

Monogenně podmíněné choroby

Monogenně podmíněné choroby

- více než 10 000 chorob
- mnohé velmi vzácné
- mutace jednoho genu, vliv vnějších podmínek je minimální
- Mendelistické choroby
- manifestují se obvykle v dětském věku
- představují jako celek 1% hospitalizací dospělých a 6-8% hospitalizací dětí

Mutace vyvolá:

- nedostatečná exprese genu (deficienci enzymu, který kóduje) - porucha metabolické dráhy, které se daný enzym účastní
- porucha syntézy strukturních proteinů - následky pro celé orgánové systémy
- syntetizován produkt s pozměněnou funkcí
- zvýšená exprese daného genu zvýšena

Monogenně podmíněné choroby

Typy dědičnosti

- autosomálně dominantní
- autosomálně recesivní
- vázaná na chromozom X

pleiotropie: mutace jednoho genu vede k různým fenotypickým projevům (Marfanův syndrom: postižení skeletu, oka a kardiovaskulárního systému)

genetická heterogenita: mutace různých genů vedou ke stejnému fenotypickému efektu (retinitis pigmentosa)

Léčba:

- symptomatická
- genová terapie

Autozomálně dominantní choroby

- manifestace u heterozygotů (mutována jen jedna alela)
- postižen alespoň jeden z rodičů
- nová mutace: oba rodiče zdraví
- postižená osoba + zdravá osoba → postiženo 50% dětí
- mohou být postižena obě pohlaví
- obě pohlaví mohou přenést mutaci do další generace

klinické příznaky:

- 50% snížení normálního genového produktu, enzymy obvykle nepostiženy (50% pokles aktivity enzymu může být kompenzován)
- strukturální proteiny, receptory, transportní proteiny

Vlivy snížené penetrance: některé osoby s mutovaným genem jsou fenotypicky normální (mechanismus není jasný) - znak se nemusí projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak nespolehlivě pozorovatelný

Vlivy variabilní expresivity: všechny osoby s mutovaným genem jsou postiženy, ale v různém rozsahu - u jedinců se stejným genotypem pozorujeme různě závažné projevy téhož znaku

Marfanův syndrom

- defekt fibrilinu 1 (glykoproteinová složka elastických vláken)
- gen FBN1 (15q21), dosud známo více než 500 mutací
- výskyt 1 : 20 000
- systémové postižení pojiva
- v 75% familiární
- nejdůležitější klinické projevy: skelet, oko a kardiovaskulární systém

Projevy na skeletu

- útlá a vysoká postava, dolichostenomelie (abnormálně dlouhé končetiny), arachnodaktylie (abnormálně dlouhé prsty)
- vysoko klenuté (gotické) patro
- hyperextensibilita kloubů
- deformity páteře (kyfoskolióza)
- deformity hrudníku (pectus excavatum, ptačí hrudník)



Oční poruchy

- oboustranná ektopie čočky (oslabení závěsného aparátu; zonula Zinnii se sestává výhradně z fibrilinu) – poruchy vidění - krátkozrakost

Poruchy kardiovaskulárního systému

- nejzávažnější
- fragmentace elastických vláken v tunica media
- aneurysma aorty → ruptura (nejčastější příčina smrti)
- disekce aorty
- dilatace prstence aortální chlopně (ztráta opory medie) → aortální insuficience → městnavé srdeční selhání
- myxoidní degenerace mitrální chlopně → prolaps chlopně a mitrální insuficience → městnavé srdeční selhání

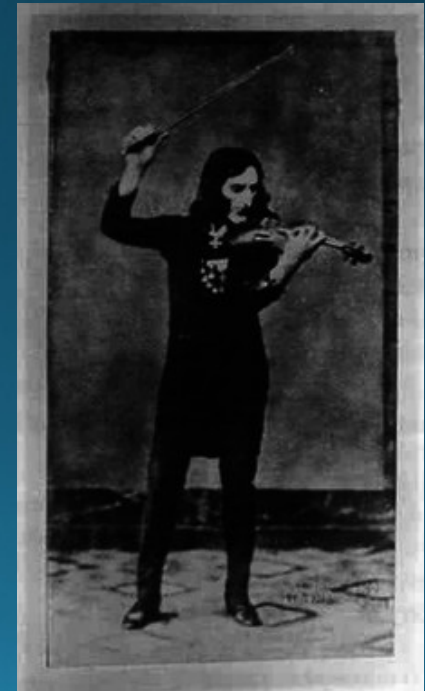
Vincent Schiavelli



Abraham Lincoln



Niccolo Paganini



Ehlers-Danlosův syndrom

- porucha struktury nebo syntézy kolagenu
- 30 typů kolagenu kódované různými geny
- 6 variant E-D syndromu (mutace různých genů kódujících kolagen)

Molekulární podklad E-D syndromu

- porucha syntézy kolagenu III (mutace genu COL3A1)
- porucha přeměny prokolagenu I na kolagen (mutace genů COL1A1 a COL1A2)
- chybění enzymu lysyl hydroxylázy (porucha tvorby můstků mezi molekulami kolagenu) – autosomálně recesivní dědičnost!

Klinické projevy (společné včem typům):

- hyperelastická a snadno zranitelná kůže
- hypermobilita kloubů
- zhoršené hojení ran
- ruptury střeva a velkých tepen
- diafragmatická hernie
- oční poruchy (ruptura rohovky, odchlípení sítnice)

Familiární hypercholesterolemie

- poměrně častá (1 : 500) ...pro heterozygoty
- mutace genu pro **LDL receptor** (19p), více než 900 různých mutací
- porušený katabolismus LDL → hromadění LDL v plazmě
- zvýšený přesun cholesterolu do makrofágů a cévní stěny
 - časný rozvoj **aterosklerózy**
 - mnohočetné **xantomy** (nahromadění pěníných makrofágů v kůži a v okolí šlach) – kožní (oční víčka, mezi prsty nebo šlachové (achilovka, natahovače prstů))
- heterozygoti: snížený počet receptorů asi o 50 %, 2-3násobné zvýšení hladiny LDL
- homozygoti: vzácné (oba rodiče museli být postižení), 5násobné zvýšení hladiny LDL (infarkt myokardu před 20. rokem věku)



Neurofibromatóza

Neurofibromatóza 1 (von Recklinghausenova nemoc)

