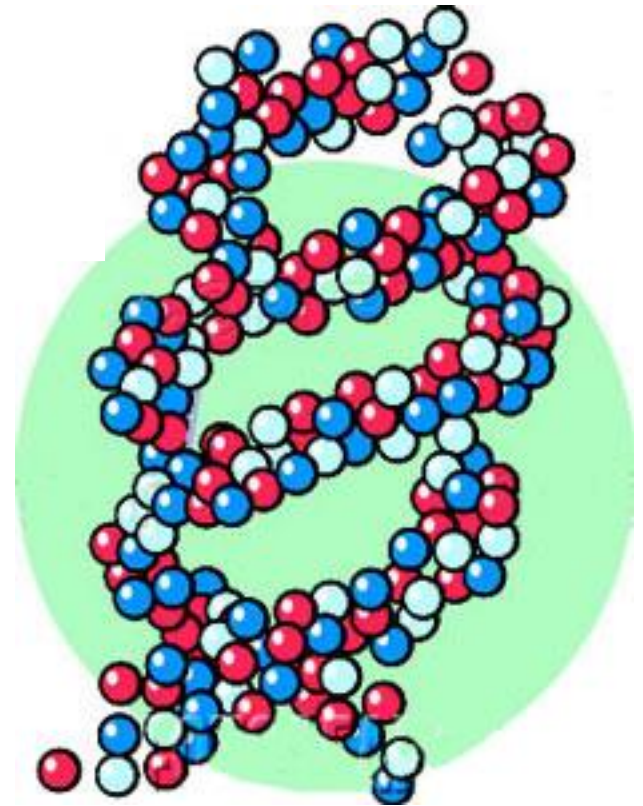


Genetické faktory a obezita, metody genetického vyšetření

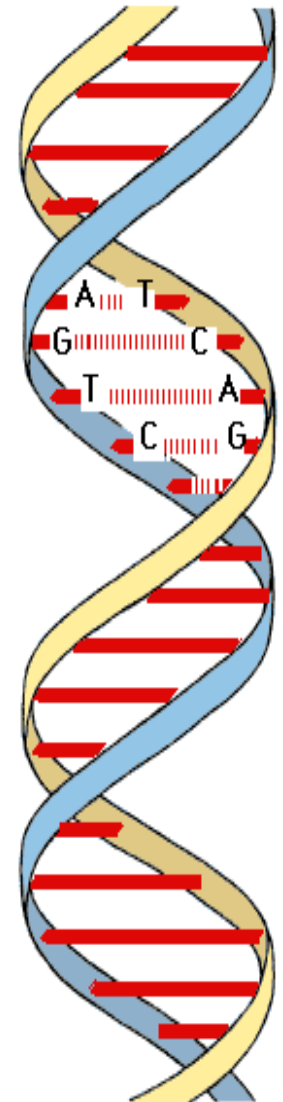
NT

14. 3. 2017



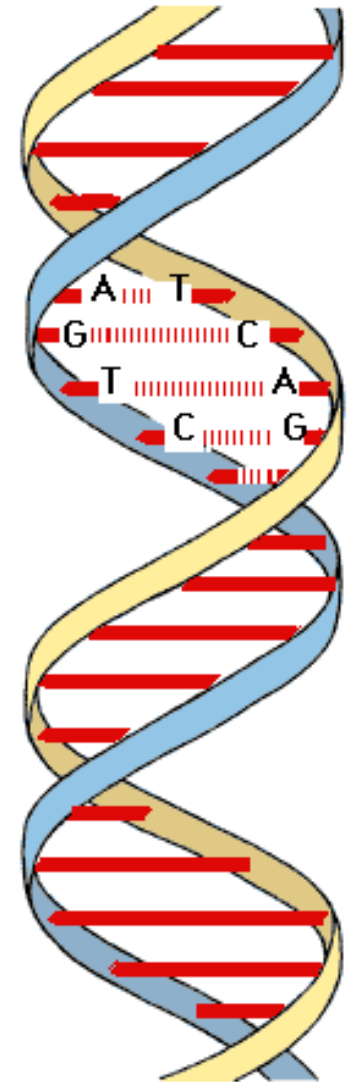
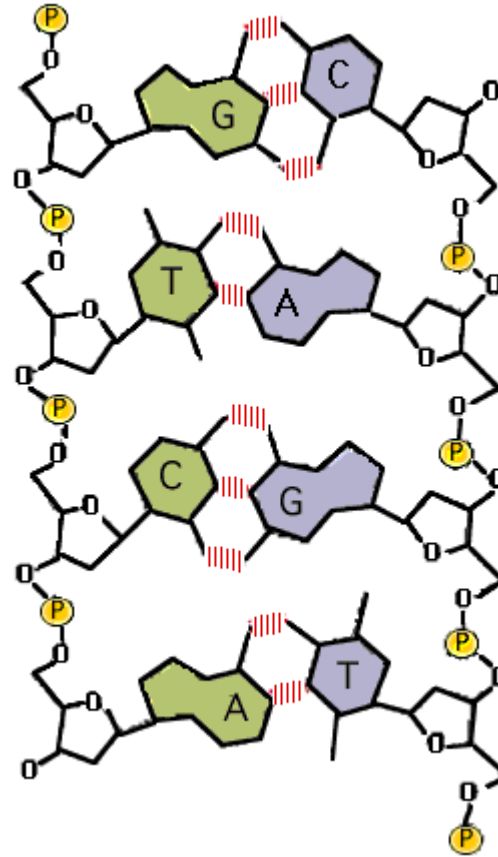
Genom ve zdraví a nemoci

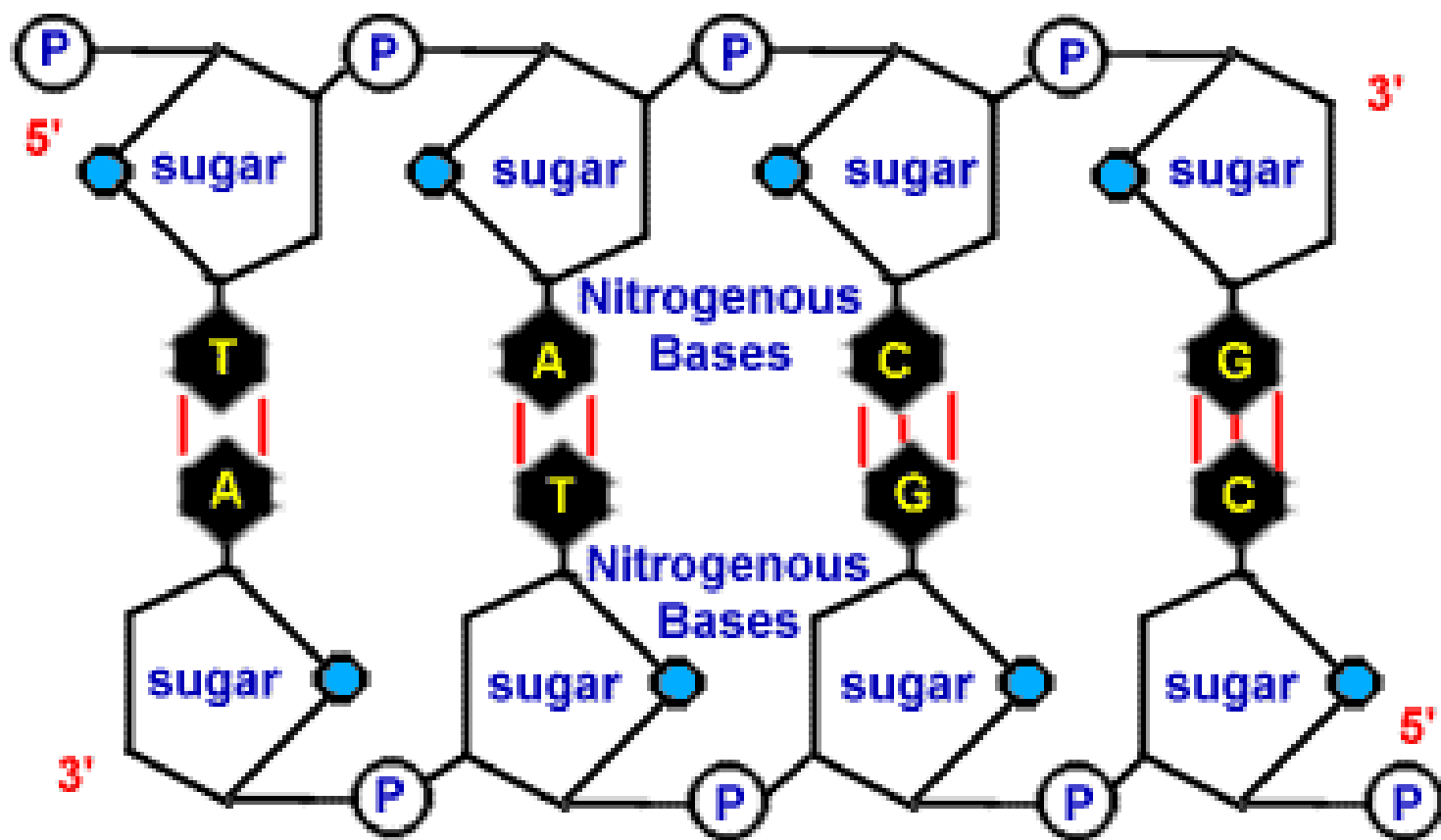
- **Genetická výbava jedince (souhrn všech genů=genom)** je sice osudově zadána v okamžiku zplodění, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se může měnit jak
 - pod vlivem četných *faktorů prostředí*, tak
 - faktorů *epigenetických* (metylace, acetylace histonů, glykace),
 - tak pod vlivem *dalších faktorů genetických* (např. mutacemi somatických buněk v průběhu maligní transformace).

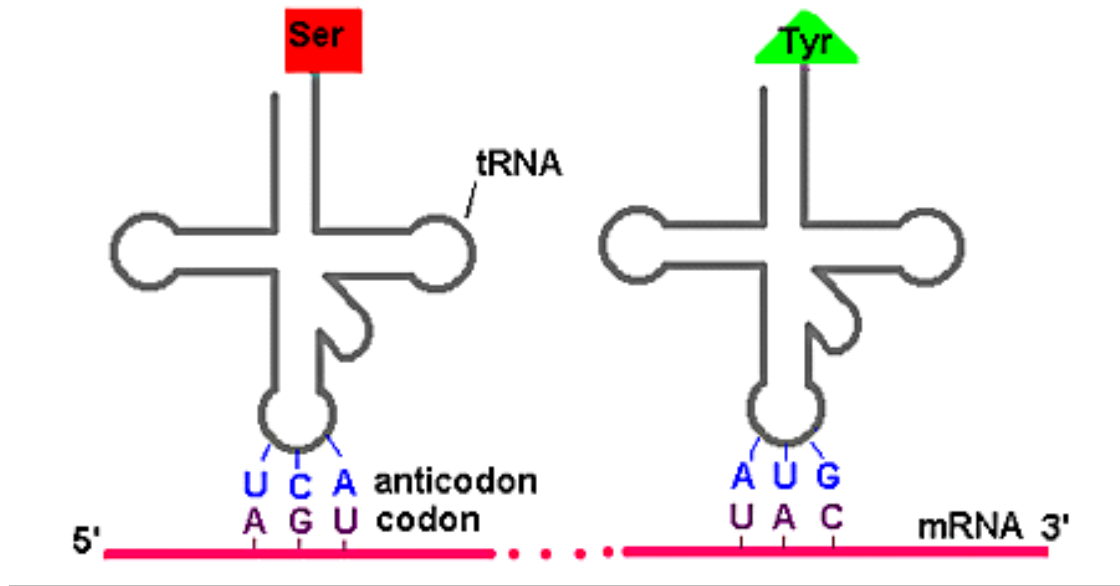


DNA - dvojšroubovice

- DNA kostra – polynukleotidový řetězec
 - zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou
- DNA dvojšroubovice
 - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci
 - vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)



