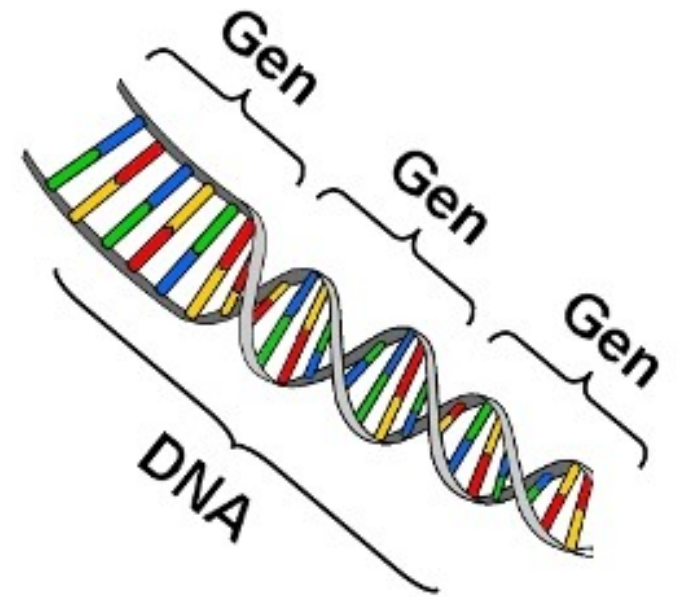


# **MONOGENNÍ ONEMOCNĚNÍ VE VZTAHU K VÝŽIVĚ**

# Osnova

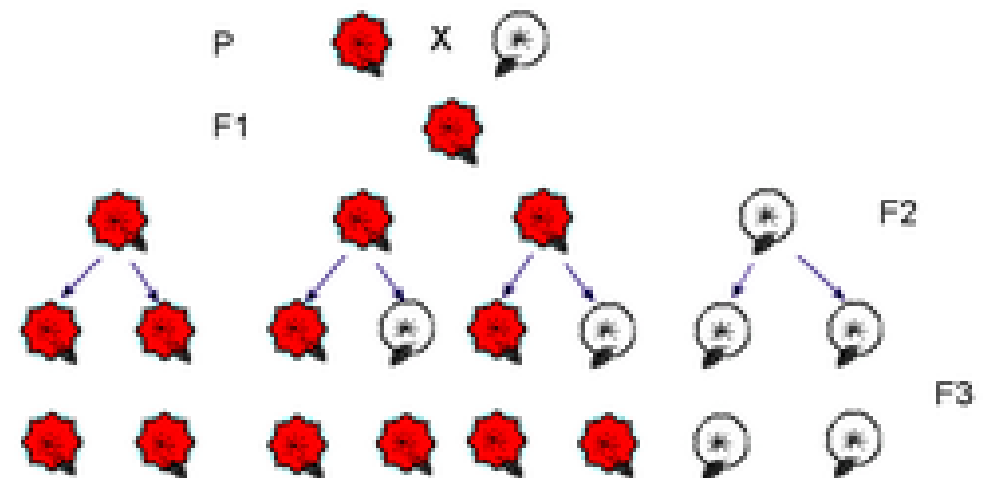
Monogenní dědičnost ve vztahu k výživě

- Autosomálně dominantní – **AD**  
příklady onemocnění
- Autosomálně recesivní – **AR**  
příklady onemocnění