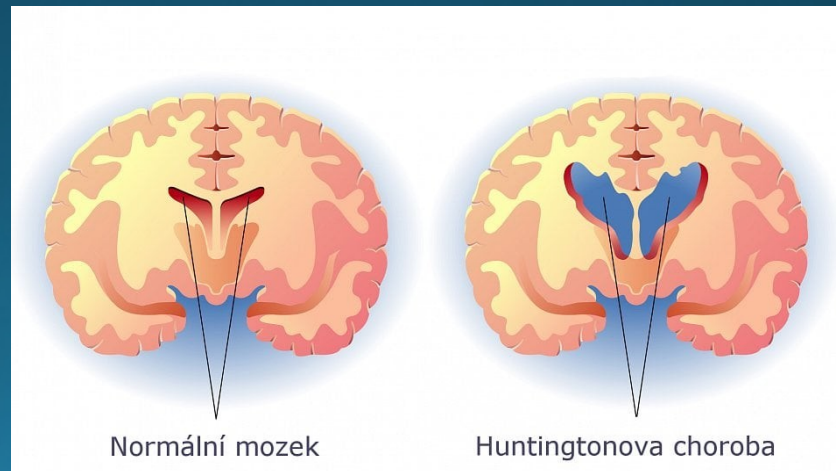
- mutace genu pro neurofibromin (17q)
- poměrně častá (1 : 3 500)
- mnohočetné neurofibromy, kožní pigmentace (skvrny barvy bílé kávy), hamartomy duhovky (Lischovy uzlíky)

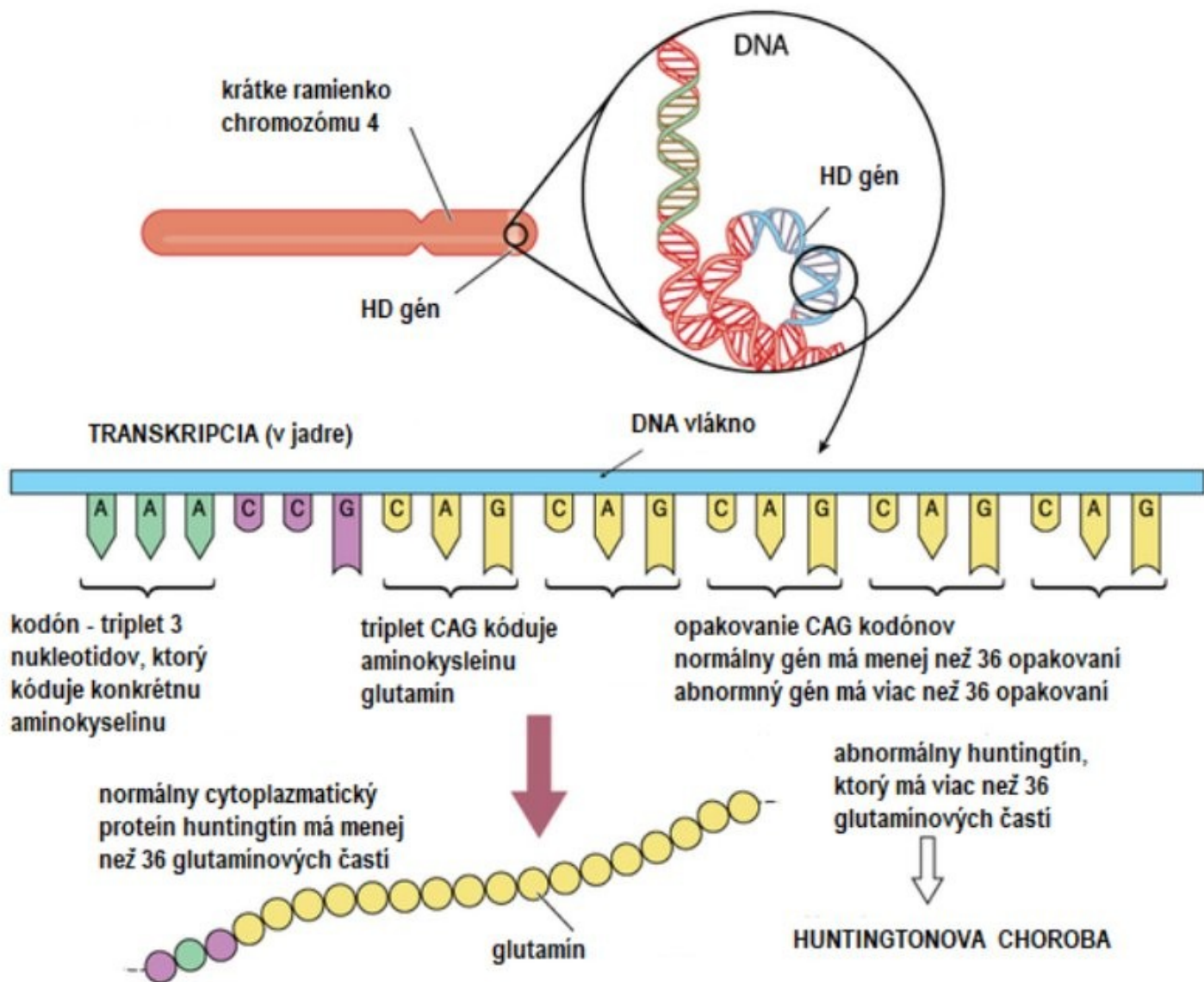
Neurofibromatóza 2

- mutace genu pro merlin (22q)
- mnohem vzácnější (1 : 25 000)
- oboustranné neurinomy akustiku (poruchy sluchu), mnohočetné meningeomy, kožní pigmentace

Huntingtonova chorea

- neurodegenerativní onemocnění - progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy
- degenerace nucleus caudatus bazálních ganglií – GABAergních neuronů – atrofie vede k ztrátě neuronů a glióze v důsledků ukládání patologického proteinu huntingtinu
- mutace genu pro **huntingtin** (4p16.3): expanze mnohočetným opakováním trinukleotidu CAG
- onemocnění s pozdním nástupem (čím více CAG kopií, tím dříve)...obvykle mezi 35 – 44 rokem života
- mimovolní kroutivé hyperkinetické pohyby (chorea), demence
- smrt za 15 let od začátku příznaků
- Familiární onemocnění





Leidenská mutace

- bodová mutace v genu pro hemokoagulační faktor V (OMIM 612309)
- dochází k poruše koagulačního systému – krevní srážlivost je zvýšená, tzv. trombofilní stav
- projevuje se trombofilními komplikacemi, nejčastěji trombózami žil dolních - končetin s rizikem následné plicní embolie
- vyšší riziko pro dívky s leidenskou mutací vzniká při užívání hormonální antikoncepce

Adultní polycystóza ledvin

- poměrně častá (1 : 500 až 1000), 10% případů chronického renálního selhání
- 85-90% mutace genu PKD1 (16p) pro polycystin-1
- 10-15% mutace genu PKD2 (chromosom 4) pro polycystin-2
- polycystin-1 a 2 tvoří heterodimery (působí společně): stejný fenotyp u obou mutací

- patogeneze nejasná, pravděpodobně defekt polycystinu -1 → porucha proliferace, adheze a sekrece tubulárních epitelů → tvorba cyst
- případy s mutací polycystinu -2: pomalejší průběh