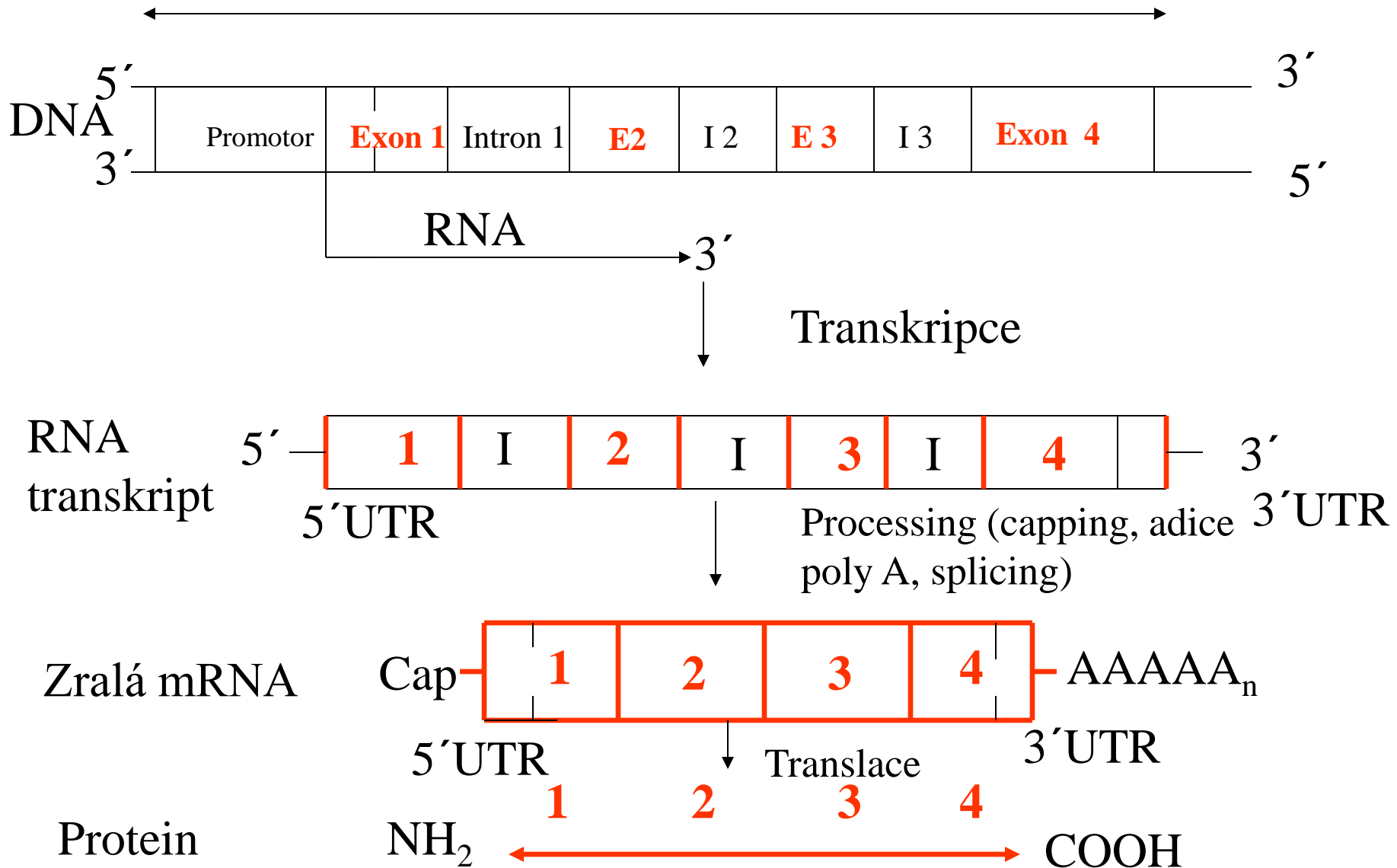




2nd base in codon

		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G	3rd base in codon
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G	
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G	
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G	

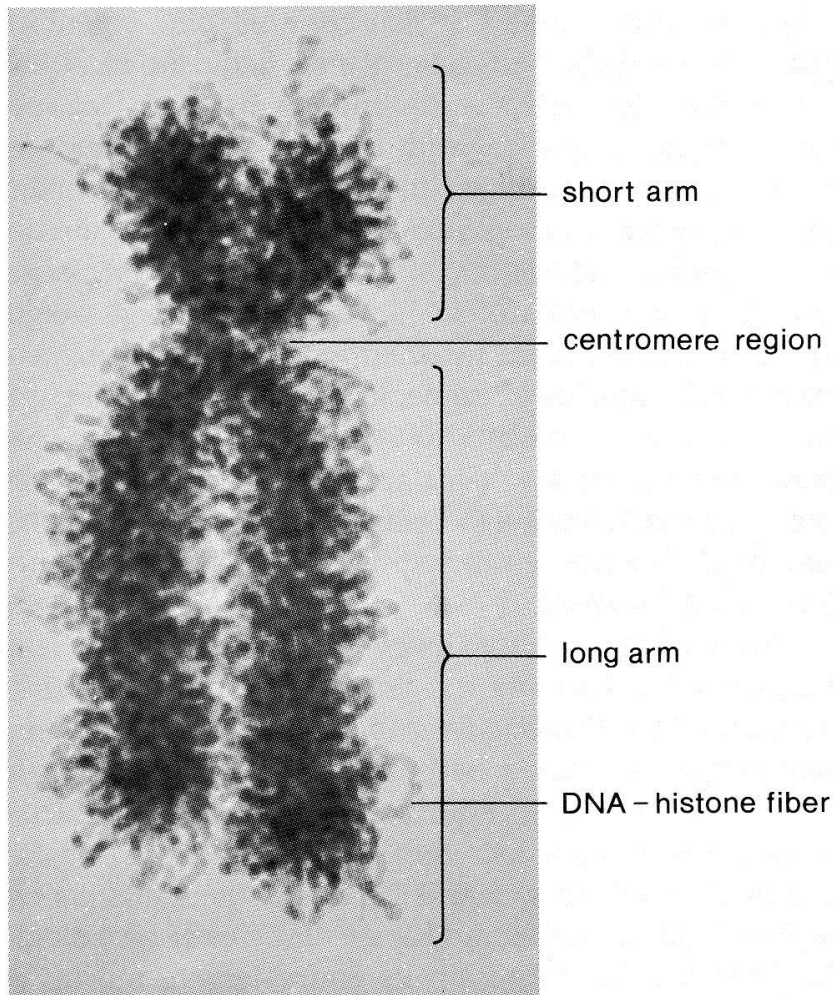
Lidský gen



Povaha informace skladované v DNA

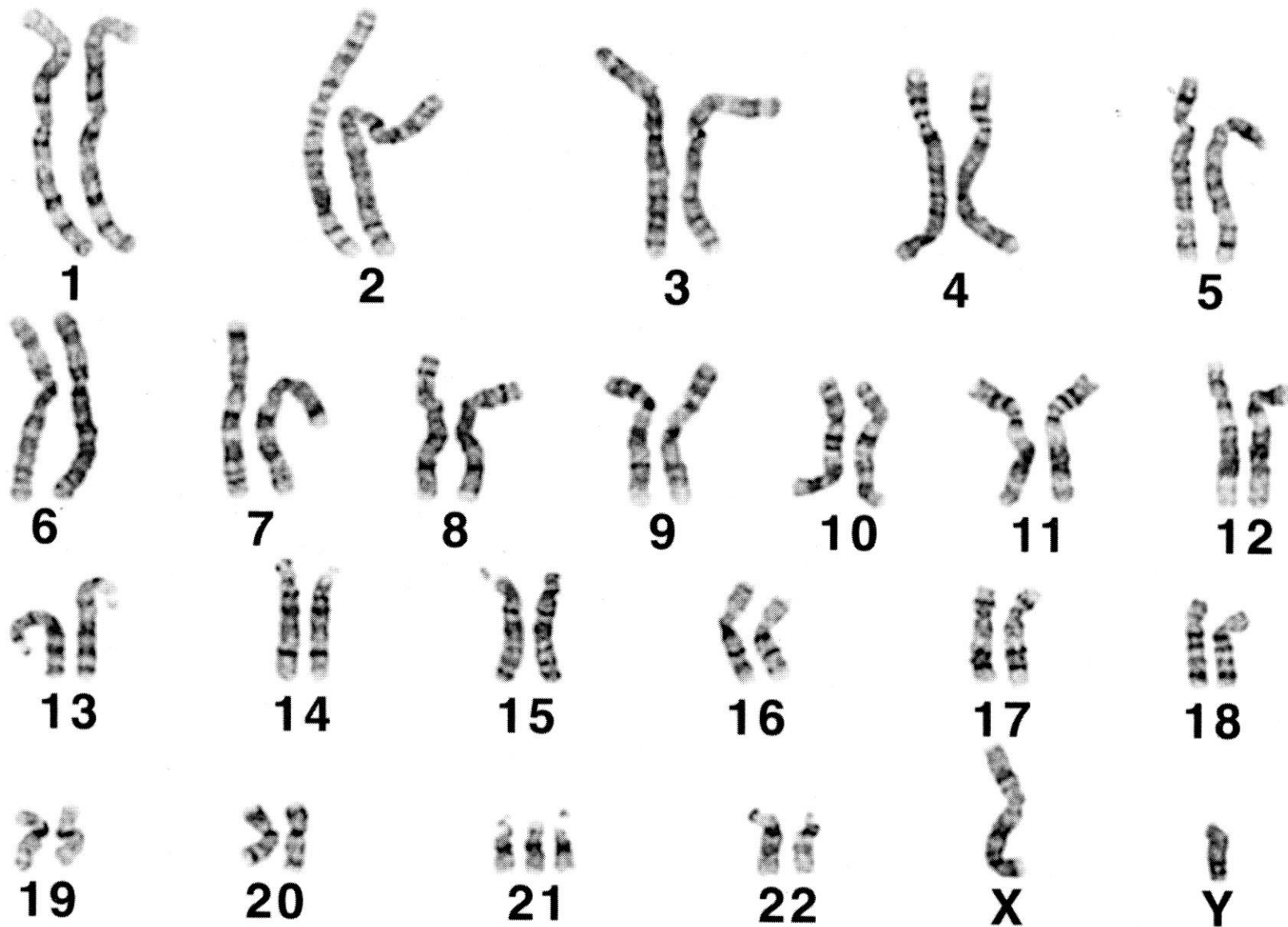
- Některé geny **kódují protein**. Jejich transkribovaná RNA se nazývá heterogenní nukleární RNA (**hnRNA**). Ta se upravuje (processing) na mRNA.
- Messenger RNA (**mRNA**) je lineární kód, který je možno převést (translace) do sekvence **AK** polypeptidu pomocí kodonů a antikodonů (o 3 znacích) pro každou AK.