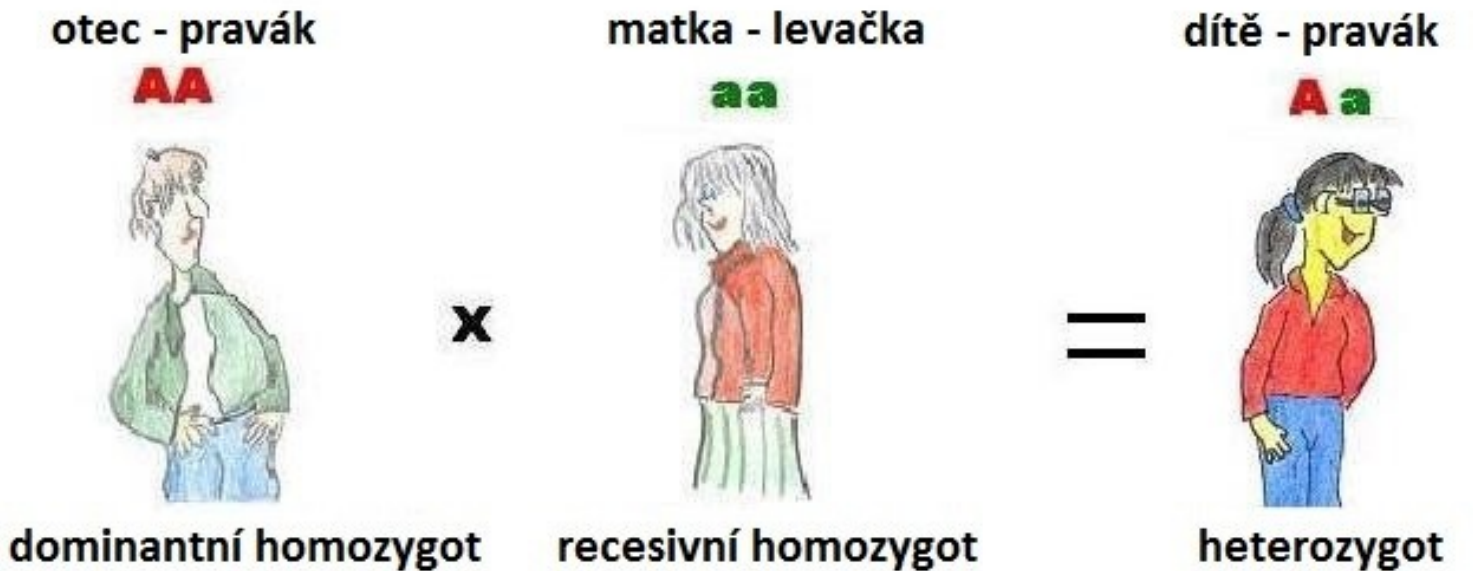
# Monogenní dědičnost

- dědičnost vázaná na jeden gen
- Mendelovy zákony
- vnější prostředí nemá vliv
- vzácná onemocnění – incidence menší než 5/10 000 (tj. méně než 1 postižený na 2 000 jedinců)
- více než 8 000 různých vzácných onemocnění



# Typy monogenní dědičnosti

- autosomálně dominantní – AD
- autosomálně recesivní – AR
- X-dominantní – XD
- X-recesivní – XR
- mitochondriální

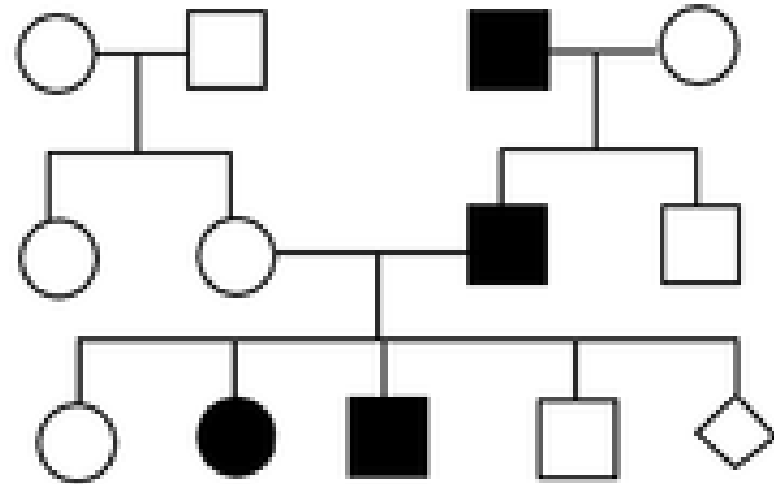


# Autosomálně dominantní dědičnost

- dominantní alela uložená na autosomech
  - autosom = nepohlavní chromosom
- sleduje se přenos znaku podmíněného dominantní alelou
- fenotypový projev:
  - heterozygot – Aa
  - dominantní homozygot – AA
- neúplná dominance:
  - heterozygot – Aa – méně závažný fenotypový projev
  - dominantní homozygot – AA – plné fenotypové vyjádření → těžké formy onemocnění
- fenotypově zdraví jedinci
  - recesivní homozygot – aa – nepřenáší mutaci na další generace

# Autosomálně dominantní dědičnost

- obě pohlaví jsou postižena stejně často
- vertikální typ dědičnosti
  - alespoň jeden rodič je postižen
  - nemoc je přítomna v každé generaci
- riziko postižení pro potomky a sourozence postiženého je **50 %**



# Příklady AD onemocnění I.

- Brachydaktylie
- Polydaktylie
- Achondroplazie
  - nedokonalý vývoj kostních chrupavek způsobující trpaslictví
- Huntingtonova choroba – neurodegenerativní onemocnění
- Marfanův syndrom
  - onemocnění pojivové tkáně způsobující abnormálně vysoký vzrůst, štíhlou postavu a srdeční defekty a onemocnění očí (zejména poruchy oční čočky)

