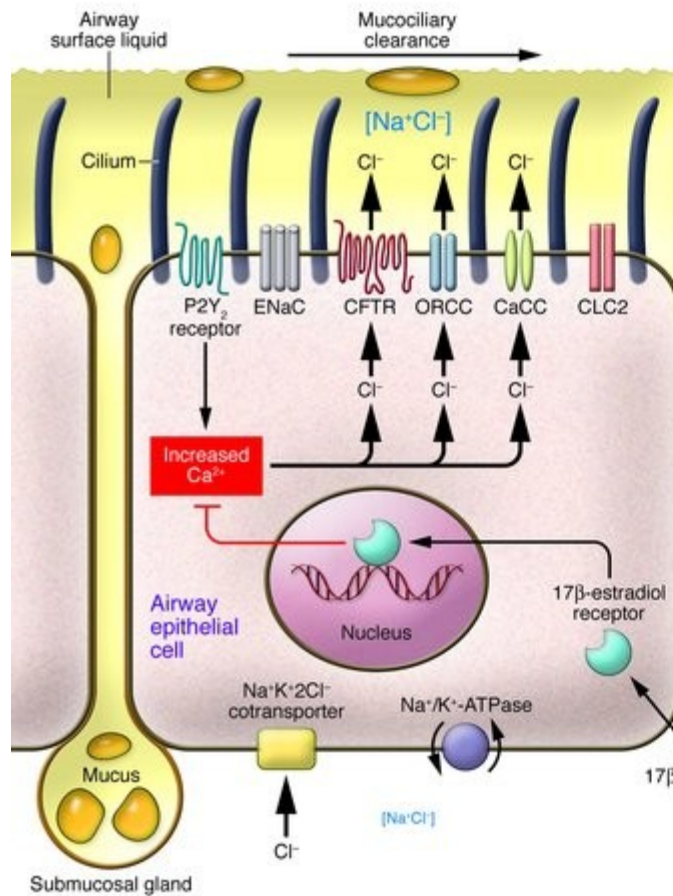
Cystická fibróza

- v zakavkazské populaci s incidencí 1: 3000 živě narozených dětí a frekvencí přenašečů 1:25. Je to onemocnění multiorgánové, zasahuje různé orgány, plíce, pankreas, trávicí trakt, reprodukční orgány.
- základní fyziologický defekt při tomto onemocnění je porucha v transportu iontů chlóru, sodíku a vody přes apikální membránu specializovaných epiteliálních buněk, který je regulován chloridovým kanálem (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein = CFTR)

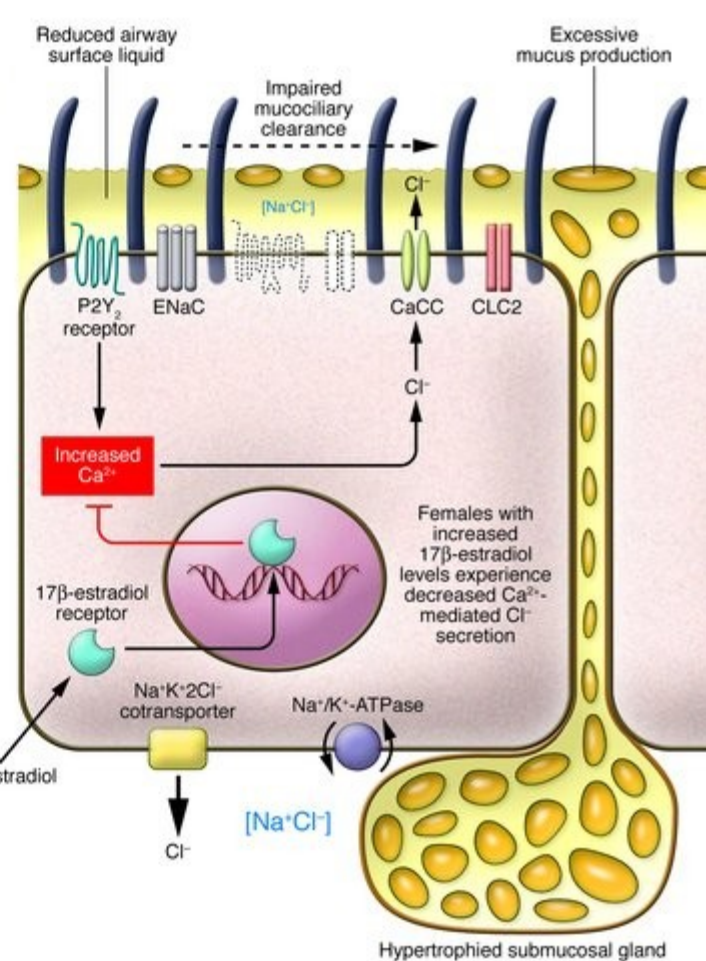


Cystická fibróza

A Normal airway (hydration)



B Cystic fibrosis airway (dehydration)