- cysty se začínají tvořit krátce po narození, ale klinické projevy až v dospělosti
- bolesti v bedrech, arteriální hypertenze, selhání ledvin kolem 50. roku
- vakovité aneurysma Willisova okruhu (10-30%) → vysoká incidence subarachnoidálního krvácení
- obrovské ledviny (až 4 kg jedna), mnohočetné cysty (průměru až 4 cm), téměř žádný parenchym mezi nimi

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

- mutace genu APC (chromosom 5q21): tumor supresorický gen
- obvykle 500 až 2500 tubulárních adenomů sliznice tlustého střeva (minimálně 100 pro stanovení diagnózy), mnohočetné adenomy v dalších částech trávicí trubice (hlavně duodenum)
- začátek zpravidla v adolescenci nebo časně dospělosti
- 100% riziko maligní transformace (kolorektální adenokarcinom) ve středním věku (profylaktická subtotální kolektomie)

Osteogenesis imperfecta

- mutace genových sekvencí kódujících α_1 a α_2 řetězce kolagenu I → porucha syntézy kolagenu I
- 4 subtypy s výrazně rozdílnou závažností klinického obrazu
- výrazná lomivost kostí, mnohočetné fraktury, těžké deformity v jejich důsledku
- modré skléry (málo kolagenu I → vyšší transparence → prosvítá cévnatka)
- porucha sluchu (postižení středoušních kůstek → převodní nedoslýchavost)
- malé deformované zuby (deficit dentinu)

Achondroplasia

- mutace genu pro FGFR₃ (fibroblast growth factor receptor 3) → aktivace FGFR₃ → inhibice proliferace chondrocytů
- výskyt 1 : 15 000-40 000
- 90 % jsou děti zdravých rodičů (nová mutace)
- Starší otcové!
- disorganizované a hypoplastické epifyzární růstové ploténky → trpaslictví
- výrazné dysproporcionální zkrácení horních končetin, ohnutí dolních končetin
- neobyčejně malý vzrůst (v dospělosti muži průměrně 131 cm, ženy 124 cm)
- většinou hypotonie po narození
- ruce krátké, široké, prsty stejné délky i tvaru (mikrodaktylie), ruka podobná „trojzubci“ (nemožnost přitáhnout 4. prst ke 3. při natažení)
- hyperlordóza bederní páteře (stenóza páteřního kanálu, předchází thorakolumbální hyperkyfóza)
- normální, často nadprůměrný intelekt
- svalstvo vyvinuto normálně, měkké tkáně končetin složeny v záhyby, vnitřní orgány normálně vyvinuty



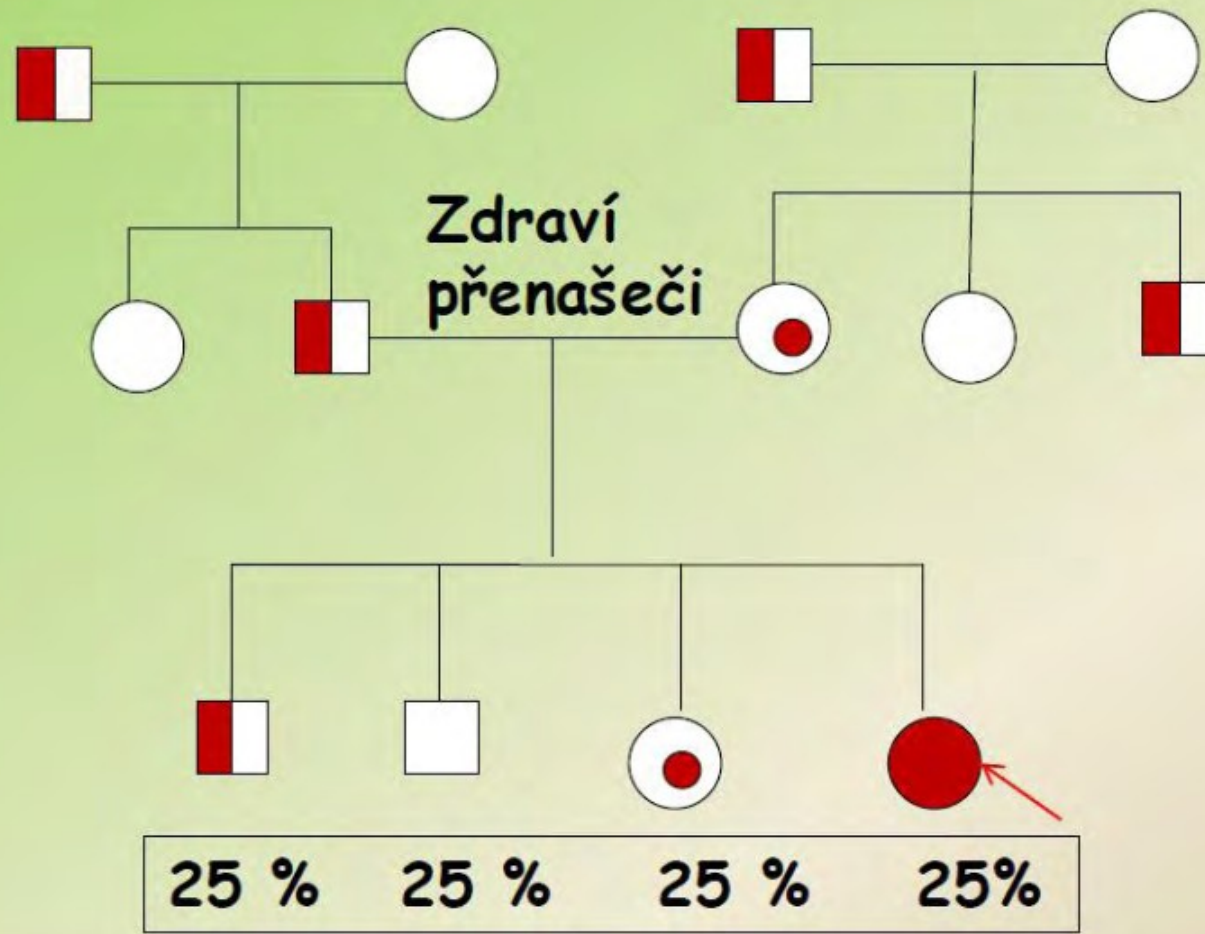
Autosomálně recesivní choroby

- největší skupina mendeliánských chorob
- postiženy musí být obě alely mutovaného genu (nemoc se projeví jen u homozygotů)
- rodiče nejsou obvykle postiženi (jsou ale heterozygoti, nosiči)
- děti dvou heterozygotů: 25% postiženo (homozygoti), 50% heterozygoti (nosiči), 25% zdraví

Rozdíly oproti autozomálně dominantním chorobám:

- uniformní exprese (všechny osoby jsou postiženy stejnou měrou)
- častá kompletní penetrance (všichni homozygoti postiženi)
- začátek klinických příznaků obvykle brzy po narození
- enzymopatie (metabolické choroby)
- hematopoetické choroby (thalasémie, srpkovitá anémie)