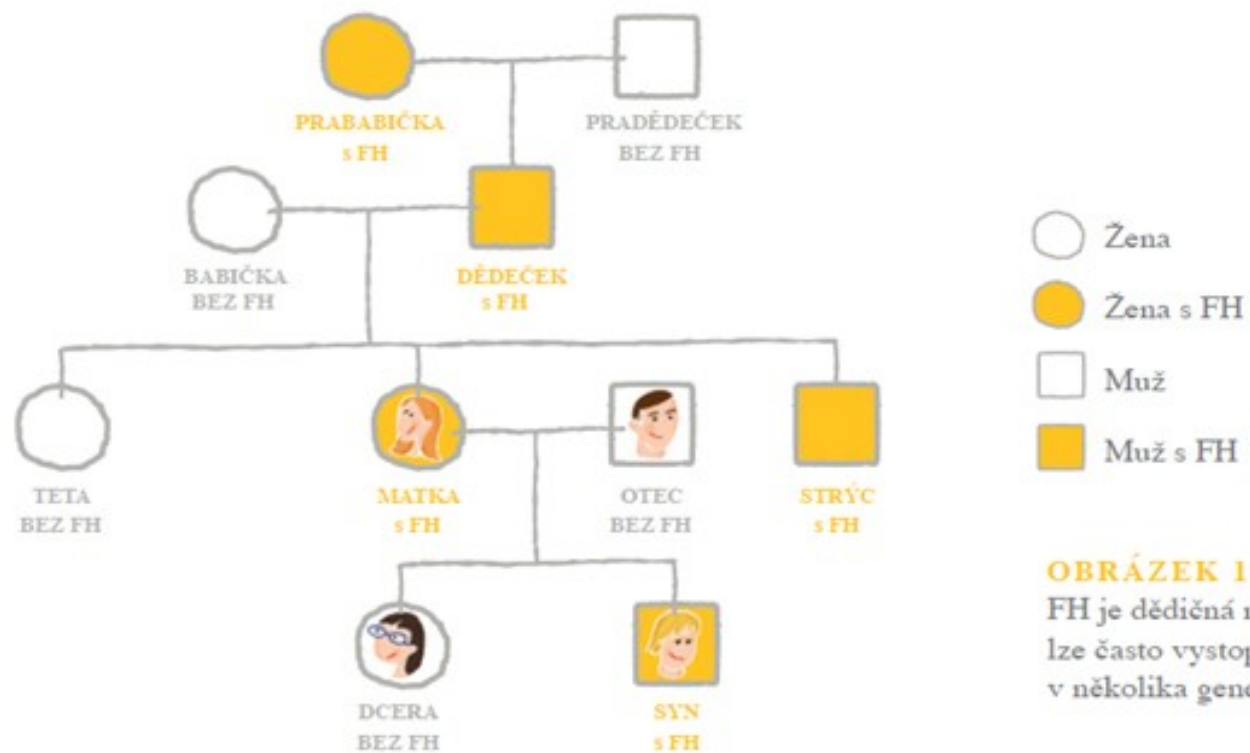


## **Příklady AD onemocnění II.**

- **Familiární hypercholesterolémie**
- **Monogenní formy diabetu**
- **Vnímání chuti fenyltiokarbamidu (PTC)**

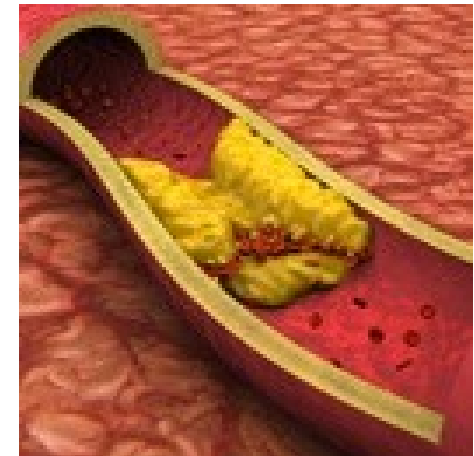


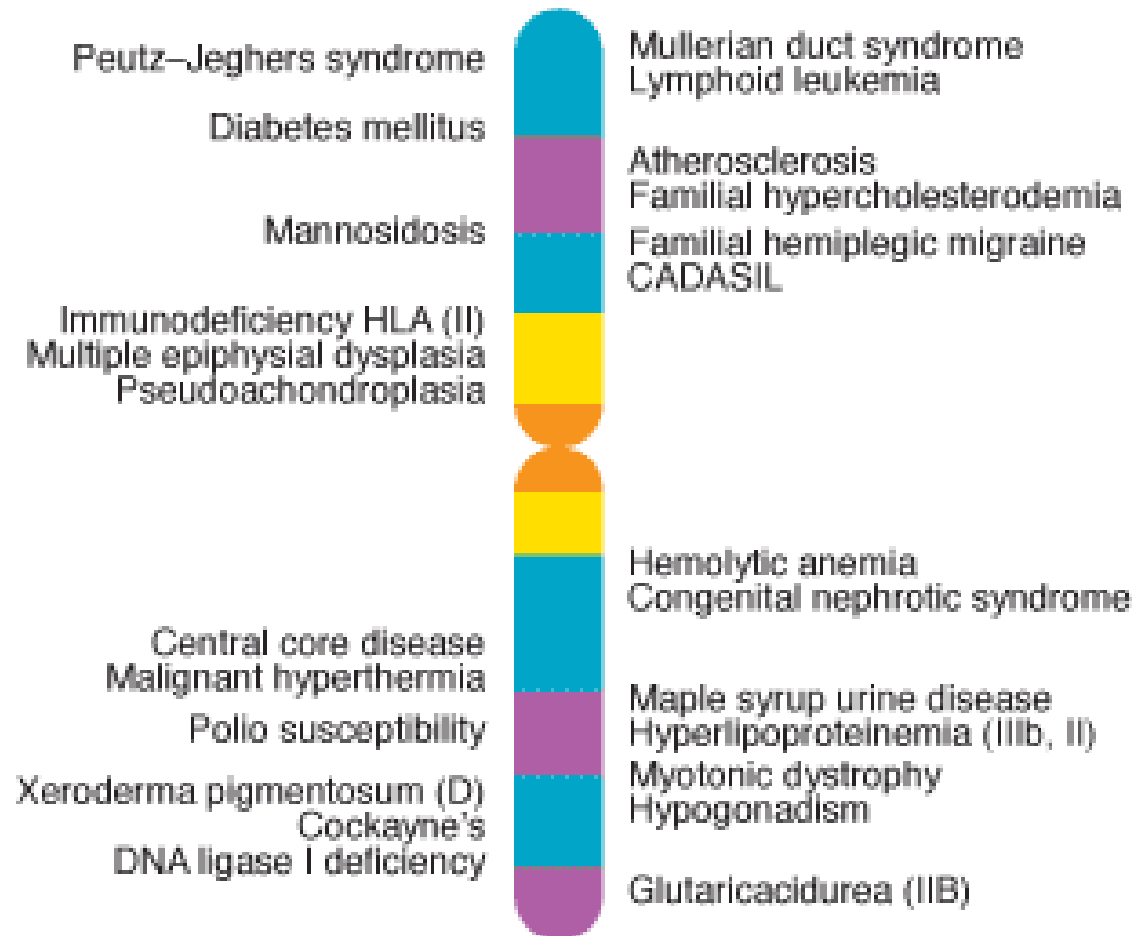
# Familiární hypercholesterolémie I.