Lidské chromosomy



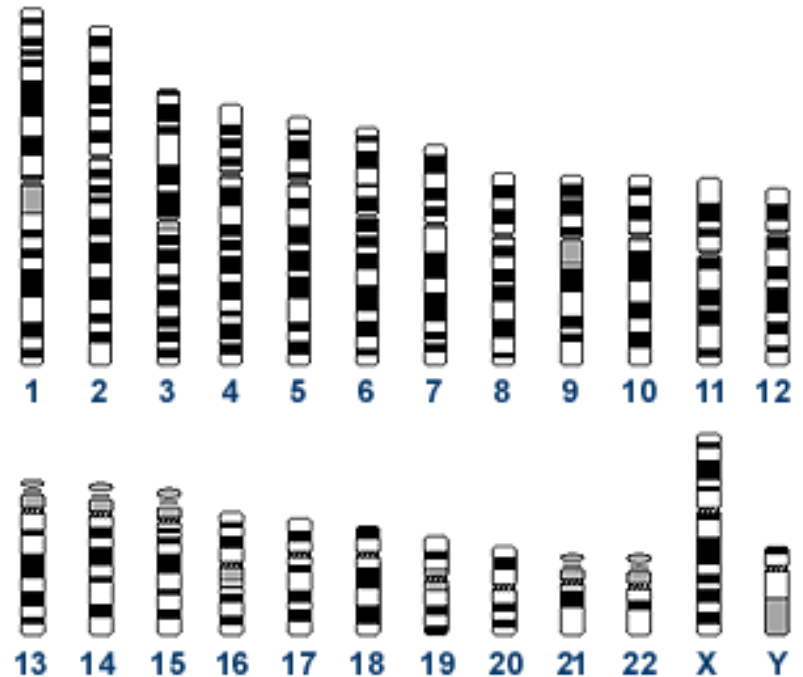
- morfologicky barvitelné pouze v průběhu mitózy nebo meiózy, kdy dochází ke kondenzaci
- v diploidní buňce 23 párů homologních chromosomů (22 párů autosomů a 2 pohlavní chromosomy)

Karyotyp podle Denverské

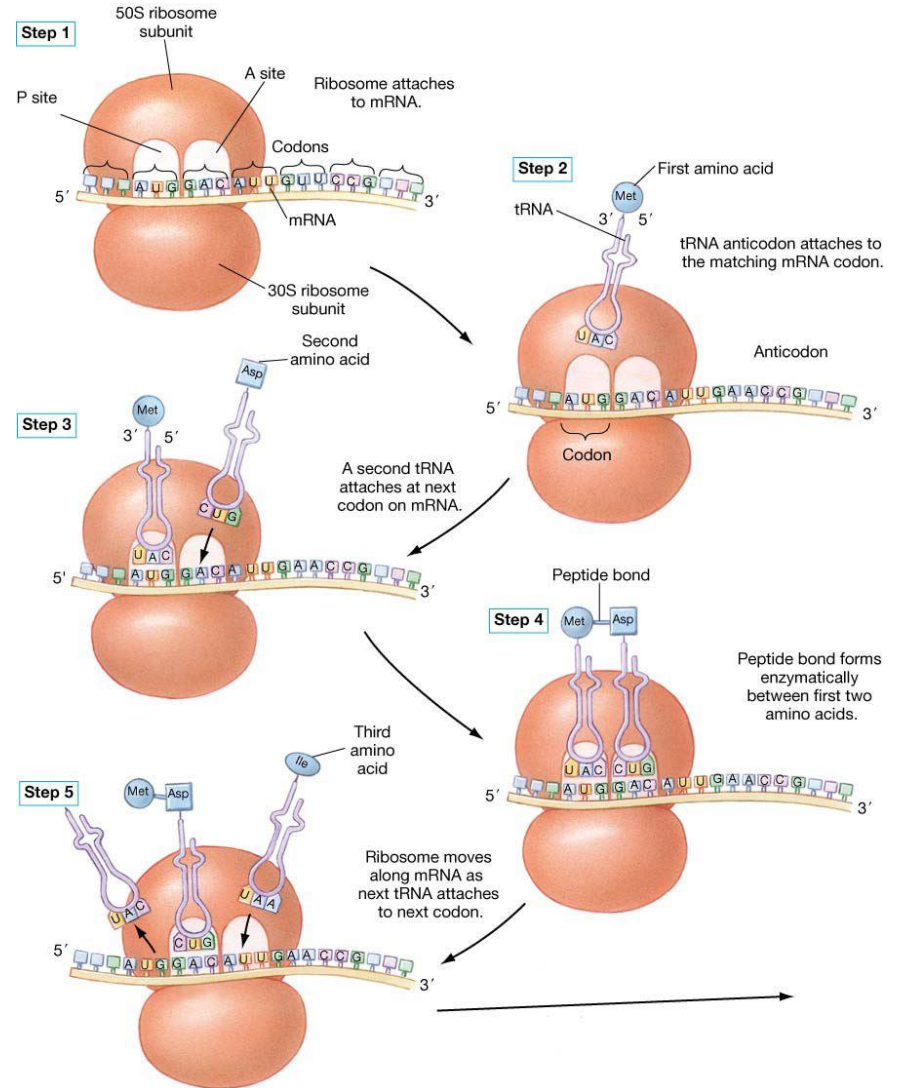
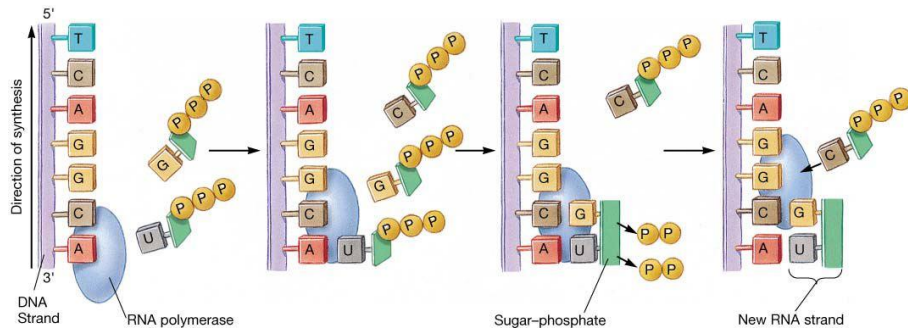


Karyotyp člověka

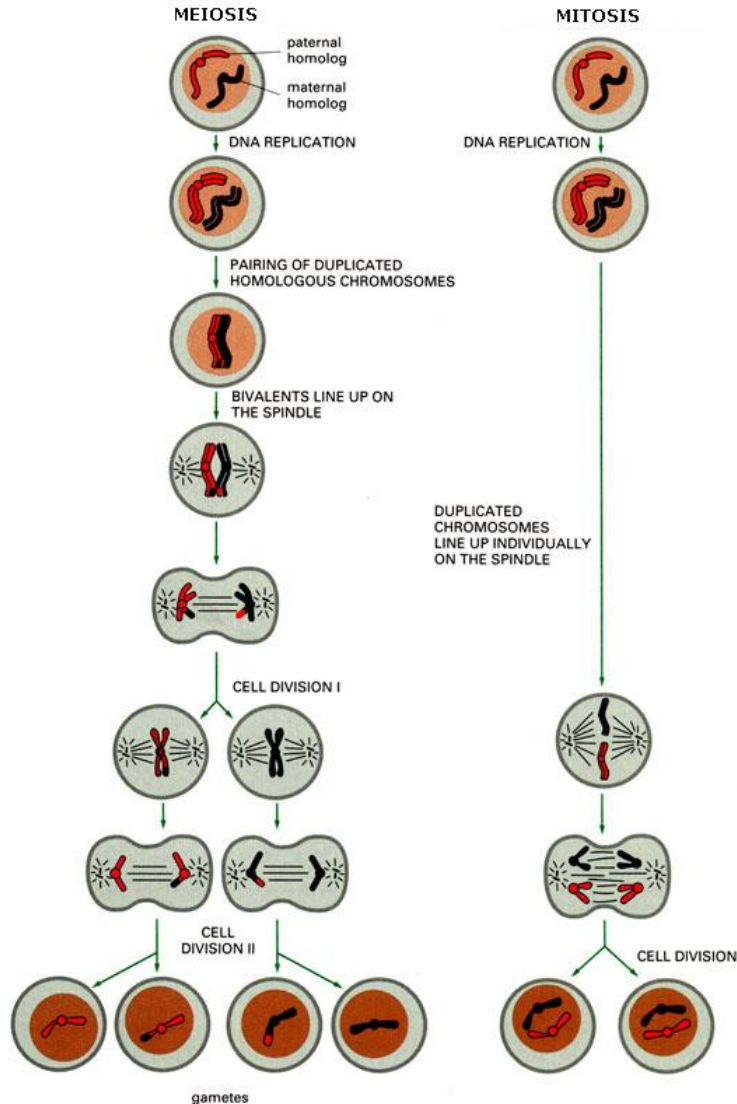
- každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**
 - u člověka mají **diploidní** bb. 46 chromozomů
 - 22 párů homologních autozomů, 1 pár gomezomů (44XX nebo 44XY)
 - zárodečné (vajíčko, spermie) 23 – **haploidní**
- struktura chromozomu
 - centromera
 - telomery (raménka)
 - dlouhé - q
 - krátké - p
 - barvením chromozomů (např. Giems) se dosáhne charakteristického pruhování a tím rozlišení jednotlivých chromozomů



Genová exprese - transkripce a translace DNA



Dělení buněk



■ mitóza

- 2 dceřinné buňky s diploidním počtem chromozomů
- 1 cyklus DNA replikace následuje rozdělení chromozomů a jádra (profáze → prometafáze → metafáze → anafáze → telofáze) a násl. celé buňky (cytokineze)

■ meióza

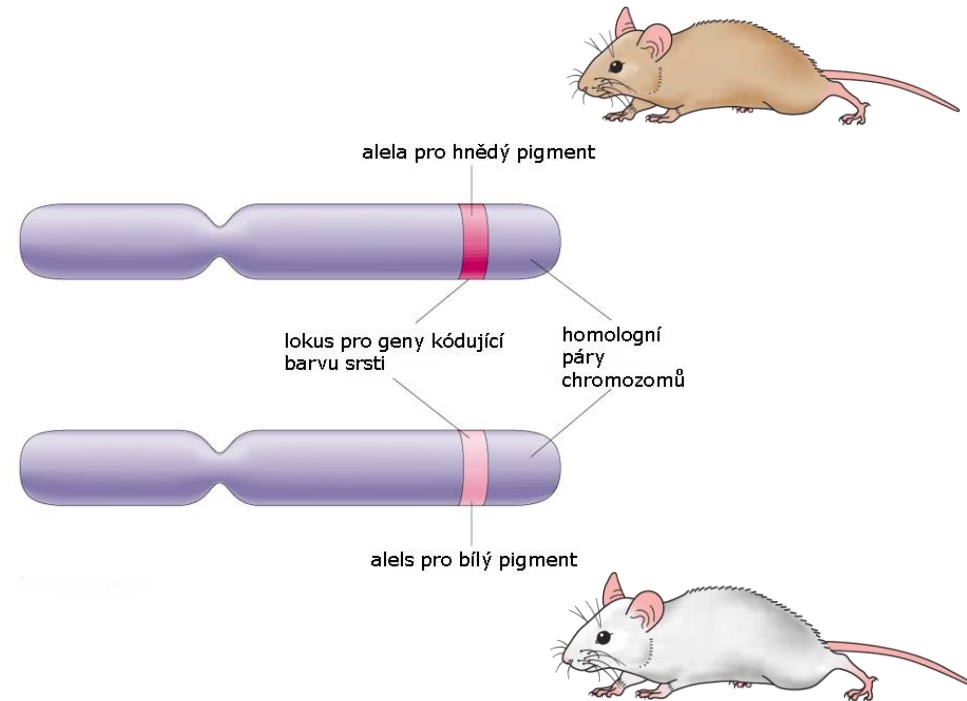
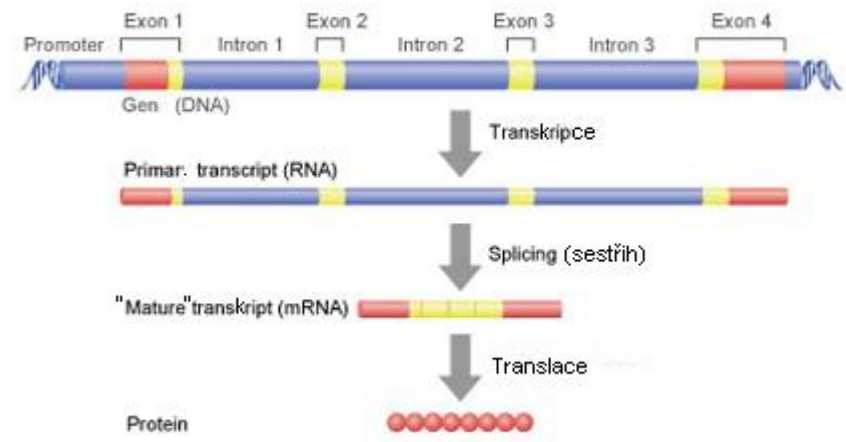
- 1 cyklus replikace následován 2 cykly segregace chromozomů a buněčného dělení
 - 1. meiotické (redukční) dělení – rozdělení homologních chromozomů
 - ☛ významné – odehrává se zde meiotický crossing-over (rekombinace) – žádná z gamet není identická!
 - ☛ poruchy rozestupu – např. trisomie
 - 2. meiotické dělení – rozestup sesterských chromatid
- 2 dceřinné buňky s haploidním počtem chromozomů
 - vznik pohlavních buněk (spermie, vajíčko)
 - dodatečné promíchání genetického materiálu crossing-overem