Autosomálně recesivní dědičnost



HORIZONTÁLNÍ DĚDIČNOST

Cystická fibróza (mukoviscidóza)

- velmi častá autozomálně recesivní choroba bílé rasy (1 : 3200), vzácná u černochoů (1 : 15000) a Asiatů (1 : 31000)
- vysoká koncentrace nosičů (1 : 25-30)
- mutace genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- chromosom 7p31.2, dosud známo přes 800 mutací („lehké“ a „těžké“), nejčastější mutace $\Delta F508$ („těžká“, 70% pacientů)

Patogeneze

- **porucha transportu chloridových iontů přes buněčné membrány epiteliálních buněk**

Potní žlázy:

- pokles reabsorpce chloridů a sodíku → hypertonický pot

Respirační a trávicí trakt:

- snížení až ztráta vylučování chloridových iontů do lumen a zvýšená absorpce sodíku z lumen → zvýšená pasivní reabsorpce vody → zahuštěný viskózní hlen

Patologie

- postižení řady orgánů

Pankreas (85-90%)

- ucpání vývodů zahuštěným hlenem → cystická dilatace vývodů, atrofie exokrinního pankreatu, progresivní fibróza
- Langerhansovy ostrůvky ušetřeny

Tenké střevo (novorozenci a kojenci)

- obstrukce střeva hlenovou zátkou → mekoniový ileus

Plíce

- nejzávažnější postižení
- obstrukce bronchiolů hlenovými zátkami → dilatace a sekundární infekce → chronická bronchitida, bronchiectasie, plicní abscesy
- obvyklá infekční agens: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* (zvláště těžký průběh)

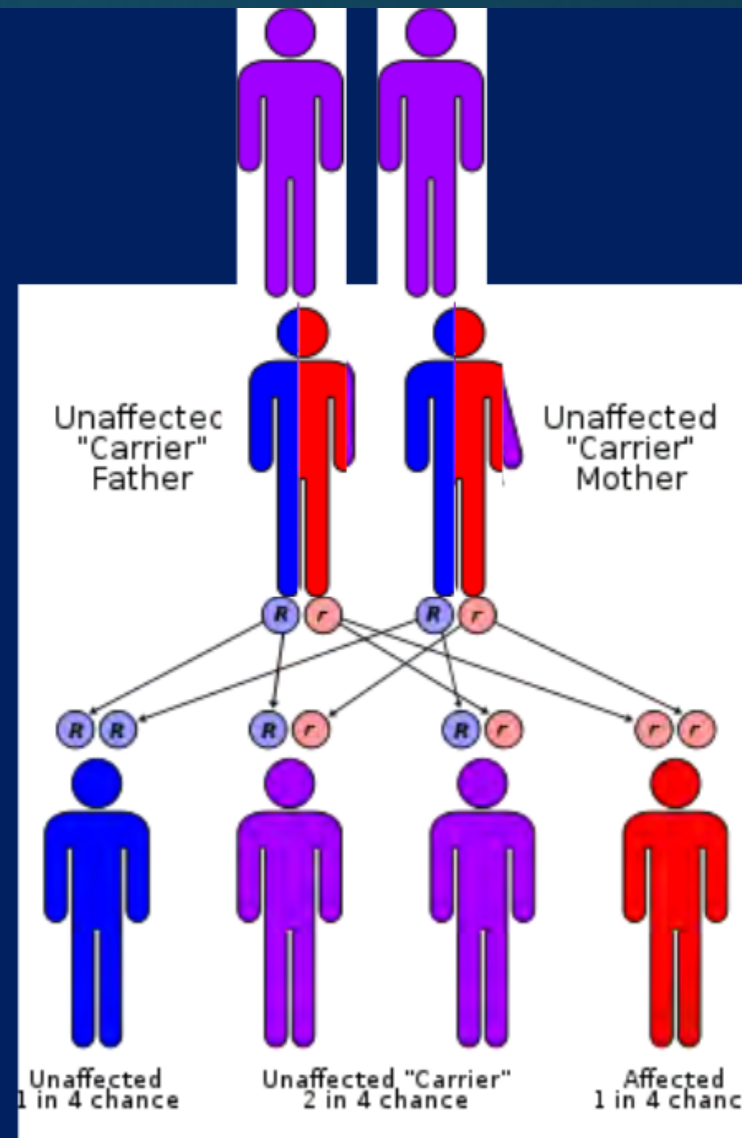
Játra

- uzávěr žlučových kanálků hustým hlenem → sekundární biliární cirhóza

Mužský pohlavní systém

- azoospermie a infertilita (95%)

- onemocní pouze jedinec **se 2 mutovanými alelami, AR dědičnost**
- rodiče jsou zdraví přenašeči (jedna mutovaná alela, druhá zdravá, funkční)
- 2 přenašeči mají **25 % riziko narození dítěte s CF**
- frekvence přenašečů v populaci **1:27**, každé 676. manželství může být partnerstvím dvou nosičů
- incidence v ČR cca **1 : 2600** narozených dětí
- každý rok se narodí **35-45 nových** dětí s CF
- v ČR žije s dg. **632 pacientů s CF**, 45% je již dospělých