# Familiární hypercholesterolémie II.

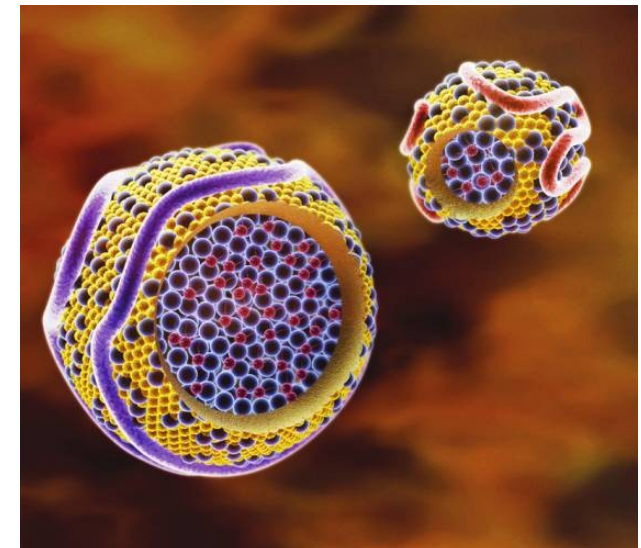
- výskyt v populaci
  - 1:500 heterozygotní forma
  - 1:1 000 000 homozygotní forma
- mutace:
  - **LDLR genu**, který kóduje LDL receptor
  - apolipoproteinu B (ApoB), který je součástí LDL a váže se na tento receptor
- gen pro LDL receptor – krátké ramínko 19. chromozomu





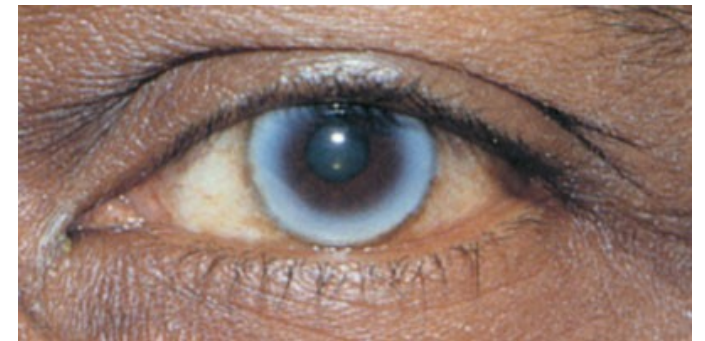
## Familiární hypercholesterolemie III.

- porucha vychytávání LDL částic prostřednictvím LDL receptoru → akumulace LDL
- nemetabolizuje se přijatý CH ze stravy
- nedochází k utlumení 3HMGCoA-reduktázy → zvýšená syntéza CH
- **deficit** LDL receptorů (homozygot – **AA**)
  - dvě mutované alely- onemocnění již v dětství či během puberty (IM před 20. rokem života)
- **snížení** LDL receptorů (heterozygot – **Aa**)
  - jedna mutovaná alela – onemocnění ve věku 30–40 let



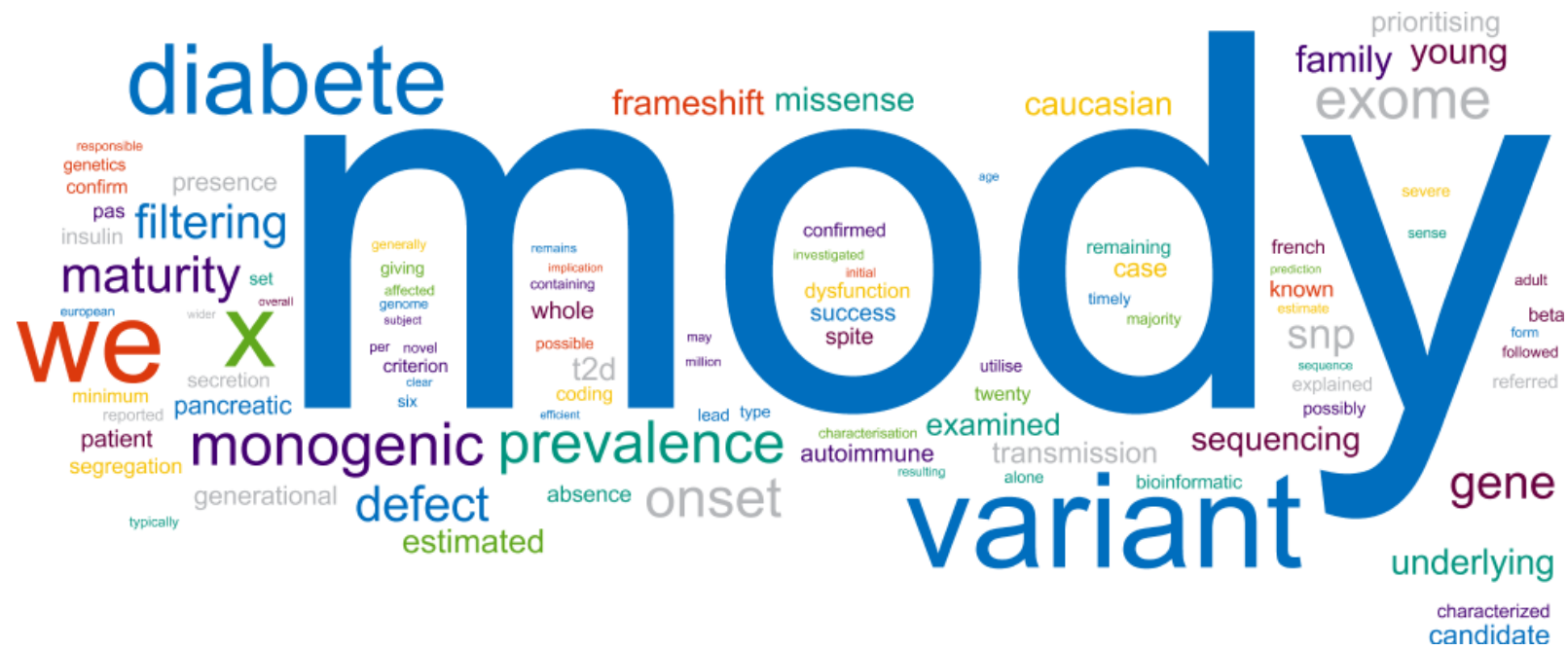
# Familiární hypercholesterolémie IV.