Cystická fibróza

- deleční mutací genu produkujícího protein CFTR (chloridový ABC transportér na buň. membráně) → nefunkční protein
- **delece** 3 bp v pozici 1652 až 1655 v exonu 10 (delece phe v kodonu 508)

	ancestral	mutant
DNA	-TAG- AAA -CCA-	-TA A-CCA-
mRNA	-AUC- UUU -GGU-	-AUU-GGU-
AA	-ile- phe -gly-	-ile-gly-

Metody léčby

Symptomatická

- substituční terapie - dodání proteinu, který je v daném organismu defektní nebo zcela chybí (př. enzymopatie hemofilie - dodání faktoru VIII)
- karenční terapie - vyloučení nebo omezení složky potravy, která v důsledku defektu enzymu není odbourávaná (př. fenylketonurie - potrava bez phe)

Kauzální

- genová terapie - náhrada mutovaného, nefunkčního genu standardními, funkčními geny



Genová terapie

- zahrnuje všechny postupy, které využívají přenosu genetického materiálu do buněk pacienta k léčebným účelům
- metodologie GT je uplatnitelná tam, kde je známa molekulární podstata nemoci
- vzhledem k tomu, že poznatků o patogenezi chorobných stavů na molekulární úrovni přibývá, rozšiřuje se i okruh indikací pro GT
- v nejbližších letech změní zásadním způsobem léčbu mnoha lidských nemocí



Genová terapie

Využití při léčbě

- vrozených chorob – korekce abnormality (nemoci monogenní i polygenní)
- i získaných chorob - jakákoliv manipulace s DNA, která příznivě ovlivní průběh nemoci (zhoubné nádory, léčba kardiovaskulárních a metabolických chorob, degenerativních nervových onemocnění, AIDS, v transplantační medicína

Principy

- nahrazení nefčného genu fčným (homologní rekombinace)
- oprava nefčného genu (cílené mutace)
- přenesení nového genu (terapeutický gen)



Genová terapie

Co je třeba znát před začátkem genové terapie?

- kompletní informace o defektním genu - umístění, mechanismus patologického účinku
- znalost přesné sekvence zdravého genu
- volba vhodného vektoru, vytipování cílových buněk
- souhlas pacienta

Genová terapie

- opravu, vložení, vyřazení genu lze provádět *in vivo*, *in vitro* a nejč. *ex vivo*
- odběr bb. z pacienta -> kultivace *in vitro* -> modifikace DNA -> selekce -> proliferace selektovaných bb. -> přenos zpět do pacienta)
- geny lze do genomu začlenit v časně embryogenezi (léčba v zárodečné linii)
- gen může být začleněn pouze do somatických bb., které jsou nejvíce poškozené (v tomto případě se geneticky opravená DNA nepředává následujícím generacím potomků)



Genová terapie

Postup při genové terapii

- vytvoření genetické informace určené pro transport do buněk
- vytipování cílových buněk (provedení *in vivo* x *in vitro* /*ex vivo*)
- vpravení vektoru (vektory = nosiče pro vpravení genetické informace do cílových buněk)

Vlastnosti ideálního **vektoru**

- průnik do velkého počtu cílových buněk
- přenos genu v transkripčně aktivním stavu
- netoxický pro cílové buňky

- plazmidy, virové částice

Genová terapie

Virové vektory

- interakce s receptory na povrchu cílových buněk
- vybavení regulačními elementy zajišťujícími účinnou expresi transgenů
- integrace transgenů do buněčného genomu
- náročnější příprava (mimo jiné se musí se zbavit všech virových genů, aby nebyly infekční)
- malý rozměr částic
- vyšší biologická rizika (hrozí nebezpečí rekombinace a vzniku viru schopných replikace)
- nejčastěji používané virové vektory – retroviry (dělící se bb.), adenoviry (začlenění se i do nedělících se bb.), poxviry, adenoasociované viry (AAV) a herpetické viry