Klinické příznaky

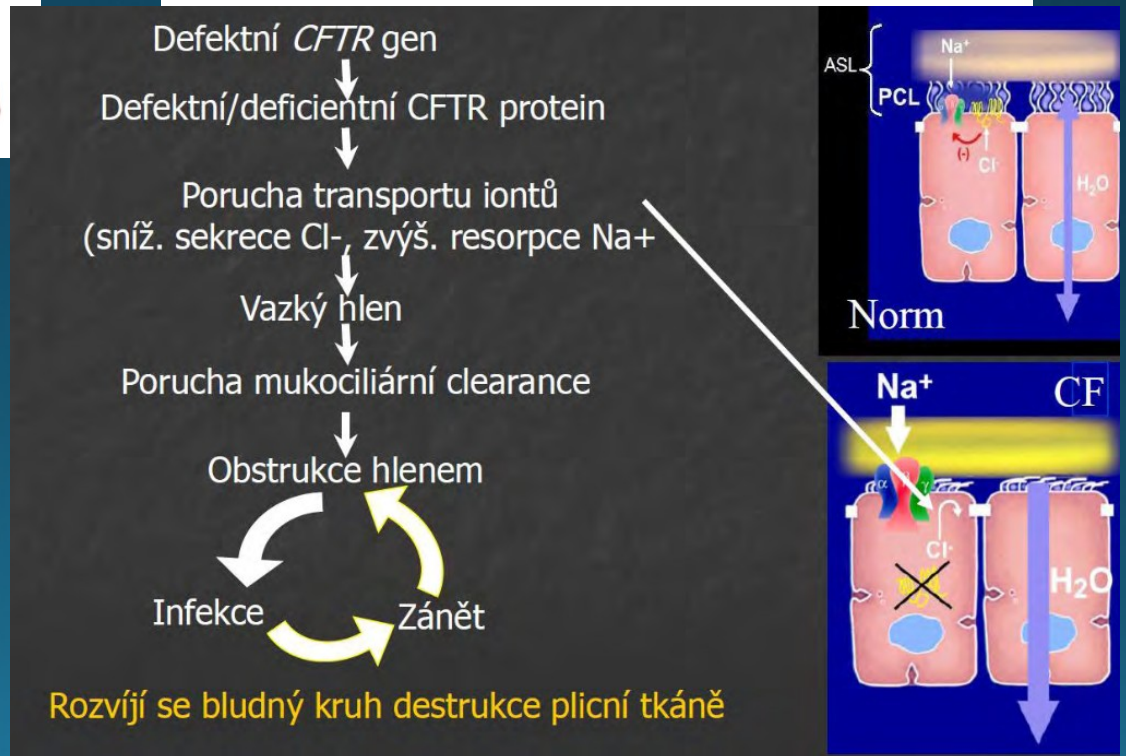
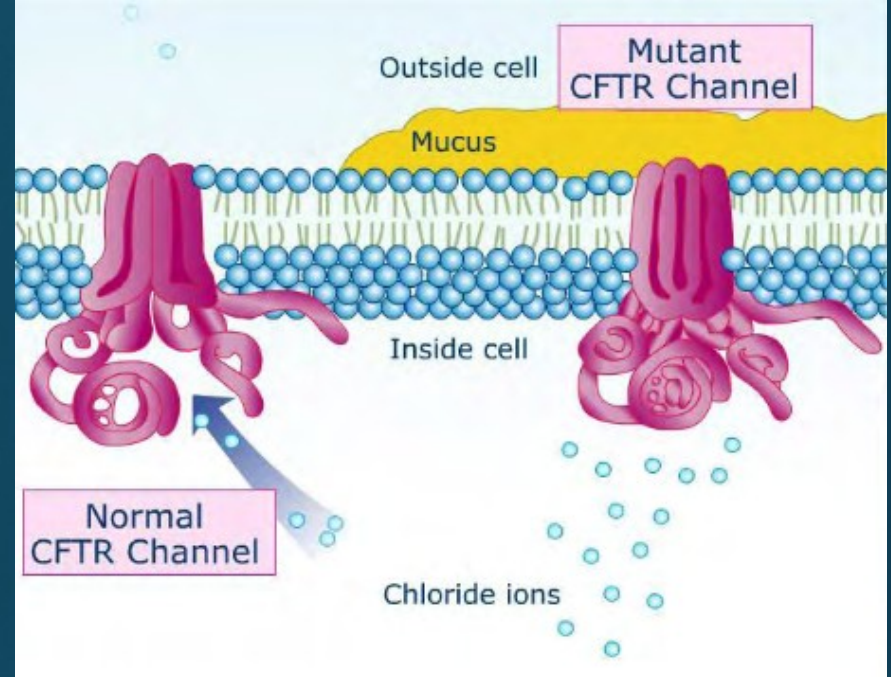
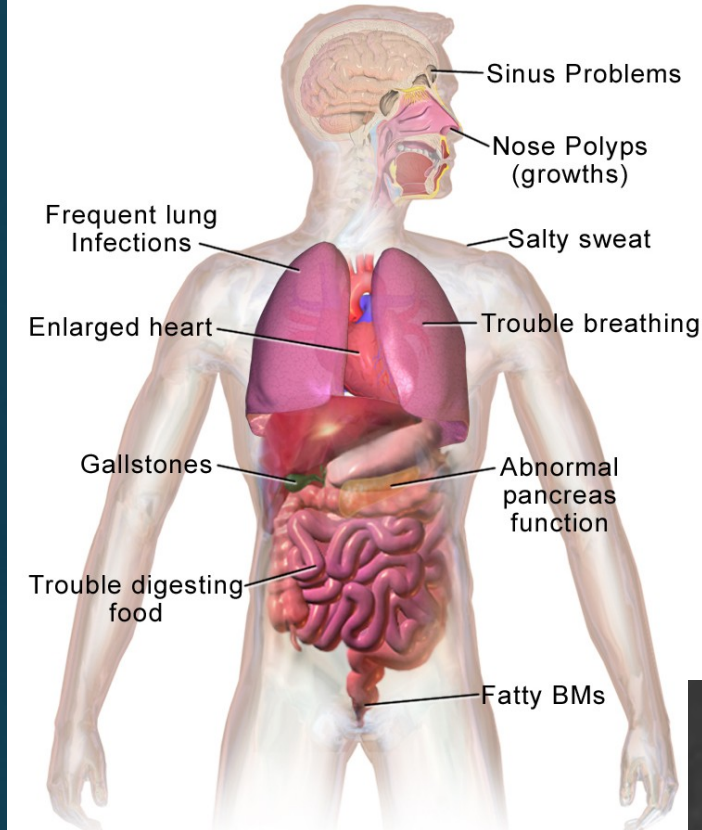
- velmi variabilní, od lehkých po těžké, různý stupeň postižení jednotlivých orgánů
- mekoniový ileus (5-10%, krátce po porodu) → ruptura střeva, peritonitida
- exokrinní pankreatická insuficience → malabsorpce proteinů a tuků: kopiozní mastné stolice, neprospívání, hypoproteinémie, avitaminóza ADEK
- kardiopulmonární komplikace: chronický kašel, přetrvávající nebo opakované plicní infekce, obstrukční plicní choroba → cor pulmonale (nejčastější příčina smrti)

Diagnóza

- předběžná diagnóza od matky („mé dítě je slané“)
- zvýšené hladiny sodíku a chloridů v potu (iontoforéza)
- průkaz mutace genu CFTR

Léčba

- symptomatická
- průměrná délka života: 30 let (postupně se prodlužuje)
- naděje do budoucnosti: genová terapie



Fenylketonurie (PKU)

- častost výskytu 1 : 12 000 živě narozených dětí

Klasická PKU (nejčastější forma)

- poměrně častá ve Skandinávii

- mutace genu pro **fenylalaninhydroxylázu** (12q), dosud známo 400 typů mutací

- chybění fenylalaninhydroxylázy → hyperfenylalaninémie a fenylketonurie (**neschopnost přeměnit fenylalanin na tyrosin**)

- homozygoti po porodu normální, v krvi vysoká hladina fenylalaninu → porucha vývoje mozku → těžká mentální retardace v 6. měsíci života

- snížená pigmentace kůže a vlasů (nedostatek tyrosinu – prekurzor melaninu)

- zápach myšiny (intermediární metabolity fenylalaninu v moči a potu)

- hyperfenylalaninémii lze předejít dietou bez fenylalaninu: rutinní screeningové vyšetření v porodnici (Guthrieho test)