- **klinicky:** ukládání CH na různých místech v těle:  
oční víčka, vnější obvod duhovky
- **biochemický nález:** hypercholesterolémie  
homozygoti: 16–23 mmol/l (LDL >10 mmol/l)  
heterozygoti: 7–15 mmol/l (LDL >5 mmol/l)
- vysoké riziko vzniku KVO v nízkém věku
- **prognóza:** riziko KVO až 25x vyšší než u zdravé populace
- u homozygotů je riziko KVO až 100x vyšší



# Familiární hypercholesterolémie V.

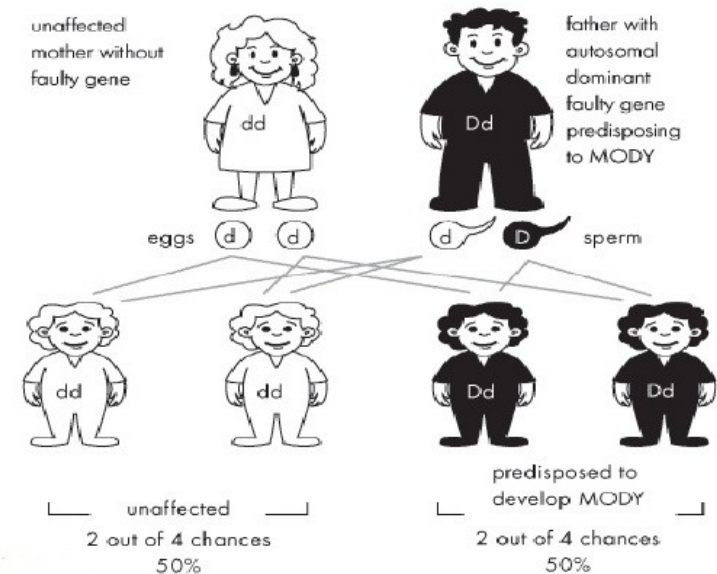
- horší odpověď na léčebná opatření
- **heterozygotní forma**
  - strava s nízkým obsahem CH a nasycených tuk
  - statiny, sekvestranty ŽK, jiná farmaka
- **homozygotní forma**
  - vysoké dávky statinů
  - inhibice proteinu PCSK9
  - LDL aferéza (odstranění LDL z plazmy na principu dialýzy)



# Monogenní formy diabetu

- více než 20 genů je spojeno s monogenními formami DM
- zastoupení v populaci 1–3 %
- MODY (Maturity-onset of diabetes of the young)
- NDM (Neonatal diabetes, diabetes novorozeneckého věku)

## DIABETES TIPO MODY





# MODY

## (Maturity-onset of diabetes of the young)

- DM adultního typu, vyskytující se v mladém věku
- předpoklad AD dědičnosti se třemi variantami mutací
  - Gen pro MODY 1 – dlouhé raménko 20. chromosomu
  - Gen pro MODY 3 – dlouhé raménko 12. chromosomu
  - Gen pro MODY 2 – mutace genu pro **glukokinázu**  
– krátké raménko 7. chromosomu
- hepatální nukleární faktory (HNF)
- inzulinový promotorový faktor (IPF)
- → transkripční faktory důležité pro normální vývoj pankreatických ostrůvků

# Typy monogenního diabetu vycházejícího z porušené funkce beta buněk

	HNF – diabetes Diabetes transkripčních faktorů			Glukokinázový diabetes	novorozenecký DM / MODY	Novorozenecký DM	
Gen	HNF1A	HNF4A	HNF1B	GCK	INS	KCNJ11	ABCC8
Typický věk při diagnóze	< 25 let (40 let u příbuzných)			Hyperglykémie od narození, náhodný nález	< 6 měsíců / < 25 let	< 6 měsíců	
Optimální léčba	PAD (deriváty SU)		inzulín	Bez léčby	inzulín	PAD (deriváty SU) ve vyšší dávce	
Rodinná anamnéza DM	2-3 generace RA diabetu			Mírná hyperglykémie, T2DM, GD	NDM – spontánní, MODY: 2-3 generace DM	Většinou spontánní mutace – rodiče zdraví	
Klinické projevy	Snížený renální práh, pozitivní glukosurie	Zvýšená porodní hmotnost, novorozenecké hypoglykémie	Renální cysty, malformace genitálu, dna	HbA1c do 6% Minimální riziko diabetických komplikací	20% má neurologické postižení	20% má neurologické postižení, opoždění PMV, epilepsie	