Genová terapie

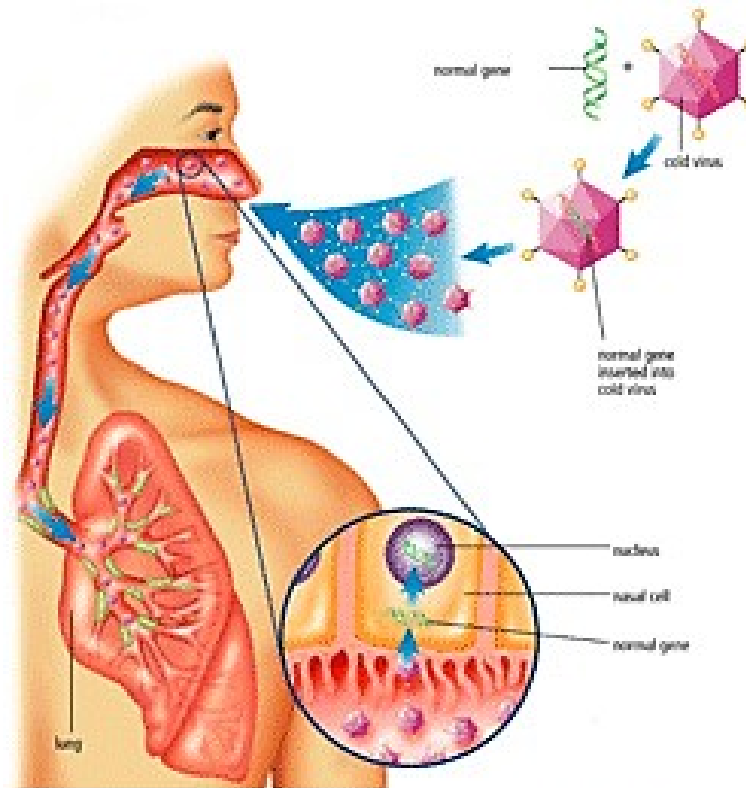
Monogenně podmíněná onemocnění teoreticky vhodná pro genovou terapii

- Parkinsonova choroba (gen pro dopamin -> do bb. subst. nigra)
- cystická fibróza (gen CFTR -> epitel v plicích, pankreatu aj.)
- fenylketonurie (gen pro phenylalanin hydroxylázu -> hepatocyty)
- hemofilie A, B (gen pro faktor VIII a IX -> hepatocyty)
- Duchennova svalová dystrofie (gen pro dystrophin -> svaly)
- α -, β -talasemie (gen pro α -, β -globin -> ery)
- srpkovitá anémie (gen pro β -globin -> ery)

Genová terapie

Cystická fibróza

- genová terapie v prenatálním období



Gene therapy could deliver a working gene into a CF patient's cells.

(courtesy of BC Science 9, © McGraw-Hill Ryerson Limited, 2008.)

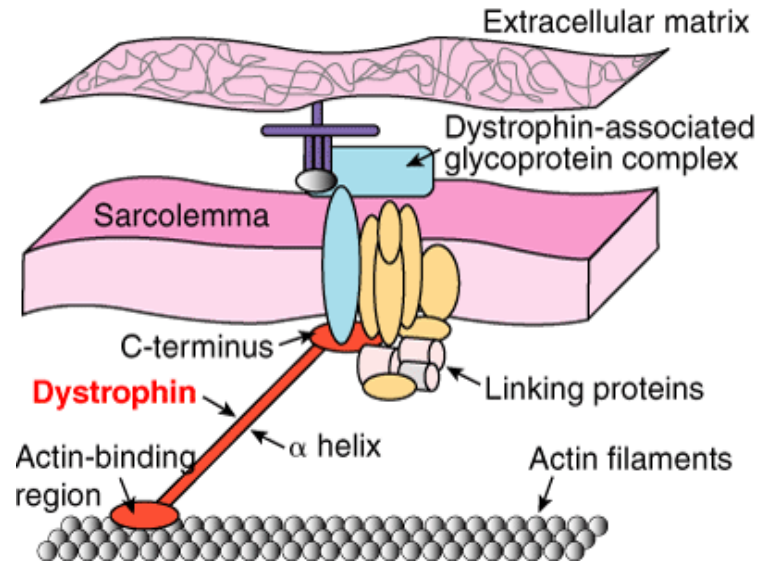
Monogenní nemoci - X-vázané

- ženy 3 genotypy, muži pouze 2
- X-vázané nemoci se manifestují u všech mužů, kteří zdědili mutaci, a pouze u homozygotních žen
- hemofilie A
- Duchenneova muskulární dystrofie
- Wiskott-Aldrichův syndrom (imunodeficiency)