Základní terminologie

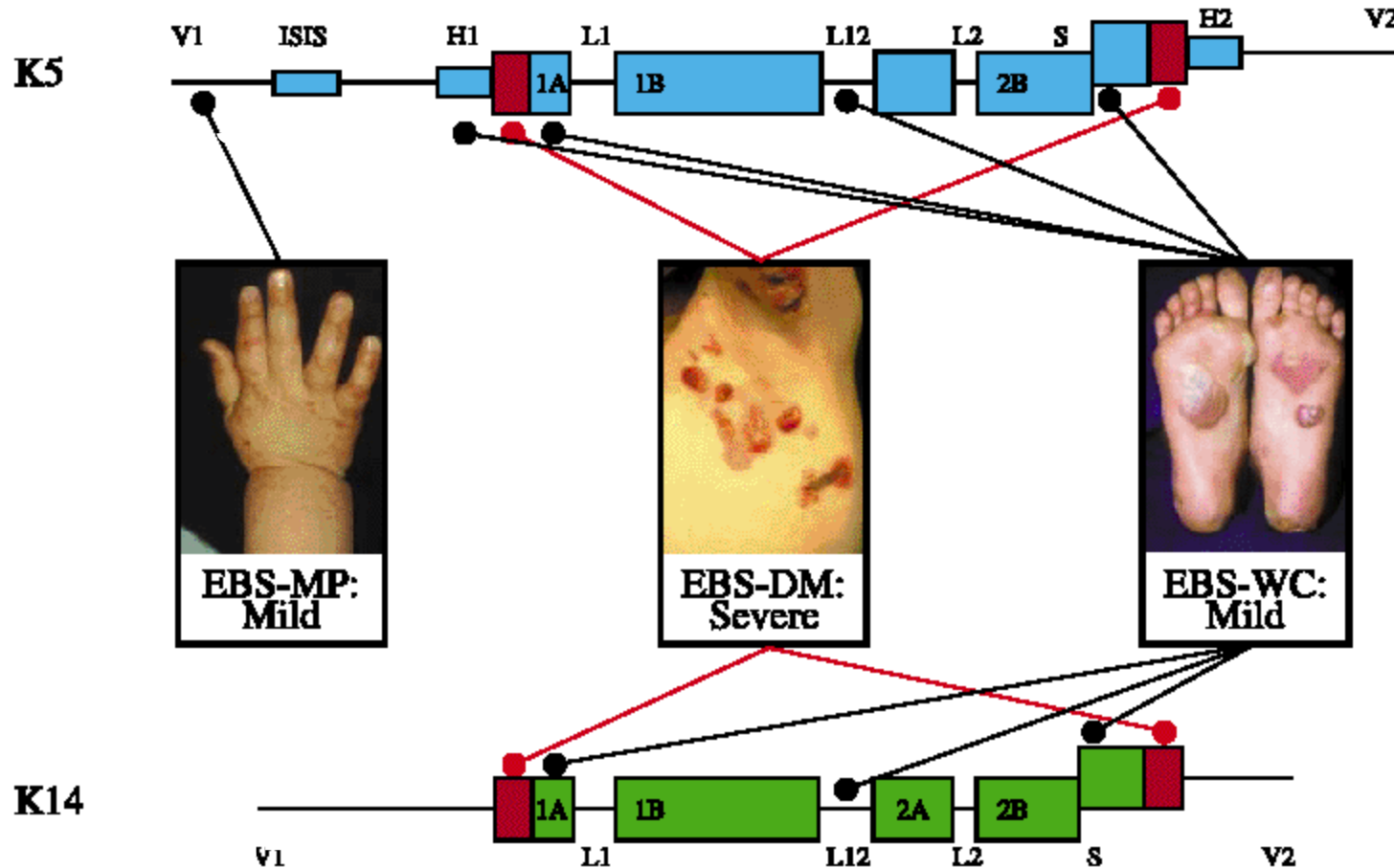
- Gen
- Lokus
- Alela
- Genotyp (homozygot, heterozygot)
- Genom

Gen × alela × genotyp × fenotyp

- **gen** – základní jednotka dědičnosti
 - segment molekuly DNA, který obsahuje kód pro aminokyseliny přísl. polypeptidu a nezbytné regulační sekvence pro regulaci své exprese
 - exony
 - introny
 - promotor (5'-konec)
 - vazebná místa pro transkripční faktory
 - 3' nepřepisovaná oblast (UTR)
- **genové rodiny**
 - sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce
 - např. geny pro (hemo)globiny, imunoglobuliny, ...
- **pseudogeny**
 - podobné konkrétním genům ale nefunkční
- **fenotyp** – vnější projev (vyjádření) genotypu



Klinický příklad: korelace mezi fenotypem a genotypem u epidermolysis bullosa simplex (EBS)



[Irvine AD](#), [McLean WH](#) The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions. Br J Dermatol. 2003 Jan;148(1):1-13.

Chromozomální podstata dědičnosti

■ DNA

- nese potřebnou informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce
- složena z nukleotidů (zbytek kys. fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze)
- molekulárně-biologické dogma
 - DNA → RNA → protein

■ organizována v **chromozomech**

- chromatin+ chromozomální proteiny (histony)

■ základní jednotky informace jsou **geny**

- lidský genom obsahuje cca 30 000 genů
- každý je umístěn na konkrétním místě konkrétního chromozomu = **lokus**

■ **genetický kód** – určuje pořadí aminokyselin v proteinu

- univerzální
 - podobný princip u většiny živých organismů
- tripletový
 - trojkombinace 4 nukleotidů (A, C, G, T)
- degenerovaný
 - $4^3 = 64$, ale aminokyselin jen 21

	1. pozice		2. pozice		3. pozice				
	U	C	A	G					
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

Chromosomové a genové aberace

- Chromosomové aberace

Strukturní

Numerické

- Genové mutace

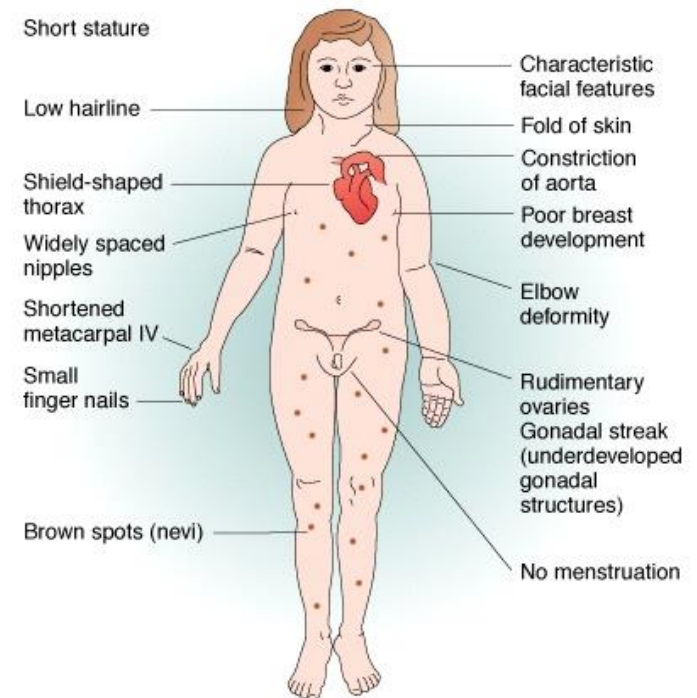
Vzácné alely ($\leq 1\%$ v populaci, pod selekčním tlakem nebo nově vzniklá)

Polymorfismy ($> 1\%$ v populaci)

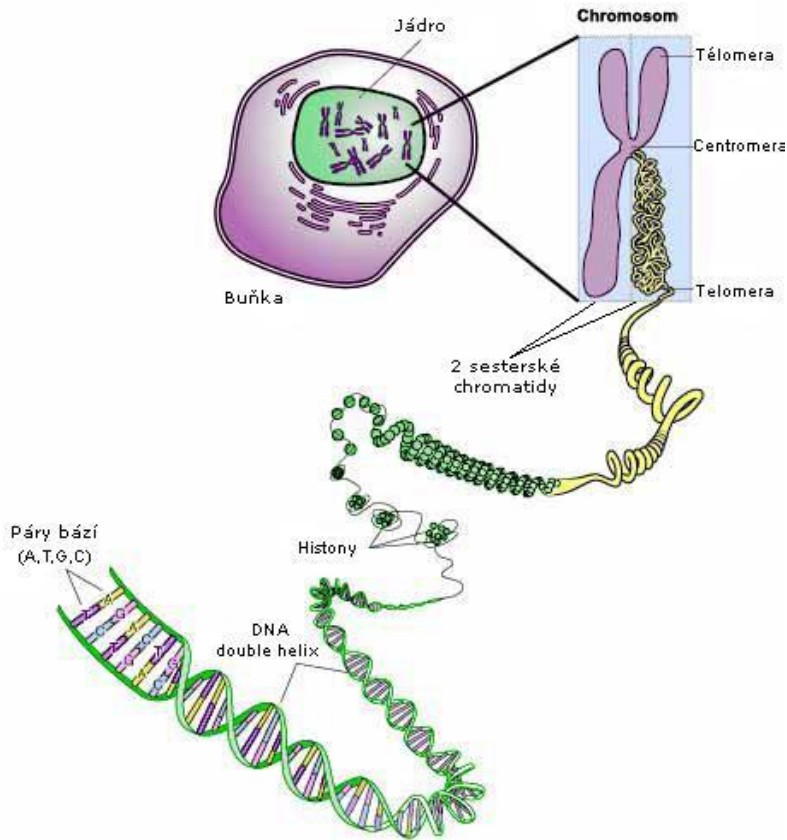
Pozn. Jak vzácné mutace, tak polymorfismy jsou způsobeny mutacemi. Liší se v populační frekvenci, která je dána jejich vlastnostmi vzhledem k přežití

Chromozomální poruchy

- aneuploidie (změna počtu chromosomů v sadě)
 - porucha rozdělení sesterských chromosomů [meiotická non-disjunkce]
 - později během rýhování → somatická mozaika
- monosomie
 - gonozomální
 - ☛ Turnerův sy. (45, X0)
- trisomie
 - autozomální
 - ☛ Downův sy. (47, XX/XY + 21)
 - ☛ Edwardsův sy. (47, XX/XY +18)
 - ☛ Patauův sy. (47, XX/XY +13)
 - gonozomální
 - ☛ Klinefelterův sy. (47, XXY)
- polyploidie (porucha rozdělení celých sad nebo oplození 2 spermii [dispermie])
 - u člověka neslučitelné se životem
 - těhotenství je potraceno
 - molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
 - porod novorozence s triploidii – velmi časná letalita



Chromatin × chromozom



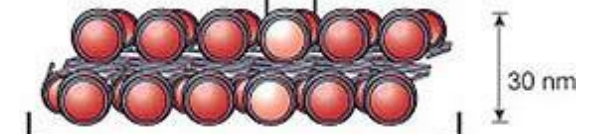
Short region of DNA double helix



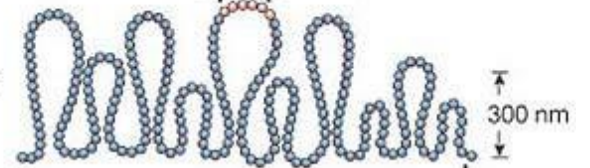
"Beads on a string" form of chromatin



30-nm chromatin fibre of packed nucleosomes



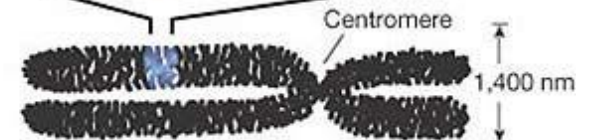
Section of chromosome in an extended form



Condensed section of chromosome



Entire mitotic chromosome



- v nedělicí se buňce je chromatin rozprostřen volně v jádře
- u dělicí se buňky se chromatin organizuje do viditelných chromozomů

Vznik genové mutace

- Pravděpodobnost chyby při replikaci DNA během buněčného dělení je vysoká. Proto je nad stavem DNA ustaven přísný dohled, který zajišťuje stabilitu genomu (supresorové geny, např. P53).
- Porucha supresorových genů (zejména obou alel) zakládá přirozeně větší riziko vzniku mutací.