## MODY 2. typu = mutace genu pro glukokinázu

- krátké raménko 7. chromosomu – přes 195 mutací
- **glukokináza** – enzym katalyzující fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát (G-6-P) → stimulováno inzulinem
  - nižší aktivita omezí vnímavost b-buněk vůči hyperglykémii, a tím snižuje inzulinovou sekreci
- **Klinicky:**
  - defekt inzulinové sekrece s mírnou hyperglykémií na lačno
  - glykémie v rozmezí 5,5–9,0 mmol/l (nad 10mmol/l zřídka) – většinou asymptomatictí (náhodné zjištění)
  - HbA1c na horní hranici normy
  - při oGTT je vzestup glykémie mezi 0.–120. minutou nízký
  - specifické protilátky proti B-buňkám nejsou přítomny

## **MODY 2. typu = mutace genu pro glukokinázu**

- **vyšetření:** RA, glykémie rodičů, dynamické zátěžové testy, stanovení autoprotiátek, HbA1c, genetické vyšetření
- cílové hodnoty glykémie → 8 mmol/l
- u mladých pacientů není léčba nutná
- ve vyšším věku může progredovat do fáze diabetu 2. typu  
→ zahájení léčby dietou, PAD nebo inzulinem
- dodržovat zásady správného stravování a pohybové aktivity
- udržet optimální tělesnou hmotnost

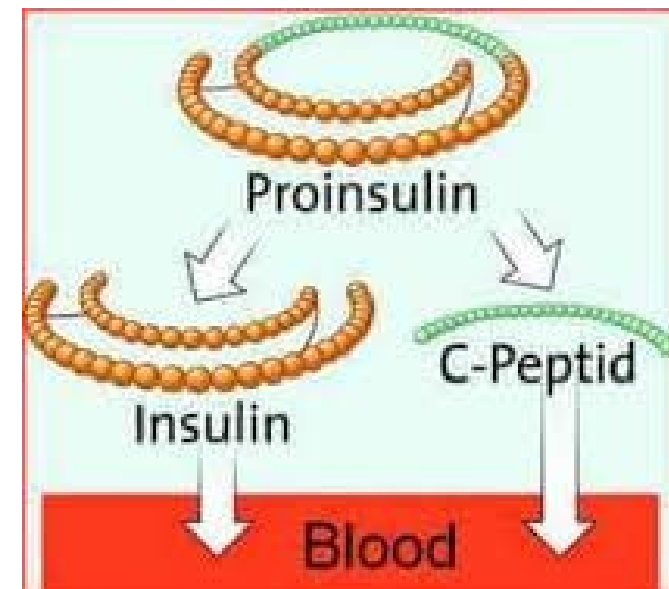
## **MODY 1. a 3. typu = defekt transkripčních faktorů**

- **HNF-1 $\alpha$  diabetes (MODY3)** – heterozygotní mutace v genu pro hepatocytární nukleární faktor 1 $\alpha$
- **HNF-4 $\alpha$  diabetes (MODY1)** – vzniká na podkladě heterozygotního nosičství mutace genu pro HNF-4 $\alpha$
- u HNF-4 $\alpha$  diabetu: tendence k novorozenecké makrosomii (přítomno u 56 % nositelů mutace)



## Klinická charakteristika MODY 1 a 3 I.

- časný vznik
- není plně závislý na inzulínu → zachovaná částečná funkce pankreatu (detekovatelný C-peptid)
- chybí známky autoimunity
- glykémii nalačno – normální
- glykémie ve 120. minutě – diabetická
- pozitivní glykosurie při relativně normální glykémii způsobená sníženým renálním prahem pro glukózu
- platí zvláště pro screening nediabetických příbuzných pacientů s HNF-1 $\alpha$  diabetem (MODY 3)



# Klinická charakteristika MODY 1 a 3 II.

- **Terapie:** dieta, deriváty sulfonylurey
- důležitost compliance pacienta s lékařem
  - dlouhodobě léčen perorálními antidiabetiky s malým rizikem rozvoje chronických diabetických komplikací
- nedodržování léčebných opatření – akcelerace komplikací

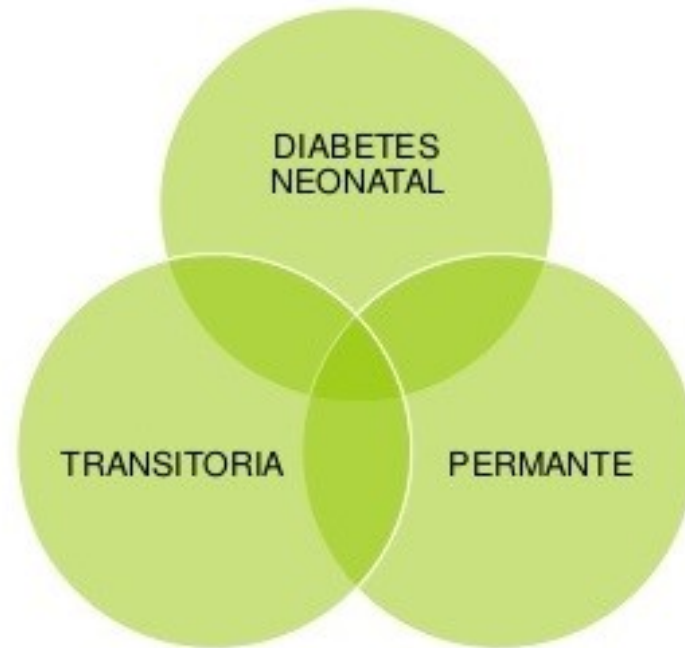
# Komplikace MODY 1. a 3. typu

- ↑ riziko **mikrovaskulárních** komplikací
  - ✓ diabetická nefropatie
  - ✓ diabetická retinopatie
  - ✓ diabetická neuropatie
- ↑ riziko **makrovaskulárních** komplikací
  - ✓ ateroskleróza
  - ✓ ICHS, ICHDK, ICHCNS
- komplexní péče, nutriční péče, sledovat TK, hladiny lipidů