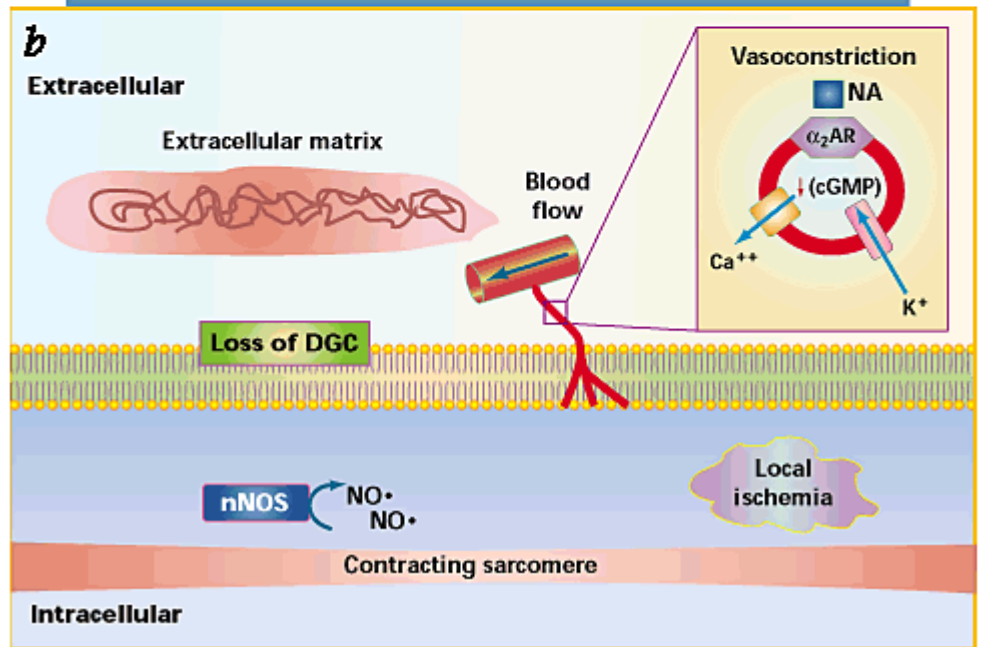
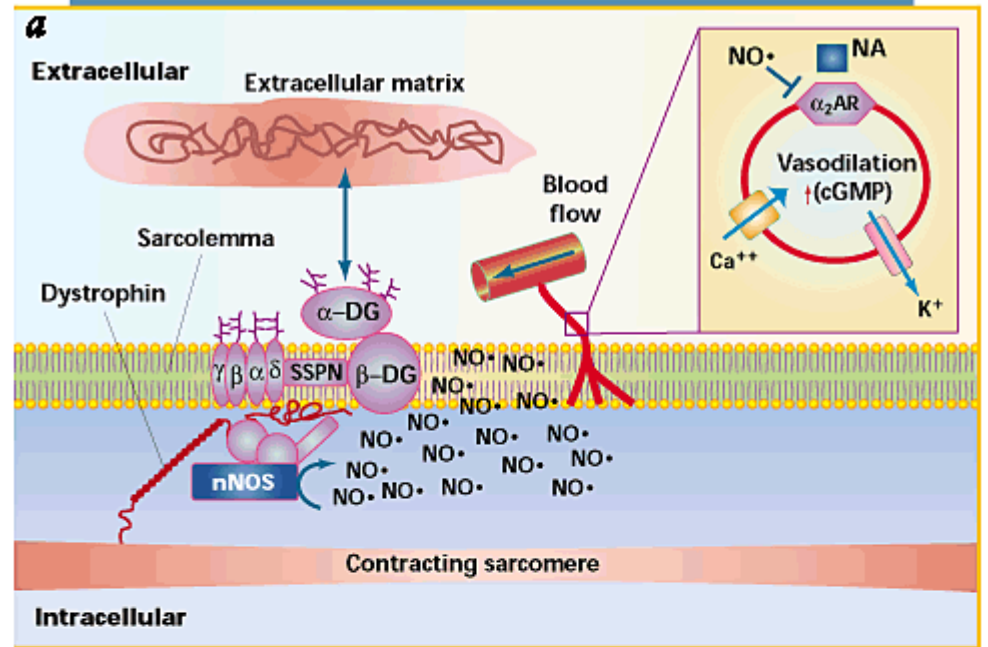
Duchennova svalová dystrofie

- „frameshift“ mutace = posun čtecího rámce v genu pro protein dystrofin



	ancestral	mutant
DNA	-CAC-TGT	-CAC- TTG -T..-
mRNA	-GUG-ACA-	-GUG-AAC-U..-
AA	-val-thr-	-ile-gly-

Duchennova svalová dystrofie



Komplexní nemoci

- multifaktoriální, multigenní
- roli hrají kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí
- v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad komplexních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu v populaci četných nemocí (nad 1%), jako je v kardiologii např. esenciální hypertenze
- pokud choroba má prokazatelně familiární výskyt, musíme očekávat podíl genetického podkladu na její manifestaci
- své genetické pozadí mají i tak relativně vzdálené proximální fenotypy, jako je např. kvalita života u nemocných s chronickým kardiovaskulárním onemocněním