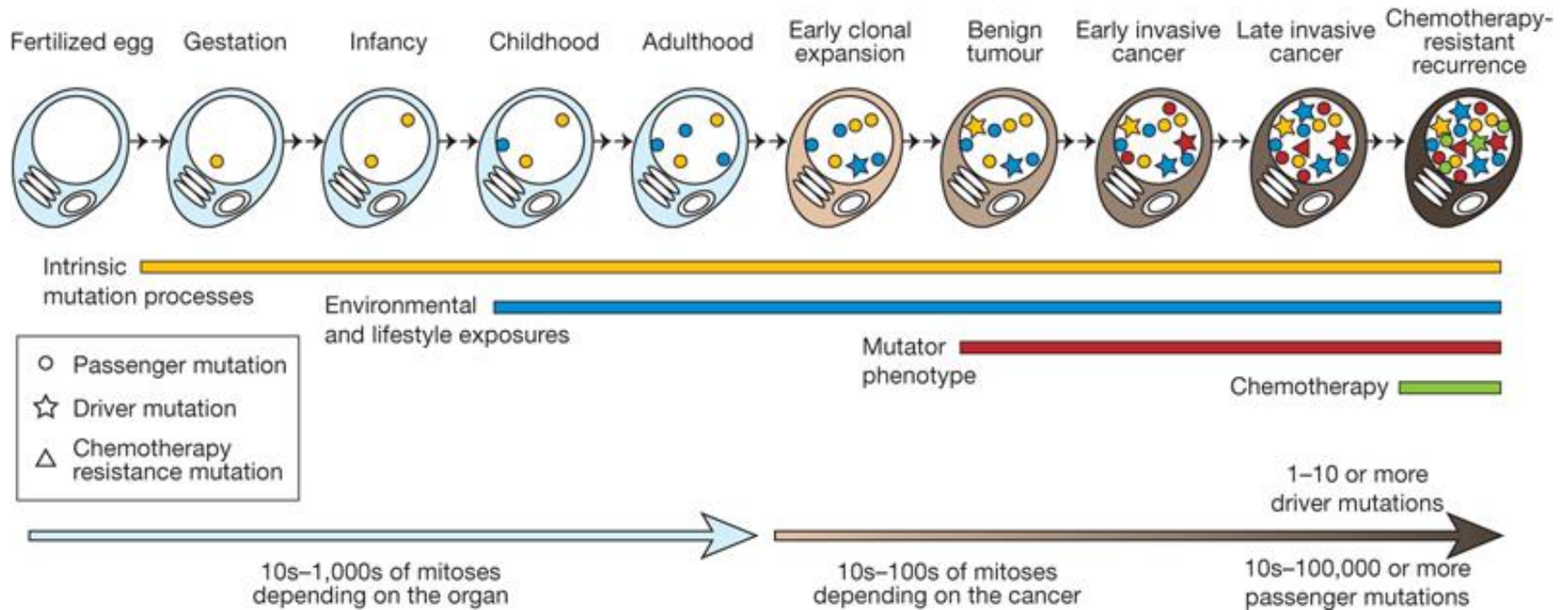
Vzácné alely a polymorfismy

- *Vzácné alely jsou „špatné“* (loss of function, gain of function)
- Jsou často pod tlakem selekce
- *Polymorfismy* (> 1% frekvence v populaci)
- Význam:
- Zdroj vrozené variability genomu
- Faktor přežití vzhledem k patogenům?
- Jak vzácné mutace, tak polymorfismy jsou způsobeny *genovými mutacemi*.
- *Genom současníků je výrazně modifikován evolucí (dlouhodoběji-paleolit) a historií pandemií (krátkodoběji-mor, syfilis, černé neštovice v Evropě)*

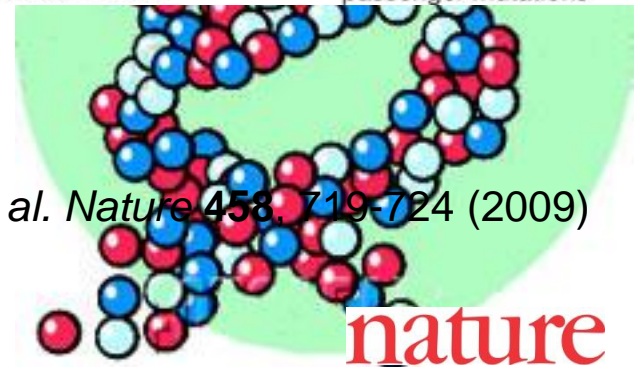
Germinativní vs. somatické mutace

- Germinativní mutace přítomny ve všech buňkách. V průběhu života se nemění (*genetická predispozice?*)
- Somatické mutace vznikají v somatických buňkách v průběhu života (*maligní transformace*).

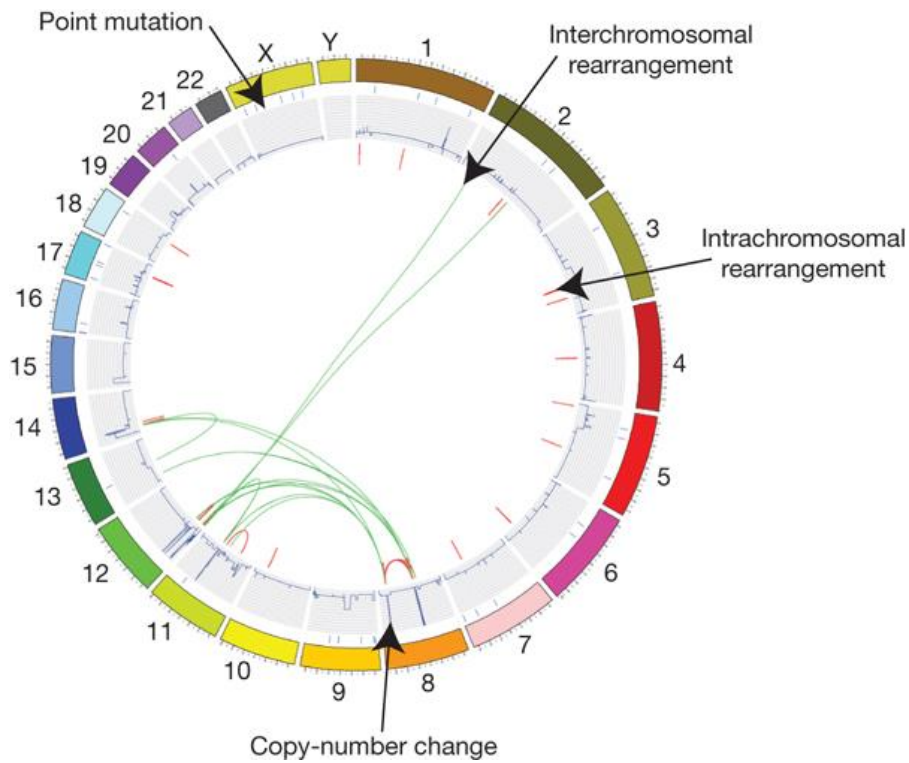
Mutace somatických buněk: kolorektální karcinom



MR Stratton *et al.* *Nature* 458, 719-724 (2009)

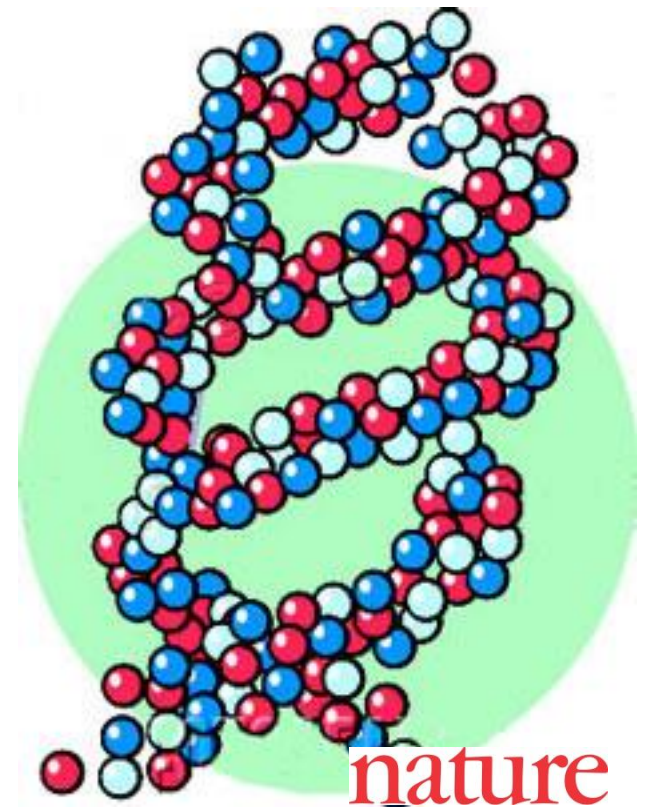


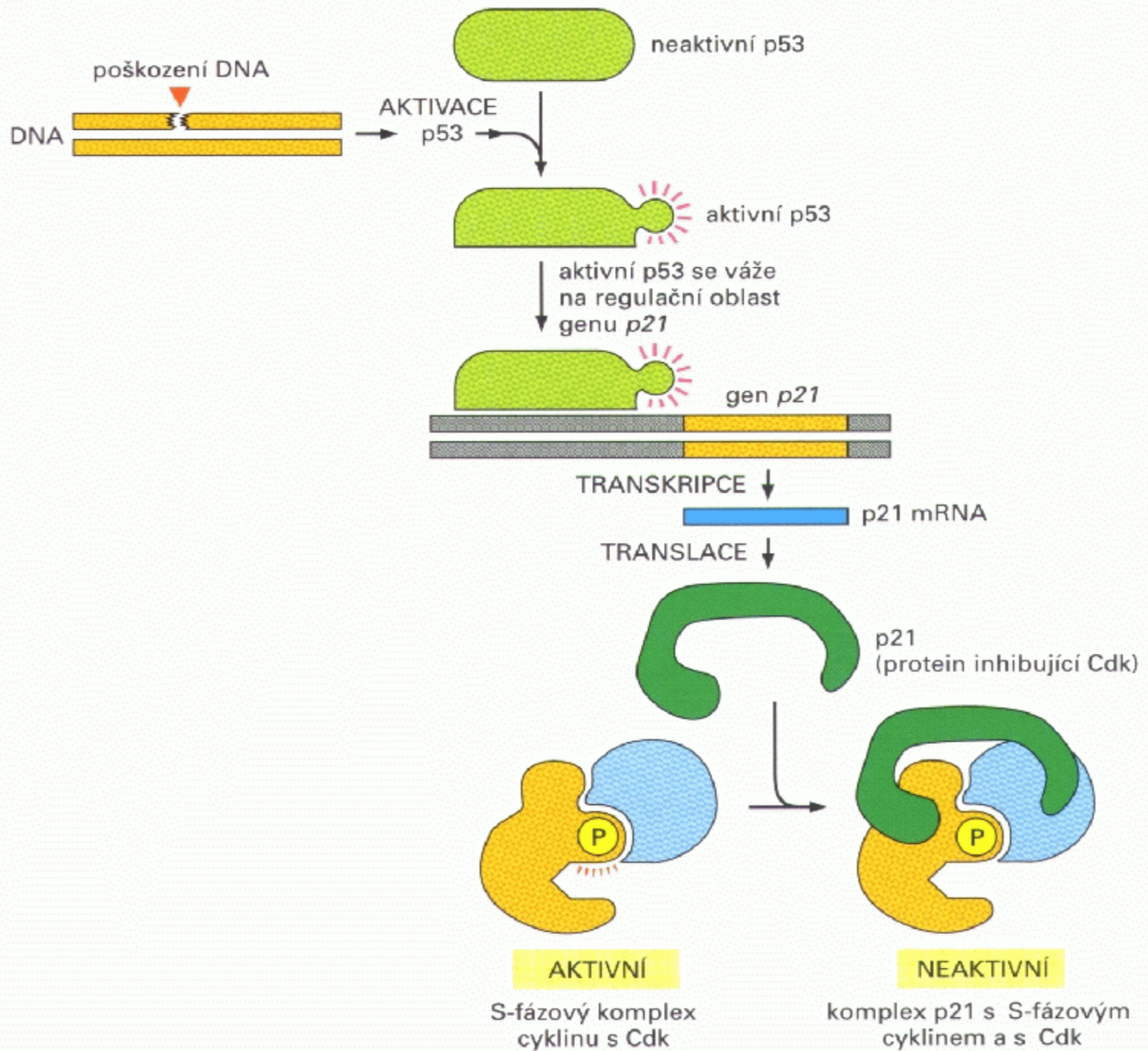
nature



MR Stratton *et al.* *Nature* **458**, 719-724 (2009)