Varianty PKU

Mateřská PKU

- žena s PKU přestane v dospělosti dodržovat dietu (již není potřeba, vývoj mozku ukončen) ■■■■■ hyperfenylalaninémie ■■■■■ transplacentální transport ■■■■■ od: těžká mentální retardace a vícečetné malformace, i když je heterozygot (teratogenní efekt fenylalaninu)
- dieta bez fenylalaninu před početím

Benigní hyperfenylalaninémie

- pouze částečné chybění fenylalaninhydroxylázy
- klinické projevy PKU chybí

Deficit dihydropteridinreduktázy (DHPR)

- 2-3% všech případů PKU
- dieta bez fenylalaninu je neúčinná

Galaktosémie

- porucha metabolismu galaktózy, 1 : 30000
- laktóza (mléčný cukr) → glukóza + galaktóza
- galaktóza → glukóza (galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferáza)

- chybění **galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy** (gp) → hromadění galaktóza-1-fosfátu a galaktitolu (játra, slezina, oční čočka, ledviny, mozková kora)
- zvracení a průjmy po požití mléka
- **játra**: žloutenka a hepatomegalie (steatóza, později cirhóza)
- **oční čočka**: katarata (zákal čočky)
- **mozek**: zánik neuronů, glióza, edém → neurologické příznaky, mentální retardace

- dietou bez galaktózy lze předejít rozvoji změn

Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

- porucha metabolismu mědi, vzácná (1 : 30000)
- mutace genu ATP7B (chromosom 13) pro ATP-dependentní transportér kovových iontů (hepatocyty)
- porušená inkorporace mědi do ceruloplasminu → snížená bilární exkrece → postupné hromadění mědi

Měď se hromadí v:

- **játrech:** steatóza, akutní nebo chronická hepatitida, cirhóza
- **mozku:** bazální ganglia (neurologická a psychiatrická symptomatologie)
- **oku:** hnědozelená depozita v limbus corneae (Kayser-Fleischerův prstenec)

Diagnóza: chemický průkaz zvýšeného množství mědi v jaterní tkáni (více než 250 μ g/g sušiny)

Glykogenózy

- porucha syntéza nebo degradace glykogenu (chybění příslušných enzymů) → hromadění glykogenu nebo jeho abnormálních forem v cytoplasmě nebo jádře (vodojasný vzhled, speciální barvení PAS a Bestův karmín)

-12 forem (klasifikace podle chybějícího enzymu)

Glykogenóza I (von Gierke)

- chybění glukóza-6-fosfatázy
- hepatomegalie (hromadění glykogenu)
- hypoglykémie (neschopnost štěpit glykogen na glukózu)

Glykogenóza II (Pompe)

- chybění kyselé maltázy (lyzomální enzym)
- ukládání glykogenu prakticky ve všech orgánech, nejvíce v srdci (kardiomegalie)

Glykogenóza V (McArdle)

- chybění fosforylázy
- snížení glykolýzy → hromadění glykogenu ve svalech (svalová slabost pro nedostatečné uvolňování energie)
- svalové křeče při fyzické námaze, myoglobinurie

Lyzosomální střádavé choroby (thesaurismózy)

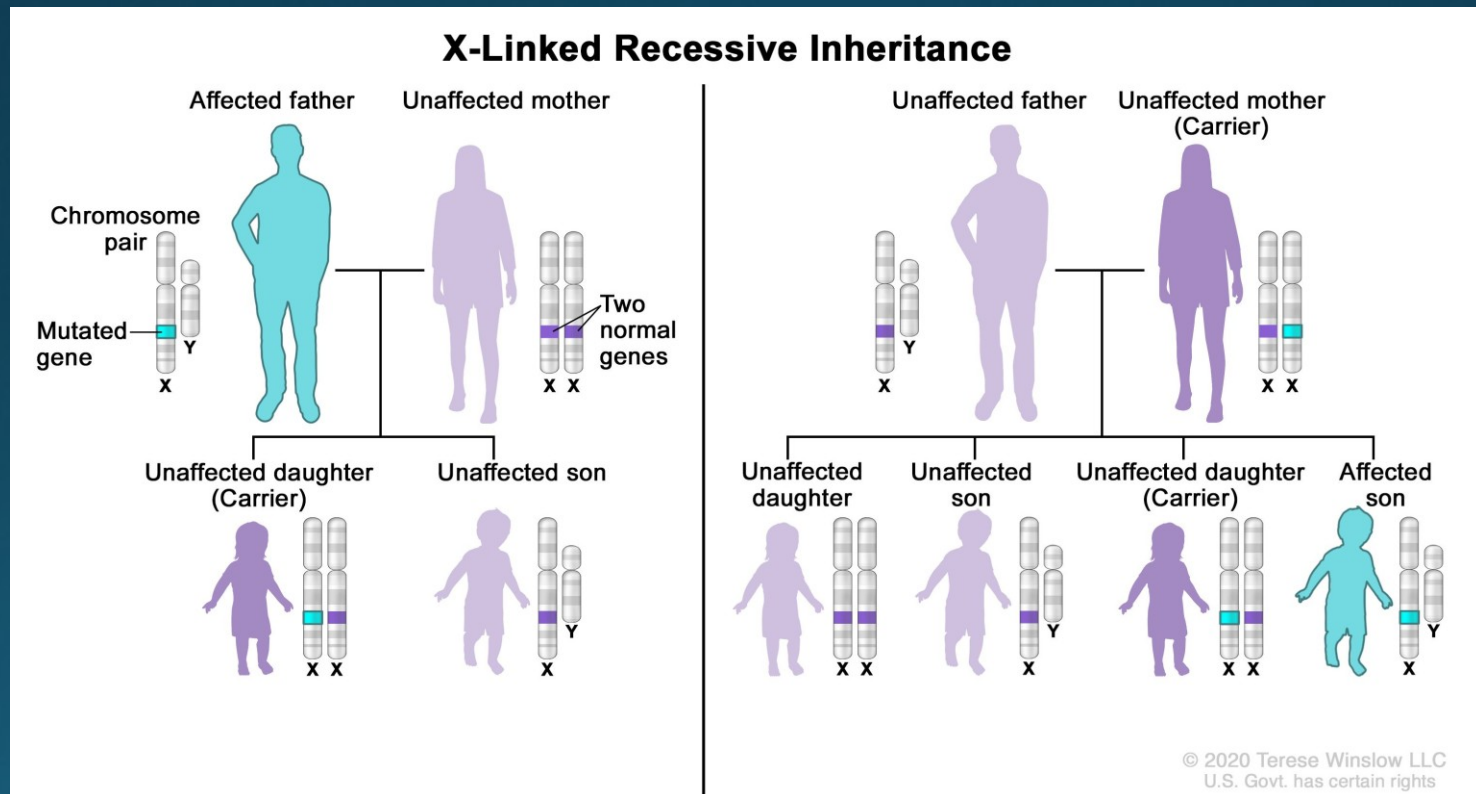
- lyzosity obsahují množství různých hydrolytických enzymů štěpících složité substráty (sfingolipidy, mukopolysacharidy) na rozpustné konečné produkty
- chybění lyzosomálních enzymů → porucha katabolismu sfingolipidů a mukopolysacharidů → hromadění nerozpustných intermediárních metabolitů v lyzosomech
- přibližně 40 chorob, většina z nich velmi vzácná