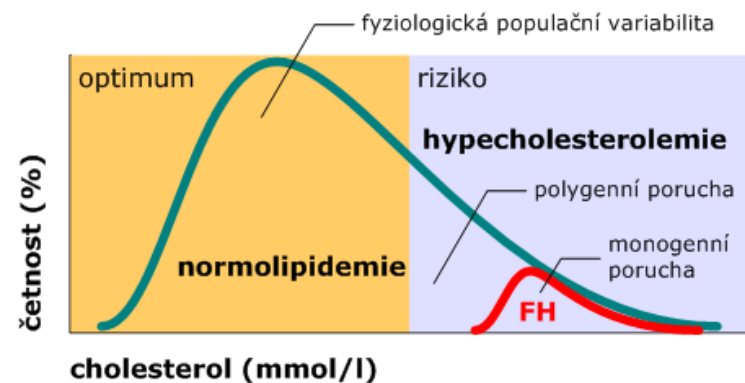
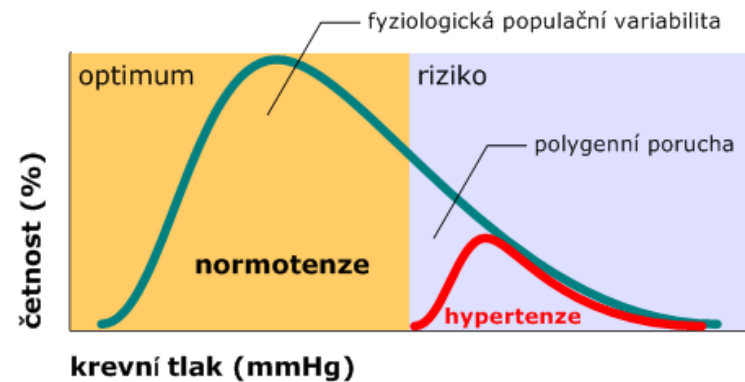
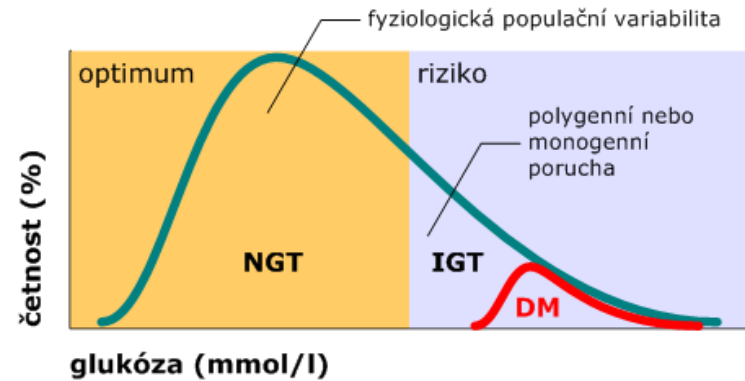
Každá choroba má nějaké genetické pozadí, jehož podíl na manifestaci dané choroby je různý.

Komplexní nemoci

- **neúplná penetrance patologického fenotypu**
 - u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (zde ve smyslu souboru vícero genů) se patologický fenotyp nerozvine
- **existence 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

Komplexní choroby

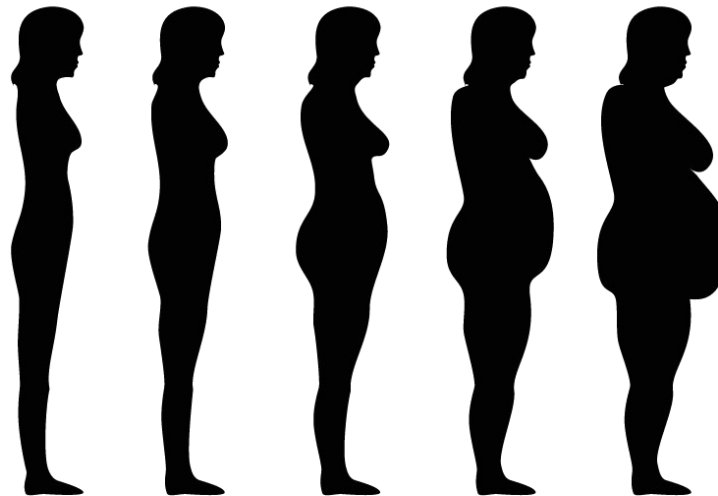
- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „komplex“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
- fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- **predisponující „geny“** zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost
- je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (**prostředí**) = dieta, fyzická aktivita, kouření, a **interakcí genů** mezi sebou
- nejčastější komplexní nemoci
- diabetes (1. i 2. typu)
- dyslipidemie
- esenciální hypertenze
- alergie



Komplexní nemoci

Obezita - Hypotéza typu „thrifty genotype“

- V současné populaci jsou selektovány alely, které favorizují přírůstek váhy a skladování tuků, aby byl zajištěn dostatek živin pro častá období nedostatku potravy.
- Při konstantně vysoké nabídce potravy a poklesu fyzické aktivity tato predispozice vede k pandemii obezity v rozvinutých zemích.