Mutace somatických buněk: příklad
Sporadický kolorektální karcinom





Genové mutace

- Normální stav
- DNA
 - ATGCAGGTGACCTCAGTG
 - TACGTCCACTGGAGTCAC
- RNA
 - AUGCAGGUGACCUCAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

- Mutace typu „missense“
- DNA
 - ATGCAGCTGACCTCAGTG
 - TACGTCGACTGGAGTCAC
- RNA
 - AUGCAGCUGACCUCAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Leu-Thr-Ser-Val
- Příklady-hemoglobin S u srpkovité anemie

Genové mutace

- Normální stav
- DNA
 - ATGCAGGTGACCTCAGTG
 - TACGTCCACTGGAGTCAC
- RNA
 - AUGCAGGUGACCUCAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val
- Mutace typu „nonsense“
- DNA
 - ATGCAGGTGACCT**G**AGTG
 - TACGTCCACTGG**A**CTCAC
- RNA
 - AUGCAGGUGACC**U**GAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val-Thr-Stop
 - Příklady: β^0 thalasemie

Genové mutace

- Normální stav

- DNA

- ATGCAGGTGACCTCAGTG
- TACGTCCACTGGAGTCAC

- RNA

- AUGCAGGUGACCUCAGUG

- PROTEIN

- Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

- Mutace typu trinukleotidové expanze

- DNA

- ATG(CAGCAGCAG)₂₀CAGGTGACCTCAGTG
- TAC(GTCGTCGTC)₂₀GTCCACTGGAGTCAC

- RNA

- AUG
(CAGCAGCAG)₂₀CAGGUGACCUCAGUG

- PROTEIN

- Met-(Gln-Gln-Gln)₂₀Gln-Val-Thr-Ser-Val
- Příklady: Huntingtonova nemoc

Genové mutace

- Normální stav
- DNA
 - ATGCAGGTGACCTCAGTG
 - TACGTCCACTGGAGTCAC
- RNA
 - AUGCAGGUGACCU CAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val
- Mutace typu „frameshift“ (=posun čtecího rámce)
- DNA
 - ATGCAGGTG**A**ACCTCAGTG
 - TACGTCCACT**T**TGGAGTCAC
- RNA
 - AUGCAGGUG**A**ACCU CAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val-**Asn-Leu-Ser**
- Příklady:
 - Duchennova muskulární dystrofie, β^0 thalasemie, Tay-Sachsova choroba

Typy mutací

- Normální stav

- DNA

- ATGCAGGTGACCTCAGTG

- TACGTCCACTGGAGTCAC

- RNA

- AUGCAGGUGACCUCAGUG

- PROTEIN

- Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

- Mutace typu „inserce“

- DNA

- ATGCAGGTG-3000 bp-ACCTCAGTG

- TACGTCCAC-3000 bp-TGGAGTCAC

- RNA

- AUGCAGGUG-3000 bp-
ACCUCAGUG

- PROTEIN

- Met-Gln-Val-----?

- Příklady:

- velké: Hemofilie A

Typy mutací

- Normální stav
- DNA
 - ATGCAGGTGACCTCAGTG
 - TACGTCCACTGGAGTCAC
- RNA
 - AUGCAGGUGACCUCAGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val
- **Mutace typu „delece“**
- DNA
 - ATGCAGGTG
 - TACGTCCAC
- RNA
 - AUGCAGGUG
- PROTEIN
 - Met-Gln-Val
- **Příklady:**
- **malé-cystická fibróza**
- **velké: Duchennova muskulární dystrofie**

Monogenní nemoci

- Rozvoj molekulárně biologických metod umožnil detailní analýzu genetického podkladu mnoha mendelisticky děděných, tzv. **monogenních nemocí**.
- U těchto chorob se dědičný podklad uplatňuje jako **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

Čtyři základní typy dědičnosti

	dominantní	recesivní
autosomální	autosomálně dominantní (AD)	autosomálně recesivní (AR)
X-vázaný	X-dominantní (XD)	X-recesivní (XR)

Monogenní choroba

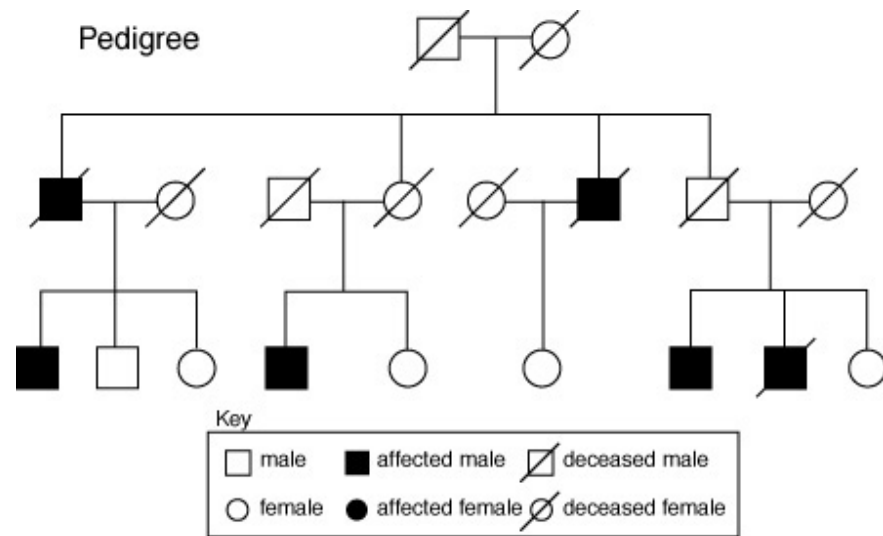
- Monogenní choroba je determinována alelami v jednom lokusu.
- Variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje původní „divokou“ alelu na jednom nebo obou chromosomech.
- Má-li jedinec pár identických alel, říkáme, že je **homozygot**, pokud jsou alely rozdílné, jedinec je **heterozygot**.
- Monogenní choroby mají charakteristický způsob přenosu v rodinách.

Monogenní nemoci

- Monogenní choroby jsou primárně, i když ne výlučně, **chorobami dětského věku**.
- Méně než 10% z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1% se objeví po skončení reprodukčního věku. I
- 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.

Monogenní nemoci

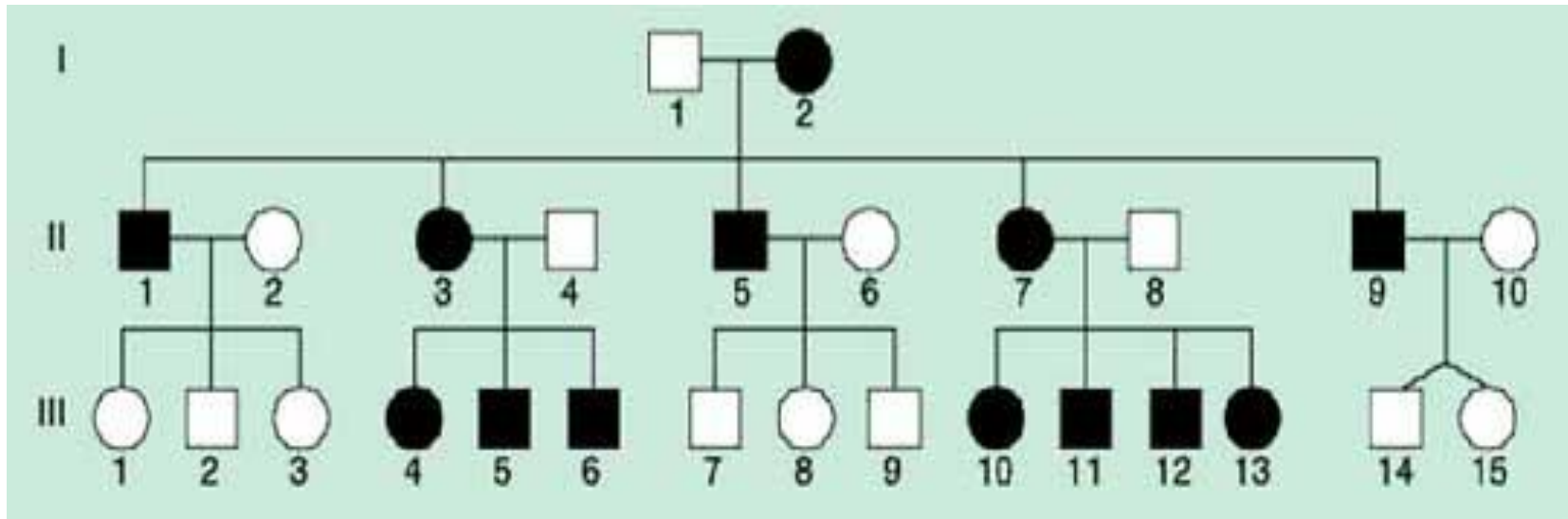
- onemocnění je důsledkem **mutace v jediném lokusu** (= jednolokusové)
- přenos mutace (a fenotypu) odpovídá Mendelovým zákonům (= mendelistické nemoci)
 - konstrukce rodokmenů
- typy přenosu
 - **autozomální**
 - geny na obou autozomech aktivní
 - **gonozomální (X-chromozom vázané)**
 - muži hemizygotní
 - u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
 - jiné
 - imprinting, mozaicizmus, ...
- podle projevu genotypu ve fenotypu
 - **recesivní**
 - nemoc jen u mutovaného homozygota
 - **dominantní**
 - nemoc stejná u heterozygota a mutovaného homozygota
 - **kodominantní**
 - jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu
- doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)
 - ~6000 klinicky významných fenotypů
- typické znaky
 - **časná manifestace (dětství)**
 - **malá frekvence v populaci**
 - **většinou výrazně patologické**



Mitochondriální dědičnost

- Z hlediska genetiky je zásadní fakt, že **mtDNA je předávána další generaci výhradně matkou (matroklinní dědičnost), když po oplodnění jsou zachovány pouze mitochondrie lidského vajíčka**. To patrně není pouhým důsledkem nepoměru počtu mitochondrií lidského oocyty (cca 100 000) a spermie (50-70), ale předpokládá se aktivní proces, který po oplození zlikviduje mitochondrie paternálního původu. Tomu odpovídá i typický maternální přenos chorob způsobených mutacemi mtDNA v rodokmenu (viz obrázek). Pokud je heteroplazmická mutace zděděna nebo k ní dojde v časných fázích embryogeneze, normální i mutovaná varianta jsou náhodně předávány při buněčném dělení dceřiným buňkám (mitotická i meiotická segregace). Distribuce a zastoupení mutované mtDNA v jednotlivých orgánech jsou proto patrně závislé na čase a vzniku mutace a rovněž na typu postižené buňky.

