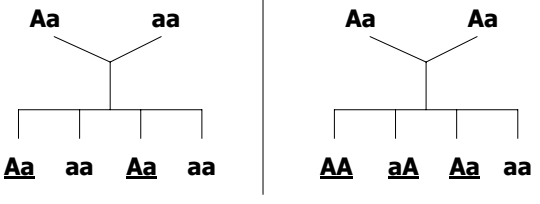
Vrozené (metabolické) choroby

A. E. Garrod - 1908 - alkaptonurie, cystinurie, pentosurie, albinismus

- Geneticky podmíněna nepřítomnost nebo modifikace specifických proteinů

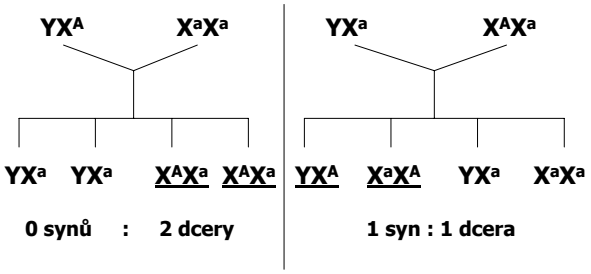
- Příčiny = mutace
  - bodová
  - delece
  - inzerce
- Projevy - nejčastěji na úrovni
  - Enzymů
  - Receptorů
  - Transportních proteinů a dalších proteinů
- Základní rozdělení
  - Dominantní
  - Recesivní
  - Autosomální
  - Gonosomální

Autosomální dědičnost



1	**:**	**1**	**dominantní** *renální glykosurie, část. dna*	**3**	**:**	**1**
0	**:**	**4**	**recesivní** *fenylketonurie, cyst. fibrosa*	**1**	**:**	**3**

Gonosomální dědičnost



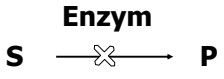
D: nemocný muž ⇒ **zdravé syny, nemocné dcery**

nemocná žena ⇒ **1:1 bez ohledu na pohl.**

vitamín-resistentní rachitis, defekt G-6-P-dehydrogenasy

R: manifestace viceméně pouze u mužů *hemofilie A, B*

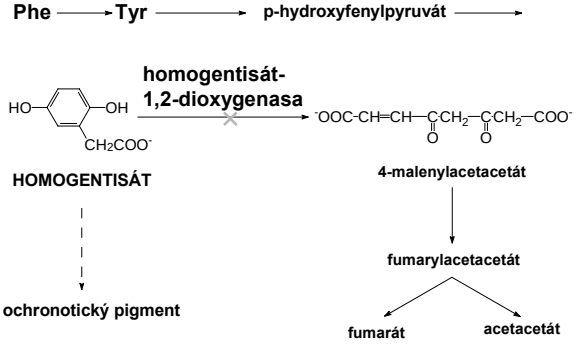
Enzymopatie



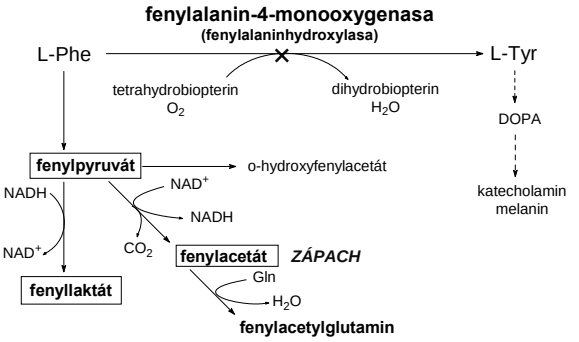
Primární důsledky

- Snížená tvorba produktu
- Zvýšená akumulace substrátu
- Zvýšená syntéza dalších metabolitů

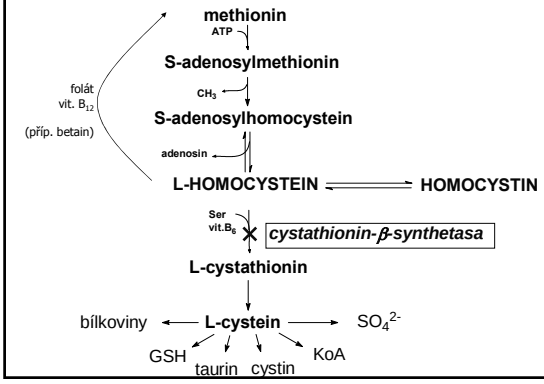
Alkaptonurie (2-5 : 1 000 000)



Fenylketonurie (1 : 10 000)



Homocystinurie (1 : 50 000)



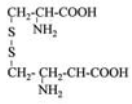
hyperhomocysteinemie 10 % riziko ISCH

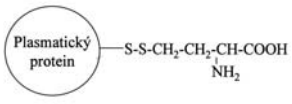
Homocystein

homocystin

Homocystein-cystein (smíšený disulfid)