	JEDNOLOKUSOVÉ NEMOCI	KOMPLEXNÍ NEMOCI
Závažnost nemoci, manifestace	Narušují homeostázu zásadním způsobem a porucha se objevuje brzy v průběhu života. Závažnost je pro konkrétního nositele je značná. Z hlediska populační morbidity a mortality jsou však nevýznamné!	Rovněž zásadně narušují homeostázu, ovšem efekt nastupuje postupně a efekt kulminuje v pozdějším období života. Hlavní faktor ovlivňující morbiditu a mortalitu v populaci, zejm. v rozvinutých zemích!
Interakce s prostředím	Některé se vyvinou bez ohledu na prostředí, u jiných je nutný specifický etiologický činitel (např. u fenylketonurie přítomnost fenylalaninu v dietě) nebo několik činitelů (např. oxidační stres u hemolytické anemie při G6PD deficitu).	Manifestace je pravidelně výsledkem spolupůsobení komplexu genů interagujících s prostředím během vývoje, dospívání a zejm. stárnutí.
Variabilita fenotypu	Modifikující geny, někdy pohlaví (např. heredit. hemochromatóza) a efekt prostředí činí fenotyp do jisté míry variabilní, ale ne tak jako u komplexních onemocnění; efekt hlavního patologického genu vždy dominuje a kvalitativně jsou značně homogenní.	Fenotyp je výsledkem interakce efektů jednotlivých genů, přičemž charakter interakce může být heterogenní, aditivní či multiplikativní.
Penetrance	Obecně vysoká.	Typicky nekompletní (avšak pojem penetrance úzce souvisí s definicí fenotypu, což je u komplexních onemocnění svébytný problém).
Populační frekvence genetických variant	Obecně velmi nízká jako důsledek vysokého selekčního tlaku; výjimku z pravidla představují nemoci, které přinášejí určitou selekční výhodu (např. hereditární hemoglobinopatie v malarických oblastech).	Frekvence minoritních alel jsou vyšší, často se jedná o tzv. běžné polymorfizmy. Varianty genů jsou pravděpodobně evolučně starší; evoluční konzervace je součástí lidského vývoje.
Genetická architektura	Poměrně velmi velká lokusová homogenita (tj. stejný gen), ale jsou výjimky (např. retinitis pigmentosa, Ehlers-Danlosův syndrom aj.). Typicky extrémně vysoká alelická heterogenita (tj. různé mutace) jako důsledek očišťující selekce (např. ~160 mutací u hemofilie B, ~270 mutací u cystické fibrózy, ~700 u familiární hypercholesterolemie).	Je předmětem intenzivního výzkumu. Lokusová heterogenita bude zřejmě vyšší, alelická už by nemusela být, protože zodpovědné varianty nejsou předmětem tak silné selekce (běžné polymorfizmy).

Genetické studie

- Základní debata nad genetickým podkladem nemocí logicky začíná od strategie výběru tzv. **kandidátních genů**. Tato otázka je podstatně jednodušší u mendelisticky děděných nemocí, kde se změněná funkce jednoho genu snadněji identifikuje.
- **Celogenomové asociační studie** (GWAS = Genome-Wide Association Study) vyhledávají polymorfismus jednotlivých nukleotidů nebo běžné genové variace, které se typicky chovají jako ukazatelé genových oblastí s malým efektem u stoupajícího rizika nemocí.
- Dalším významným momentem je výběr statistické metodologie, která zhodnotí sílu asociace genů s chorobami. Možnosti jsou v zásadě dvě: **linkage (vazebná) analýza a asociační studie**. K detekci specifických genetických oblastí a genů, které se účastní v transmisi nemoci, je v principu možné použít obě metody.

Genetické studie

Kandidátní geny

- s intermediálním fenotypem
- s klinickou manifestací nemoci
- s klinickou závažností nemoci
- s odpovídavostí nemoci na léčbu

Linkage (vazebná) analýza

- testuje kosegregaci genového markeru a fenotypu nemoci v rodině
- marker a nemoc se v dané rodině mají vždy vyskytovat spol



Genetické studie

Asociační studie

- vyšetřují související markeru a nemoci na populační úrovni, tj. u nepříbuzných jedinců, obvykle srovnáním frekvencí markerů u nepříbuzných nemocných a kontrolních subjektů (studie case-control)
- statistickou sílu asociace je možno dále zvýšit obohacením o další kritéria, jako např.:
 - klinické subtypy nemoci (studie case-case)
 - závažnost nemoci
 - časný začátek nemoci
 - rizikové faktory pro nemoc včetně pohlaví
 - vhodné biologické znaky (např. plasmatické hladiny cytokinů při asociaci genetických polymorfismů v cytokinových genech; studie genotyp-fenotyp).

Klinická genetika

- zabývá se diagnostikou, léčením a prevencí genetických nemocí
- **genetické poradenství**
- **vrozené vady** - poruchy utváření orgánů, které vznikly v období nitroděložního života, i poruchy funkční (např. duševní opoždění) a poruchy na úrovni biochemické a molekulární (např. vrozené vady metabolismu)

Skupina	Příčina	Zastoupení
Primárně (geneticky)	chromozomální aberace	10 %
	monogenní dědičnost	20 %
Sekundárně (prostředí)	léky, infekce, záření	5 %
	porodní poranění	12 %
	infekce po narození	7 %
Neznámé (multifaktoriální)	geny + prostředí	46 %

Klinická genetik

Prenatální diagnostika

- zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání statisticky významné odchylky ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability
- umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči.