Rodokmen pro mitochondriální dědičnost

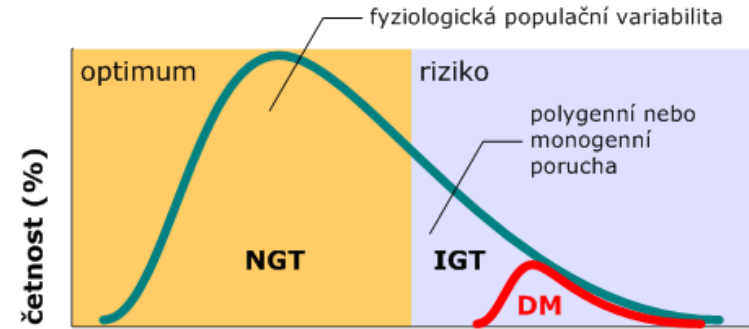


Komplexní (multifaktoriální, multigenní) nemoci

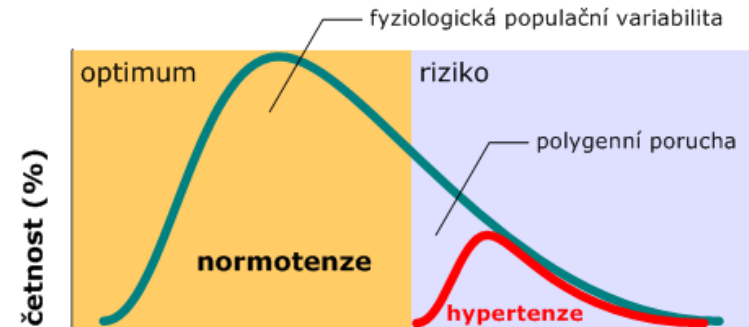
- Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká.
- Jisté je, že pokud choroba má **prokazatelně familiární výskyt**, jedná se pouze u části nemocných o nemoc s monogenním podkladem.
- U komplexních nemocí existuje familiární výskyt, ale ne podle pravidel vytýčených Mendelovými zákony.
- Komplexní nemoci (tumory) se často dělí na **sporadické** a **familiární**. Změny v genomu se u těchto forem obvykle liší.

Komplexní choroby

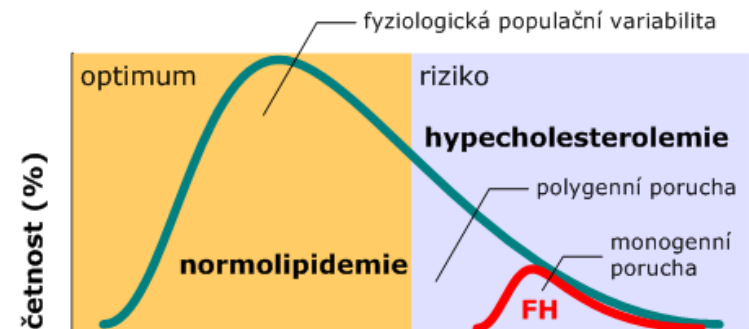
- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „komplex“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
 - fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- **predisponující „geny“** zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost
 - je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (**prostředí**)
 - dieta, fyzická aktivita, kouření, ...
 - a **interakcí genů** mezi sebou
- komplexní onemocnění jsou charakterizována:
 - neúplnou penetrancí patologického fenotypu
 - u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (zde ve smyslu souboru vícero genů) se patologický fenotyp nerozvine
 - existenci 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 změn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom více mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)
 - polygenní dědičnosti
 - 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
- nejčastější komplexní nemoci
 - diabetes (1. i 2. typu)
 - dyslipidemie
 - esenciální hypertenze
 - alergie



glukóza (mmol/l)



krevní tlak (mmHg)



cholesterol (mmol/l)

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.

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.
- 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

- Linkage (vazebná) analýza testuje kosegregaci genového markeru a fenotypu nemoci v rodině. Čili marker a nemoc se v dané rodině mají vždy vyskytovat spolu.

Genetické studie

Asociační studie vyšetřují souvýskyt 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 jsou klinické subtypy nemoci (studie case-case), závažnost nemoci, časný začátek nemoci, rizikové faktory pro nemoc včetně pohlaví a vhodné biologické znaky (např. plasmatické hladiny cytokinů při asociaci genetických polymorfismů v cytokinových genech; studie genotyp-fenotyp).

Kandidátní geny - asociace

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

OBEZITA

BMI = hmotnost [kg] / výška [m]²

výška

Je obezita genetická?

Height in Feet	5'8	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	34	35	37	38
	5'10	17	19	20	22	23	24	26	27	29	30	32	33	35	36
	6'0	16	18	19	20	22	23	24	26	27	28	30	31	33	34
	6'2	15	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	30	31	32
	6'4	15	16	17	18	20	21	22	23	24	26	27	28	29	30
	6'6	14	15	16	17	19	20	21	22	23	24	25	27	28	29
	6'8	13	14	15	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28
			Healthy Weight	Overweight	Obese										

BMI = 25.0-29.9

Obezita:

Třída I: BMI = 30-34.9

Třída II: BMI = 35.0-39.9

Třída III: BMI = 40 a více

ADIPOKIN	Metabolický efekt
Adiponektin	Inhibice adheze monocytů na endotelie, inhibice transformace makrofágů do pěnových bb
Leptin	Signalizace sytosti, inhibice lipogeneze, stimulace lipolyzy, zlepšování inzulínové senzitivity, proangiogenní efekty
IL-6	Ovlivňuje apetenci, snižuje množství tukové tkáně aniž by vyvolával ztrátu svalové tkáně, inhibuje glukoneogenezi, zvyšuje hepatální de novo syntézu mastných kyselin a cholesterolu
PAI 1	Inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu, antitrombogenní efekt
Adipsin	Stimuluje ukládání triglyceridů v tukové tkáni stimulací glukózového transportu, zvyšuje re-esterifikaci mastných kyselin, inhibuje lipolýzu
TNF	Stimuluje uvolňování volných mastných kyselin adipocyty, snižuje syntézu adiponektinu
Resistin	Kontroverzní účinky v rámci regulace glykémie
Angiotensinogen	Působí přes RAAS, moduluje krevní tlak
Aromatáza	Konvertuje androstenedion na estron
11-hydroxysteroid dehydrogenáza	Regeneruje metabolicky aktivní kortizol z kortisonu

GENETIKA OBEZITY

- Argumenty proč ano:
 - Familiární agregace

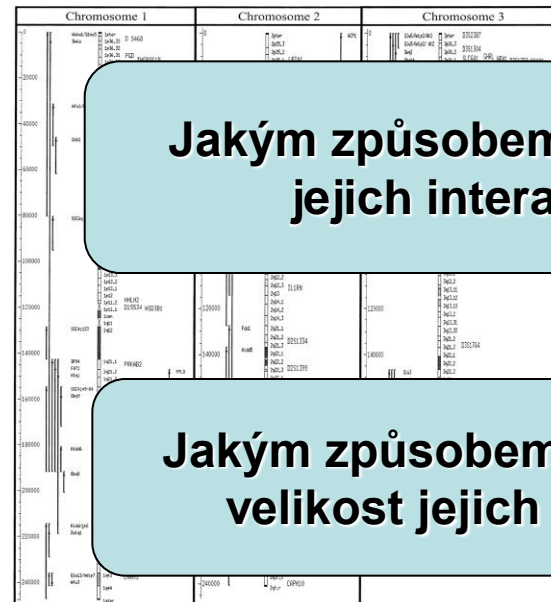
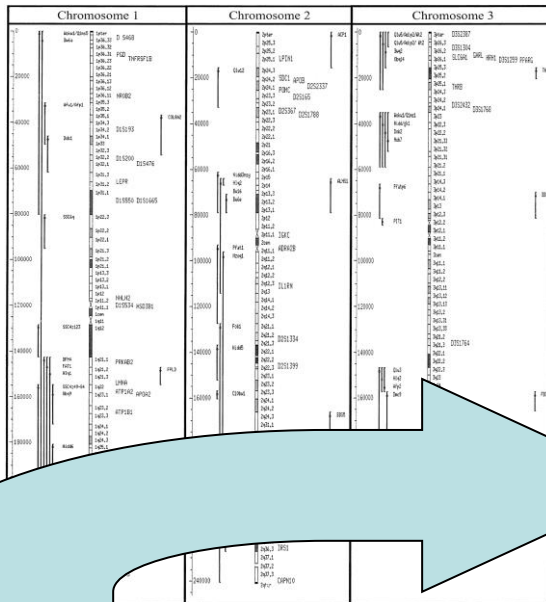
HERITABILITA OBEZITY

Rodinné studie	30-50%
Adopční studie	10-30%
Studie na dvojčatech	50-90%

u

- Velké rodinné studie (množství „statistických modelů“ konzistentních s genetickými vlivy)

GENETIKA OBEZITY - ÚSKALÍ



Jakým způsobem hodnotit jejich interakce?

Jakým způsobem srovnávat velikost jejich účinku?

Více než 430 genů už bylo v literatuře asociováno s výskytem obezity.

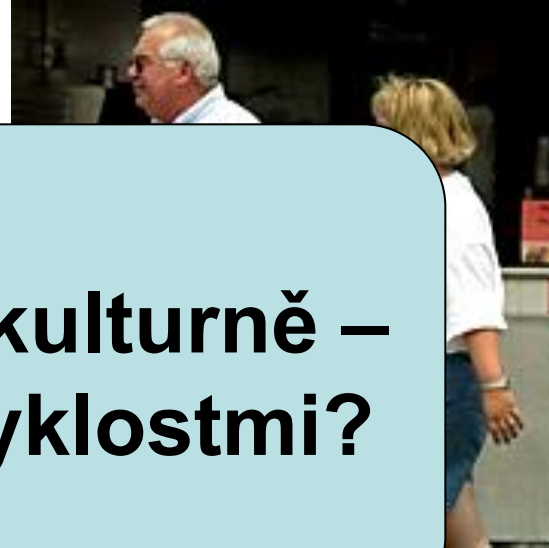
Různé populace?

OBEZITY
GENE MAP

Snyder EE et al. *Obes Res.* 12:369, 2004.

Slide: compliments of Diane Finegood, CIHR-INMD

GENETIKA OBEZITY – ARGUMENTY PROČ NE



**Je obezita dána kulturně –
stravovacími zvyklostmi?**



PATOGENEZE OBEZITY

1. „Feeding control“ = biochemické procesy determinující vnímání sytosti a hladu, preference určitých typů potravy, frekvenci příjmu potravy
2. Kontrola energetického výdeje (termogeneze, uncoupling proteiny)
3. Adipogeneze: adipokiny (leptin, leptinový receptor, ghrelin, adiponektin...)