# DIABETES NEONATAL



# NDM – novorozenecký diabetes

- před 6. měsícem života (občas 6.–12. měsícem)
- prevalence 1: 400 000 - 500 000 živě narozených dětí



## druhy:

- **tranzientní (TNDM):** vymizí do 12 týdnů života, léčba inzulinem
- **permanentní (PNDM):** celoživotní léčba reagující lépe na deriváty sulfonylurey, než na inzulin

# Tranzientní NDM

- 1/3 pacientů – paternální přenos
- etiologie ne zcela jasná
- anomálie na 6. chromosomu
  - paternální duplikace
  - paternální isodisomie
  - defekt methylace
- **příznaky:** hyperglykémie, intrauterinní růstová retardace, neprospívání, dehydratace, negativní protilátky
- **terapie:** inzulin (výrazné zlepšení); pozdější relaps není vyloučen

# Permanentní NDM

- mutace genů kódujících struktury kaliového kanálu
- trvalé otevření kaliového kanálu a tedy nemožnost uvolnění inzulinu z granulí → těžká inzulinopenie
- často chybná diagnostika jako DM1
- DEND syndrom: epileptické záchvaty, opožděný vývoj, psychomotorická retardace, hypotonie atd.
- porucha vývoje pankreatu
- neschopnost vstřebávat v tucích rozpustné vitaminy patologická stolice
- **terapie:** deriváty sulfonylurey

# Vnímání chuti fenyltiokarbamidu (PTC)

- schopnost cítit hořkou chuť látky PTC → přírodní analog např. v brokolici či růžičkové kapustě
- alespoň jedna dominantní alela T (TT, Tt) → chuť cítíme = chutnači
- recesivní alela - tt → hořkou chuť necítíme = nechutnači
- gen TAS2R38 uložen na 7. chromosomu
- výhodné – zejména v lovecko-sběračské historii  
→ varuje člověka před jedovatými rostlinami



# 158 million base pairs

Ewing sarcoma  
Turcot syndrome with glioblastoma  
Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis, type 4  
Osteopenia/osteoporosis  
Macular dystrophy, dominant cystoid  
Retinitis pigmentosa  
Growth hormone deficient dwarfism  
Hand-foot-uterus syndrome  
Hyperinsulinism, familial  
Charcot-Marie-Tooth neuropathy, neuronal type D  
Alpha-ketoglutarate dehydrogenase deficiency  
Myopathy  
T-cell tumor invasion and metastasis  
Argininosuccinic aciduria  
Hyperreflexia  
Clostridium perfringens enterotoxin receptor  
Supravalvar aortic stenosis  
Williams-Beuren syndrome  
Cutis laxa  
Cytoplasmic linker  
Williams-Beuren syndrome chromosome region 4  
Chronic granulomatous disease  
Malignant hyperthermia susceptibility  
P-glycoprotein/multiple drug resistance  
Colchicine resistance  
Cholestasis  
Split hand/foot malformation (ectrodactyly) type 1  
Paraoxonase  
Coronary artery disease, susceptibility to  
Plasminogen activator inhibitor, type 1  
Thrombophilia  
Hemorrhagic diathesis  
Hemochromatosis  
Osteogenesis imperfecta  
Ehlers-Danlos syndrome, type VIIA2  
Osteoporosis, idiopathic  
Marfan syndrome, atypical  
Deafness, autosomal recessive  
Pendred syndrome  
Deafness, autosomal recessive  
Enlarged vestibular aqueduct  
Lipoamide dehydrogenase deficiency  
Hemolytic anemia  
Suppression of tumorigenicity (breast)  
Obesity  
Taste receptors  
Renal tubular acidosis, distal, autosomal recessive  
Deafness, autosomal recessive  
Trypsinogen deficiency  
Pancreatitis, hereditary  
Glaucoma-related pigment dispersion syndrome



Lunatic fringe  
Craniosynostosis, type 1  
Saethre-Chotzen syndrome  
Blepharophimosis, epicanthus inversus, and ptosis  
Deafness, autosomal dominant  
Myeloid leukemia  
Cerebral cavernous malformations  
Wilms tumor suppressor locus  
Amphiphysin (Stiff-Man syndrome)  
Greig cephalopolysyndactyly syndrome  
Pallister-Hall syndrome  
Polydactyly  
Glioblastoma amplified sequence  
Spinal muscular atrophy, distal  
Autism, susceptibility to  
Limb-girdle muscular dystrophy, autosomal dominant  
Platelet glycoprotein IV deficiency  
Cerebral cavernous malformations  
Colon cancer  
Zellweger syndrome  
Adrenoleukodystrophy, neonatal  
Refsum disease, infantile  
Mucopolysaccharidosis  
Osteoporosis, postmenopausal, susceptibility  
Citruinemia, adult-onset type II  
Ulcerative colitis, susceptibility to  
Adenoma, down-regulated in  
Chloride diarrhea, congenital, Finnish type  
Cardiomyopathy, familial hypertrophic  
Renal cell carcinoma, papillary, familial and sporadic  
Hepatocellular carcinoma, childhood type  
Speech-language disorder  
Basal cell carcinoma, sporadic  
Retinitis pigmentosa, autosomal dominant  
Cystic fibrosis  
Congenital bilateral absence of vas deferens  
Sweat chloride elevation without CF  
Colorblindness, blue cone pigment  
Myotonia  
Glaucoma, open angle  
Human ether-a-go-go-related gene  
Long QT syndrome  
Preeclampsia, susceptibility to  
Coronary spasm, susceptibility to  
Holoprosencephaly  
Serotonin receptor  
Growth rate controlling factor  
Currarino syndrome  
Sacral agenesis  
Triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome  
X-ray repair