Rizikové faktory:

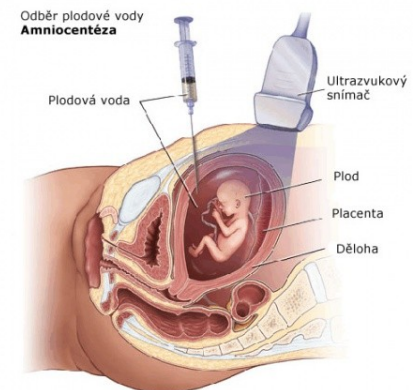
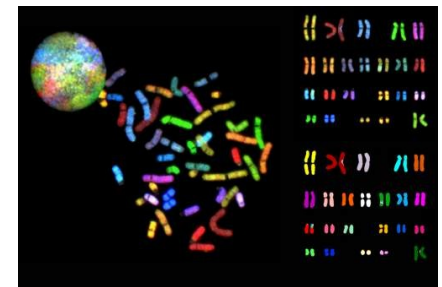
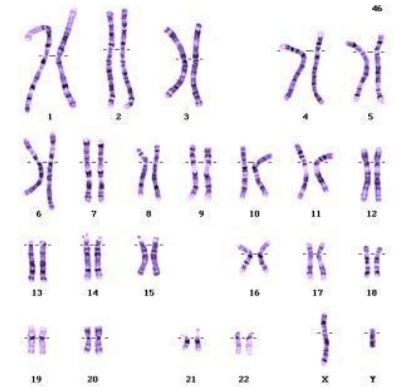
- věk matky v době porodu je vyšší jak 35 let nebo součet věku rodičů nad 70 let
- pozitivní biochemický screening z krve matky
- ultrazvukový nález, který zvyšuje riziko přítomnosti chromozomální aberace (nahromadění tekutiny v podkoží, nepřítomnost nosní kůstky, srdeční vada plodu aj.)
- přítomnost chromozomální aberace v rodině



Klinická genetika

Vyšetření karyotypu plodu

- invazivní metody - amniocentéza, biopsie choriových klků, kordocentéza
- genetické vyšetření, přesněji **vyšetření cytogenetické** (neboť se vyšetřují chromozomy), ovšem nejedná se o test DNA
- **FISH** - fluoresceční hybridizace in situ
 - vazba denaturované sDNA se specifickou sondou
- **AmnioPCR** je moderní metoda sloužící ke genetickému vyšetření plodu.
 - porovnání DNA markerů matky i plodu → stanovení počtu jednotlivých chromozomů u plodu.
 - výsledek je následně potvrzen klasickým cytogenetickým vyšetřením
 - k dispozici je v současné době vyšetření 21. chromozomu - amnioPCR, nebo sada vyšetřující chromozomy 13,18, 21, X a Y- tzv. multiamnioPCR.



Klinická genetiká

Stanovení pohlaví plodu

- volné fetální DNA kolující v krvi matky
- neinvazivní s přesností ~98 %
- od 10. týdne těhotenství
- DNA plodu z venózní krve matky
- z klinického hlediska je určení pohlaví plodu důležité v případě rizika nějaké genetické choroby vázané na určité pohlaví (např. hemofilie)

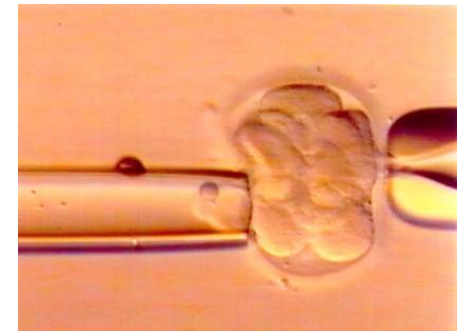


Preimplantační diagnostika

- metodu časně prenatalní diagnostiky, která je vázána na techniky umělého oplodnění, za účelem minimalizace chyby genetického vyšetření je třeba k oplozování vajíček použít metody intracytoplazmatické injekce spermie
- buňky pro genetické vyšetření jsou odebírány z embrya nejčastěji ve stadiu 8 buněk nebo blastocysty

Postnatální diagnostika

- např. trombofilie viz přednáška č.8, celiakie, cystická fibróza...