DRÁHY TRANSKRIPČNÍCH FAKTORŮ ÚČASTNÍCÍCH SE NUTRIČNĚ-ZALOŽENÝCH INTERAKCÍ

Nutrient	Compound	Transcription factor
Macronutrients		
Fats	Fatty acids Cholesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXRs, FXR
Carbohydrates	Glucose	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteins	Amino acids	C/EBPs
Micronutrients		
Vitamins	Vitamin A Vitamin D Vitamin E	RAR, RXR VDR PXR
Minerals	Calcium Iron Zinc	Calcineurin/NF-ATs IRP1, IRP2 MTF1
Other food components		
	Flavonoids Xenobiotics	ER, NFκB, AP1 CAR, PXR

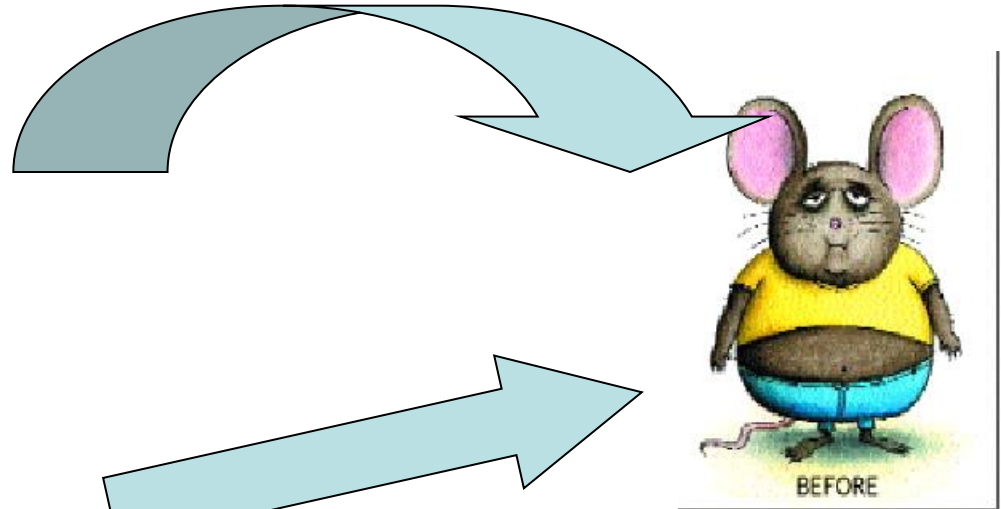


KLASIFIKACE SYNDROMŮ S OBEZITOU

pleiotropní syndromy s obezitou

„monogenní“ syndromy s obezitou

polygenní komplexní syndromy

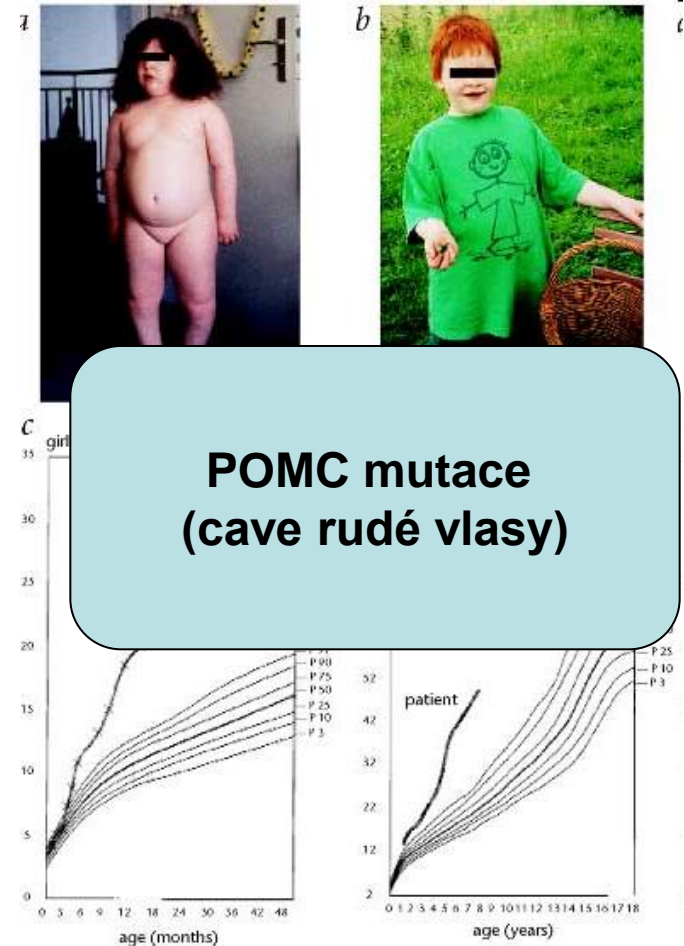


PLEIOTROPNÍ SYNDROMY S OBEZITOU

- Pleiotropní syndromy: cca 30 syndromů, u nichž obezita představuje konstatní syndromologickou komponentu a jež jsou způsobeny alteracemi známých oblastí



FENOTYPICKÉ PROJEVY U PACIENTŮ S MONOGENNÍ FORMOU OBEZITY



MONOGENNÍ SYNDROMY S OBEZITOU

Genes Implicated in Monogenic Obesity and the Traits Found To Be Associated with Them in Genome-Wide Association Studies (GWAS)

Gene symbol	Gene name	Phenotype	Associated traits
<i>BDNF</i>	Brain-derived neurotrophic factor	Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, mental retardation, and obesity (WAGRO) syndrome	Obesity, BMI, weight
<i>CART</i>	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript	Severe obesity	
<i>LEP</i>	Leptin	Morbid obesity due to leptin deficiency	
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	Severe obesity due to leptin receptor deficiency	Serum level of C-reactive protein, serum level of leptin receptor
<i>MC4R</i>	Melanocortin-4 receptor	Early-onset severe obesity	Obesity, BMI, waist circumference, height, serum level of HDL cholesterol
<i>NTRK2</i>	Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2	Early-onset severe obesity, hyperphagia, developmental delay	
<i>PCSK1</i>	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 gene, or prohormone convertase 1	Early-onset severe obesity	BMI, serum proinsulin level, fasting serum glucose level (interaction with BMI)
<i>POMC</i>	Proopiomelanocortin	Early-onset severe obesity, adrenal insufficiency, red hair	Obesity, height
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	Severe obesity, insulin resistance, lipodystrophy	Type 2 diabetes, fasting serum insulin level (interaction with BMI), plasma level of plasminogen activator inhibitor type 1
<i>SIMI</i>	Single-minded homolog 1 (<i>Drosophila</i>)	Early-onset severe obesity, Prader-Willi syndrome	

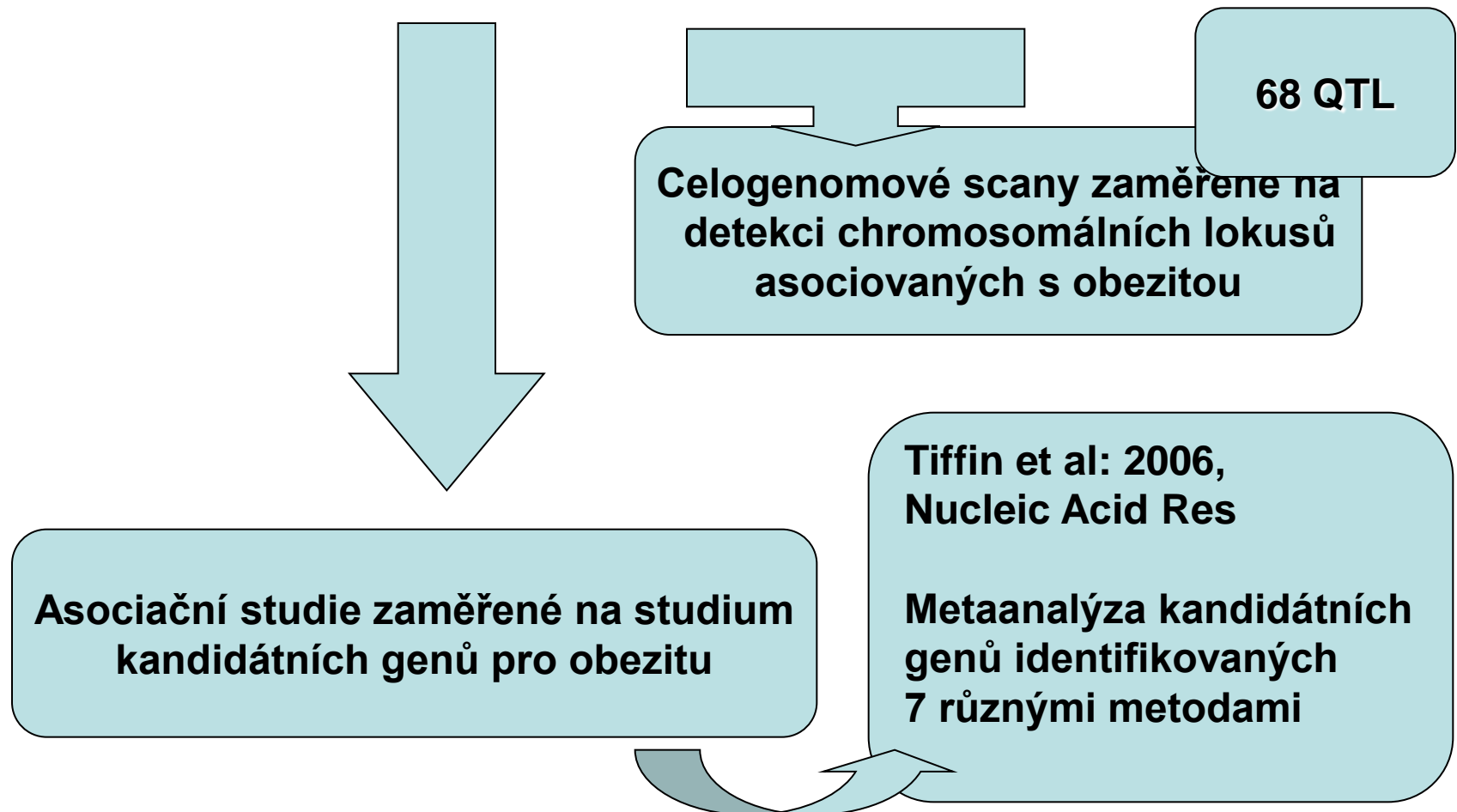
Note. BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein.

Sy Prader- Willi jako případ

- Děti s hypotonií, malou postavou, opožděným vývojem a behaviorálními komplikacemi (neukojitelná chuť k jídlu s hyperfagií!!! – jedna z nejčastějších příčin dětské obezity)
- Ztráta exprese paternálně otisklých genů na chromosomu 15q11.2-q13 v důsledku mikrodelece v oblasti

OBEZITA JAKO MULTIFAKTORIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

■ Geny vnímavosti:



Budoucnost:

- [BMC Med.](#) 2017; 15: 50.
- Published online 2017 Mar 7. doi: [10.1186/s12916-017-0800-1](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0800-1)
- PMID: PMC5340003
- **Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome**
- [Xinyi Lin](#),^{#1} [Ives Yubin Lim](#),^{#1,2} [Yonghui Wu](#),¹ [Ai Ling Teh](#),¹ [Li Chen](#),¹ [Izzuddin M. Aris](#),¹ [Shu E. Soh](#),^{1,3} [Mya Thway Tint](#),^{2,3} [Julia L. MacIsaac](#),⁴ [Alexander M. Morin](#),⁴ [Fabian Yap](#),⁵ [Kok Hian Tan](#),⁵ [Seang Mei Saw](#),^{6,7,8} [Michael S. Kobor](#),⁴ [Michael J. Meaney](#),^{1,9} [Keith M. Godfrey](#),¹⁰ [Yap Seng Chong](#),^{1,2} [Joanna D. Holbrook](#),¹ [Yung Seng Lee](#),^{1,3,11} [Peter D. Gluckman](#),^{1,12} [Neerja Karnani](#),^{1,13} and on behalf of the GUSTO study group

Obezita jako komplexní nemoc (viz předchozí článek)

- Genetic, epigenetic and prenatal environmental factors are linked to offspring size and adiposity at birth and in early childhood.
- Individual prenatal environmental influences on birth weight was identifies; some of these prenatal environment variables (maternal ppBMI, GWG and glucose levels) continued to associate with offspring size and adiposity in early childhood.
- Genetic variation, as captured by PRS (**polygenic risk score**) , not only influenced birth weight, but also child size and adiposity up to 48 months of age, independent of birth weight. The PRS was constructed using adiposity-linked genetic risk variants previously reported in an adult population. The association of adult adiposity risk score with size and adiposity in paediatric population indicates that the effects of genetic risk variants can be detected as early as birth.
- Neonatal methylation levels at seven loci were associated with birth weight. At six of the seven loci, there was suggestive evidence that the associations continued to persist up to 48 months of age. Among them, two of the loci (*CDKN2B/P4HA3*) also showed suggestive association with child BMI at 48 months. Even though the associations in early childhood did not survive multiple testing corrections, these CpGs still hold potential as biomarkers of adverse metabolic trajectory as the prevalence of obesity increases with age and might become more apparent later in the life-course. Lastly, methylation levels at three of seven loci associated with birth weight (*IGDCC4*, *MIRLET7BHG*, *CACNA1G*) also showed significant associations with the prenatal environment; however, similar analyses with childhood weight and adiposity measures showed suggestive associations.
- Together, these findings provide evidence that birth weight is influenced by both genetic and prenatal environment factors, possibly acting through different mechanisms, either by altering the epigenome (evidenced by CpGs that were associated with prenatal environment and/or SNPs) or independently of the epigenome (e.g. the PRS).

Děkuji vám za pozornost