Mukopolysaccharidózy

- porucha degradace **mukopolysacharidů** → hromadění v různých tkáních
- progresivní postižení řady orgánů (játra, slezina, srdce, krevní cévy)
- zhrubělé rysy obličeje (gargoylismus), zkalení rohovky, mentální retardace
- 7 variant

Choroby s dědičností vázanou na chromozom X

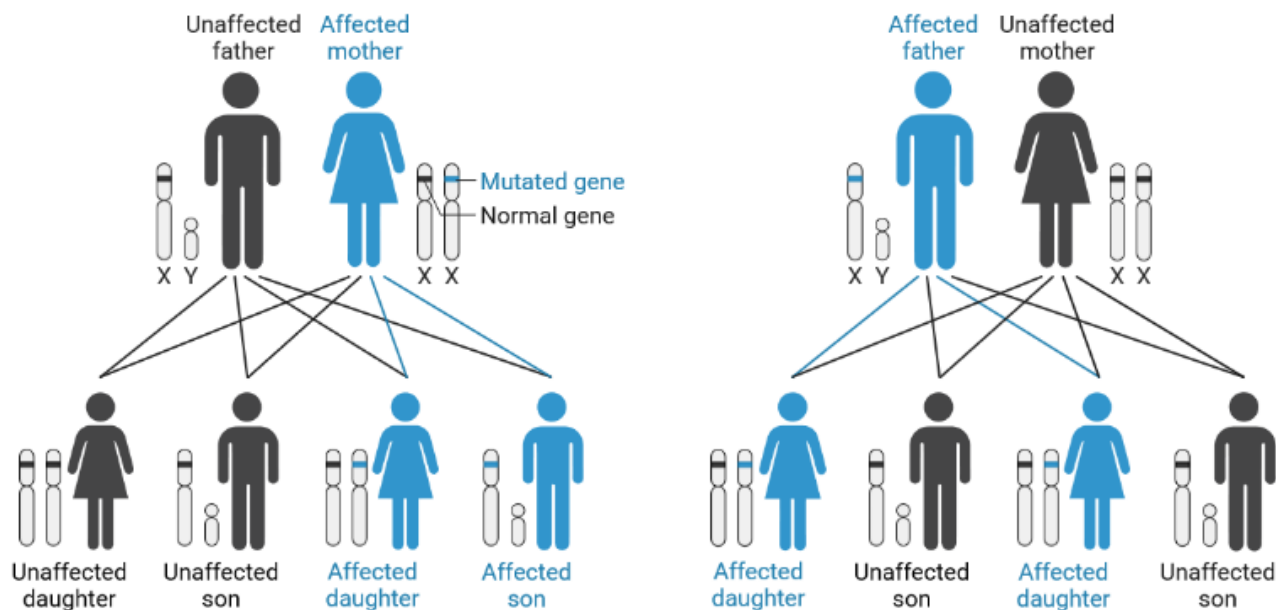
- naprostá většina **recesivní**
- přenos z heterozygotní matky pouze na syny (postiženo 50%)
- dcery mohou být jen přenašečkami (50%)
- děti postiženého otce: synové zdraví, všechny dcery přenašečky
- hemofilie A a B, Duchennova svalová dystrofie



Choroby s dědičností vázanou na chromozom X

- velmi vzácně **dominantní**
- přenos na 50% synů a dcer postižené heterozygotní matky
- děti postiženého otce: všechny dcery postiženy, všichni synové zdraví
- vitamin D – resistantní křivice

X-linked Dominant Inheritance



Hemofilie A

- pokles aktivity **faktoru VIII**
- častost výskytu: 1 : 10000
- ve 30% nová mutace (negativní rodinná anamnéza)
- postižení muži, velmi vzácně heterozygotní ženy (inaktivace normálního chromozomu X ve většině buněk)
- různý stupeň deficitu faktoru VIII (mnoho různých mutací)
- klinicky se projeví pokles pod 1% normální aktivity
- snadný vznik sufuzí, masivní krvácení po traumatu nebo operaci
- opakované krvácení do kloubů → kloubní deformity

Hemofilie B (Christmasova choroba)

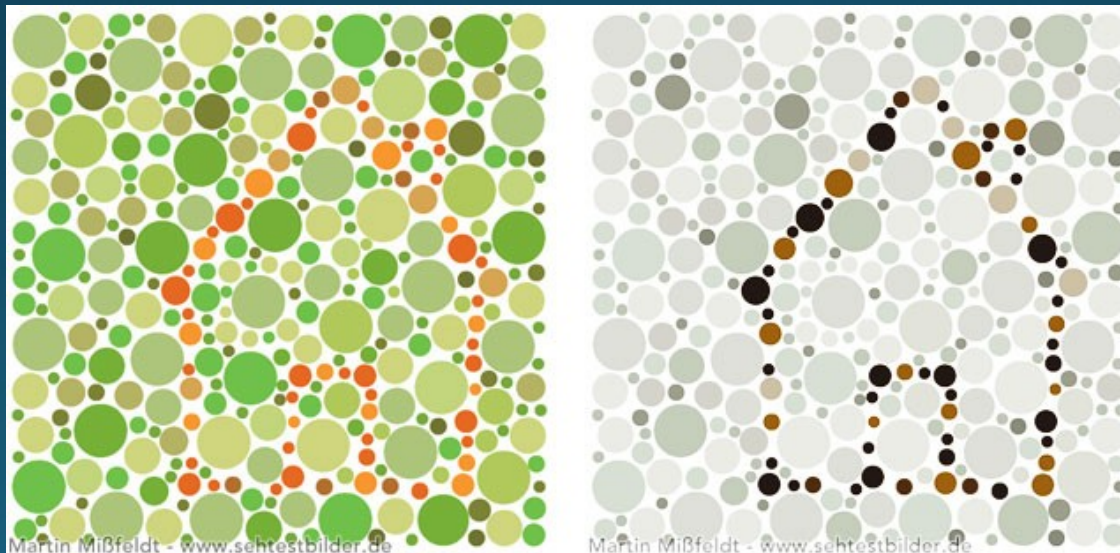
- pokles aktivity **faktoru IX**
- častost výskytu: 1 : 50000
- klinicky neodlišitelné od hemofilie A

Duchenneova svalová dystrofie

- chybění **dystrofinu**
- častost výskytu: 1 : 3500
- kosterní svaly a myokard
- snížená kontraktilita → svalová slabost

Daltonizmus (barvoslepost)

- postihuje častěji mužů, ženy jsou přenašečky
- porucha vnímání červené a zelené barvy