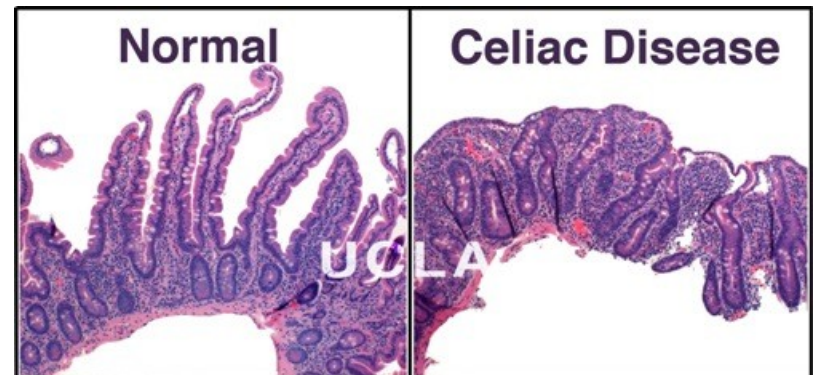
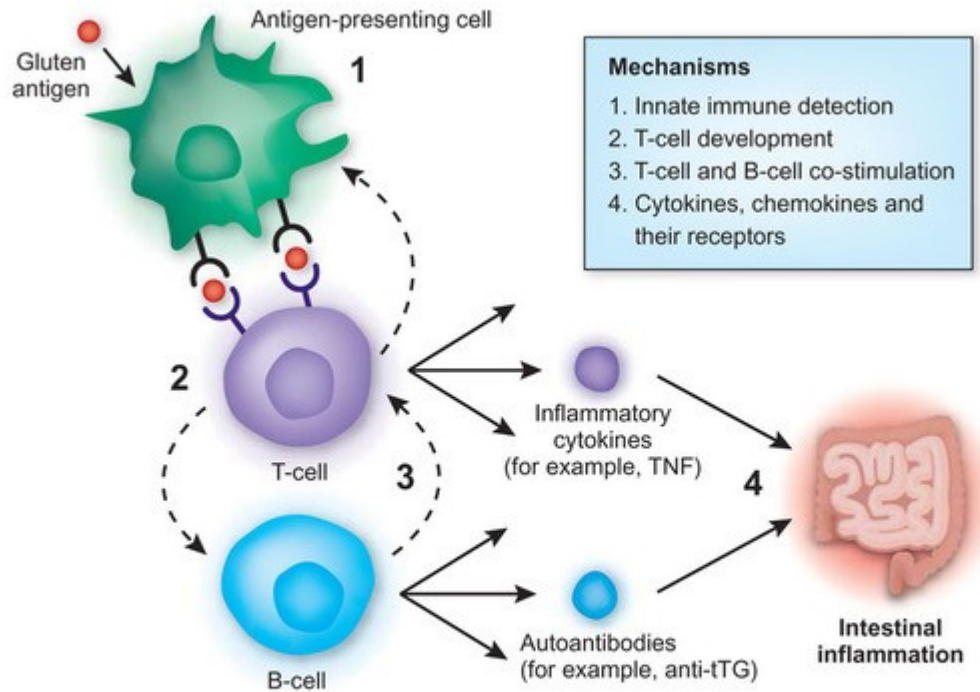
Klinická genetika

Celiakie

- celoživotní autoimunitní onemocnění způsobené nesnášenlivostí lepku (glutenu)
- lepek mění povrch sliznice tenkého střeva, mizí zde mikroklky a klky, povrch tenkého střeva snižuje, s tím se zmenšuje jeho schopnost trávení a vstřebávání živin
- příznaky: průjem, plynatost, křeče, pokles hmotnosti nebo únava, anémie z nedostatku železa, zvracení, snížená chuť k jídlu, osteoporóza, zvýšená kazivost zubů, bolesti kloubů, deprese
- od dětství, nebo později - po zátěži (nemoc, těhotenství)
- bezlepková dieta



Celiakie



Celiakie

Diagnostika

- stanovení autoprotilátek k tkáňové transglutamináze v krevním séru
- při pozitivním výsledku je indikována biopsie sliznice dvanáctníku u nemocného, který konzumuje stravu s obsahem lepku

Cílený screening

- Pro osoby s rizikovými chorobami
- S podezřelými nebo nespecifickými symptomy
- S autoimunními chorobami asociovanými s celiakií (T1DM...)
- U příbuzných jedinců s celiakií

GHC GENETICS 1600Kč



Celiakie

- **AD s neúplnou penetrancí**
- Genetické vyšetření predispozičních HLA alel II. třídy kódujících
 - heterodimer DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201 nebo DQA1*02:01/DQB1*02:02)
 - a heterodimer DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302)
- **Heterodimer HLA-DQ2 se vyskytuje asi u 95 % pacientů s celiakií (jen ve 20 % u kontrolních osob)**
- Riziko pro jednotlivce spojené s přítomností heterodimeru HLA-DQ2 je 50× zvýšeno oproti průměrnému riziku v populaci.
- Menšina pacientů, kteří jsou HLA-DQ2 negativní, bývají pozitivní na HLA-DQ8, často ještě ve spojení s alelou HLA-DRB1*04.
- Genetické vyšetření má vysokou negativní prediktivní hodnotu, **nepřítomnost predispozičních alel DQ2/DQ8 téměř s jistotou (99%) vylučuje diagnózu celiakie.**
- Oproti sérologickému vyšetření protilátek vykazuje menší výskyt falešně negativních výsledků, zejména u dětí mladších 2 let a u pacientů na bezlepkové dietě.