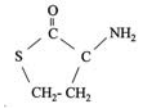
Homocystein-protein disulfid

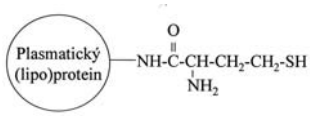




homocystein thiolakton

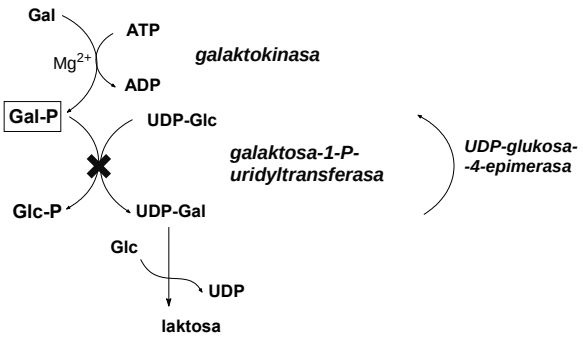
Homosystamid – (lipo)proteinový adukt



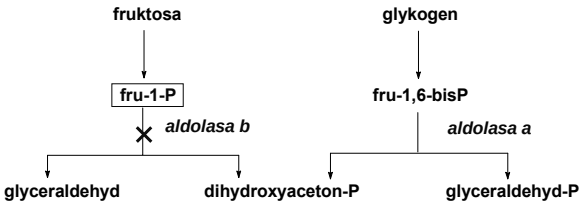


Leucinosa „choroba javorového sirupu" (1 : 250 000)

Galaktosemie (1 : 40 000)

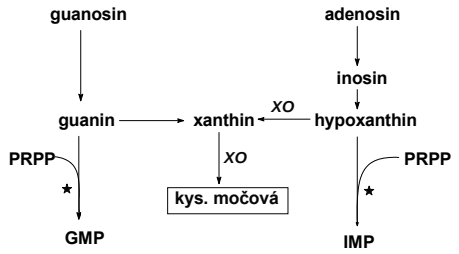


Intolerance fruktosy (1 : 200-250 000)



Fru-1-P ⇒ inhibice fruktosa-1-P-fosforylasy,
fruktosa-1,6-bisfosfatasy,
fruktosa-1,6-bisfosfát-aldolasy
⇒ hypoglykemie

Metabolismus purinů

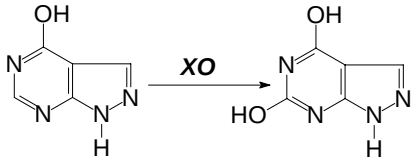


★ Resyntéza nukleotidů

hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferasa

Onemocnění

- dna
- Leschův-Nyhanův syndrom - chybí hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa
- Xanthinurie - chybí xanthinoxidasa



Allopurinol

„suicide" substrát

alloxanthin

Hemoglobinopatie

- **Kvalitativní** – substituce aminokyseliny v některém z řetězců hemoglobinu (Popsáno přes 200 variant Hb).

  Mohou být klinicky „tiché", nebo dalekosáhlé důsledky v důsledku snížené rozpustnosti, stability či transportní kapacity pro O_2.

HbS (Val6Glu) – deoxyHb je 50x méně rozpustný než oxyHb → dlouhé asociované řetězce

Léčba kyanatanem → ireverzibilní karbamoylderivát

HbM – nedostatek methemoglobinreduktasy

Hemoglobinopatie

- **Kvalitativní** – substituce aminokyseliny v některém z řetězců hemoglobinu (Popsáno přes 200 variant Hb).

  Mohou být klinicky „tiché", nebo dalekosáhlé důsledky v důsledku snížené rozpustnosti, stability či transportní kapacity pro O_2.

- **Kvantitativní** – *thalasemie* - ovlivněna rychlost syntézy některého z globinových řetězců hemoglobinu.

  Následky zahrnují nedostatečnou erythropoesu, hemolysu a různý stupeň anemie.

Cystická fibrosa (1 : 3 000)

- jedno z nejčastějších autozomálně recesivních monogenních onemocnění - každý 25. člověk v ČR je zdravým nosičem (45-50 dětí s CF ročně)
- gen CFTR (ATP-vázající kazetový transmembránový transportní protein) - objeven v r. 1989 - chloridový kanál v apikální membráně epiteliálních buněk+ regulace funkce resorpčního Na-kanálu + regulace objemu sekretu a absorpce elektrolytů
- porucha ve výměně iontů Cl^-, Na^+ a vody $\Rightarrow$ potní test
- $\Rightarrow$ tvorba abnormálně hustého hlenu (hl. dýchací a zažívací systém)
- Doba života 30 – 40 let

- Screening všech narozených dětí (pozitivní je podrobeno podrobnému vyšetření). Stanovení nesmí být falešně pozitivní ani negativní.
- Stanovení

  ELFO, imunochemie, enzymová kinetika, molekulárně biologické metody

  - ***Hromadění nadbytku meziproduktu*** daného enzymového sledu reakcí (Gal - galaktosemie)
  - ***nadbytek*** substrátu nebo produktů ***je vylučován*** organismem v chemicky nezměněné formě nebo formě chemicky změněné, ale jinak než u přirozeného metabolismu (vylučování fenylpyruvátu u PKU)
  - ***nedostatek produktu*** alterované chemické reakce.

Léčba

- Omezení přísunu substrátu
- Dodávání chybějícího produktu
- Dodávání vitamínových kofaktorů
- Zvýšení exkrece toxických metabolitů
- Náhrada chybějícího proteinu
- *Náhrada defektního genu*