Choroby s multifaktoriální (polygenní) dědičností

- podmíněny vyšším počtem genů malého účinku a současně modifikací zevními (ne-genetickými) vlivy
- týká se dědičnosti tzv. kvantitativních znaků
- prahový efekt (musí působit určitý počet mutovaných genů a zevních vlivů)
- tíže choroby je úměrná počtu postižených genů
- větší riziko u příbuzných prvního stupně (rodinná anamnéza)

- některé fyziologické charakteristiky (hmotnost, výška, barva vlasů)
- příklady chorob:
 - diabetes mellitus (II typ)
 - arteriální hypertenze
 - dna
 - schizofrenie, bipolární poruchy
 - vrozené srdeční vady
 - nádory (ca prsu, ovaria, tlustého střeva)

Polygenní systém - diploidní organismy mají vždy dvě alely od jednoho genu

2 typy alel



aktivní alela

Zvyšuje nebo snižuje
fenotypový účinek
o určitou jednotku

neutrální alela

Neovlivňuje
hodnotu znaku

Příklad: tělesná výška u člověka

- Výsledek spolupůsobení 10 genů (předpokládejme pro jednoduchost)

- Každý gen – 2 alely

aktivní zvyšuje výšku o 1 cm

neutrální neovlivňuje výšku

Člověk, nesoucí deset alel aktivních bude o 10 cm větší než člověk nesoucí deset neutrálních

Dědičnost kvantitativních znaků

- Dědičnost každé alely – podle Mendelových zákonů
- Počet možných genotypových kombinací při počtu nezávisle se kombinujících genů $n = 3^n$

• Příklad: Je-li $n = 10$, pak $3^{10} = 59049$

$n = 15$ $3^{15} = 14348907$

....možných genotypových kombinací!!!

Rozdělení četnosti výskytu kvantitativních znaků

- ukazuje Gaussova křivka
- Nejvíce je jedinců s průměrnou formou znaku, nejméně s maximální a minimální hodnotou znaku

1 gen – štěpení v F₂

2 geny

3 geny

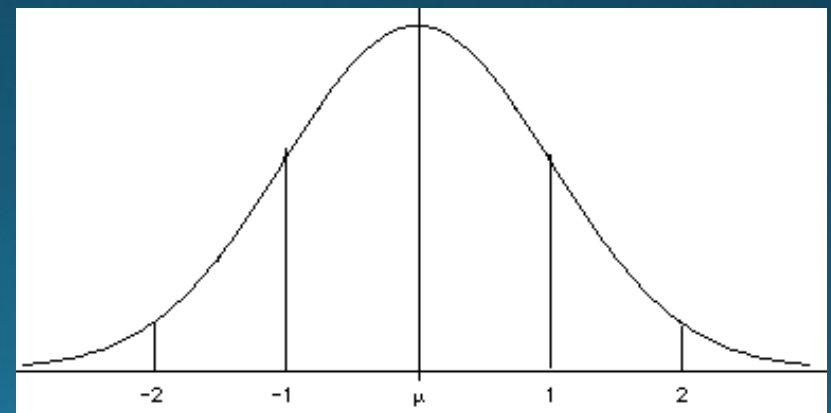
1 : 2 : 1

1 : 4 : 6 : 4 : 1

1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1

X genů

četnost n



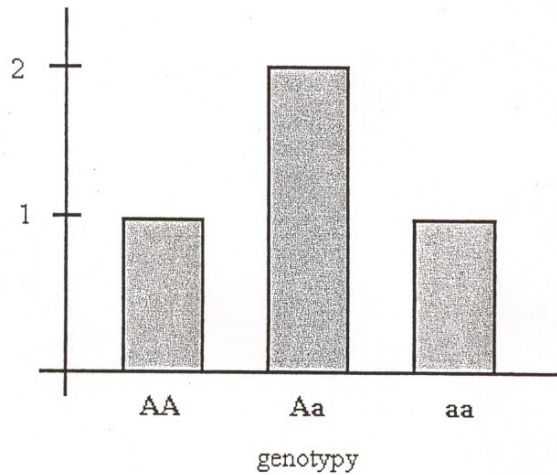
hodnota znaku

x

Mono vs. polygenní dědičnost

Diskontinuální proměnlivost
kvalitativního znaku

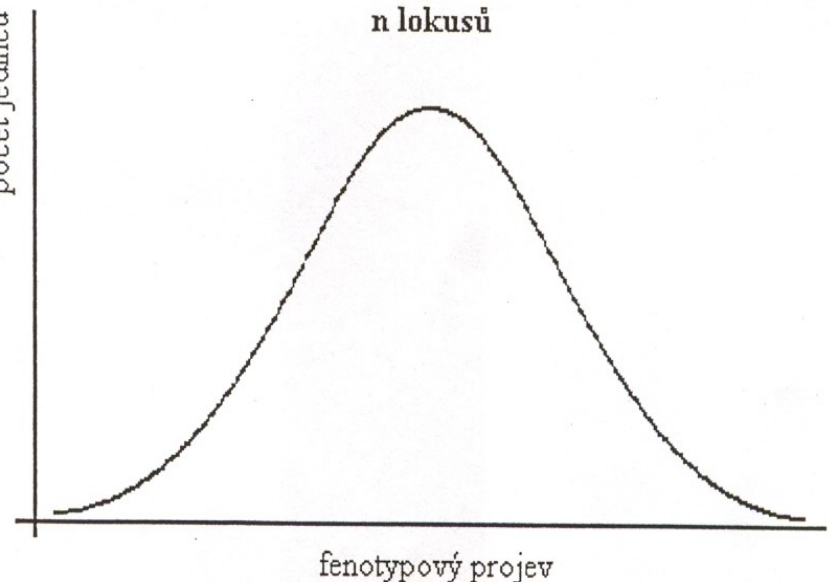
štěpné
poměry



Kontinuální proměnlivost
kvantitativního znaku

počet jedinců

n lokusů



Celková fenotypová proměnlivost

- Podmíněna
 - dědičnou složkou (genotypovou)
 - nedědičnou složkou (faktory prostředí)
- Podíl dědičné složky na celkové proměnlivosti = **dědivost (heritabilita)**
- Dědivost se dá vyjádřit tzv. koeficientem dědivosti:
$$h^2 = \text{rozptyl daný genotypem} / \text{celkový rozptyl}$$

Třídění kvant. znaků z hlediska populačního

- 1. Anatomické rozměry a poměry**
- 2. Psychické funkce**
- 3. Fyziologické parametry**

Třídění kvant. znaků z hlediska dědičných onemocnění

1. Vzácné vady a choroby

- četnost pod 1%
- rozštěpové vady, srdeční vady, polydaktylie ap.

2. Vady a choroby se střední četností

- četnost menší než 5%
- řada těžkých duševních onemocnění : schizofrénie, slabomyslnost (oligofrénie), aj.

3. Vady a choroby s vysokou populační frekvencí

- hypertenze, diabetes, vředové poruchy žaludku, atopie aj.