# Jak může tento znak ovlivnit složení stravy a stravovací návyky?

## nechutnači

- více konzumují brukvovitou zeleninu (italská populace)
- muži častěji konzumují alkohol, hořké čaje a kávu (indická populace)
- u žen sklon k přejídání (Amišové)
- děti jsou častěji obézní
- častější potíže se štítnou žlázou



# Česká populace?

- populace Jihomoravského kraje:
- $\frac{3}{4}$  chutnači
- nechutnači jsou vzácnější
- častější u žen

## zajímavost

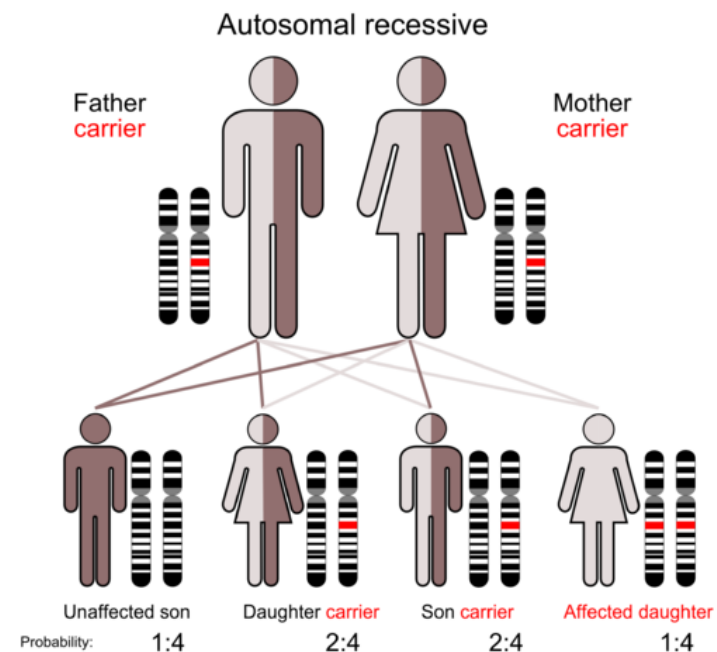
- jazyk do korýtkka
- populace Jihomoravského kraje – 72 % rolujících





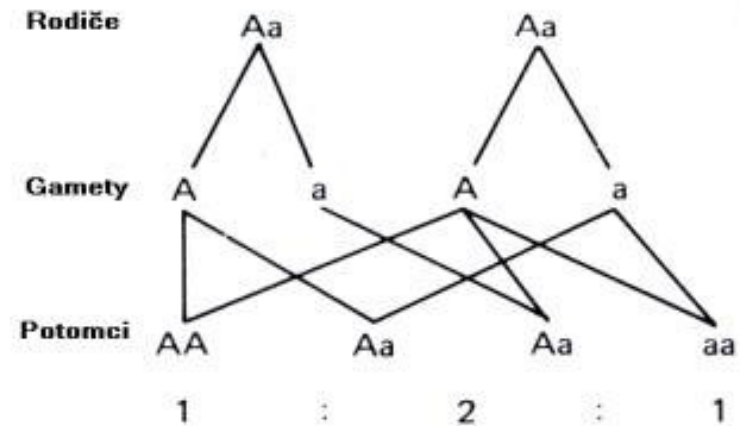
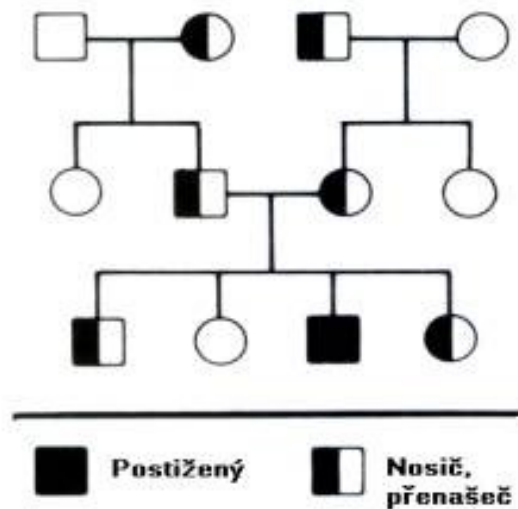
# Autosomálně recesivní dědičnost

- recesivní alela uložená na autosomech  
autosom = nepohlavní chromosom
- sleduje se přenos znaku podmíněného recesivní alelou
- fenotypový projev:  
recesivní homozygot – **aa**
- obě pohlaví jsou postižena stejně často



# Autosomálně recesivní dědičnost

- **horizontální** typ dědičnosti
- rodiče jsou obvykle zdraví (heterozygoti – přenašeči)
- nemoc se projeví u potomků (= typicky „ob generaci“)
- riziko pro sourozence 25 %
- pravděpodobnost je vyšší u příbuzenských sňatků



## Příklady AR onemocnění

- **Cystická fibróza**
- **Fenylketonurie**
- **Galaktosémie**
- **Wilsonova choroba**
- Srpkovitá anémie
- Thalasémie

další onemocnění z dědičných poruch metabolismu

- mutován gen, jehož produkt (enzym) je důležitý pro chod určité metabolické dráhy, která je tímto defektem narušena

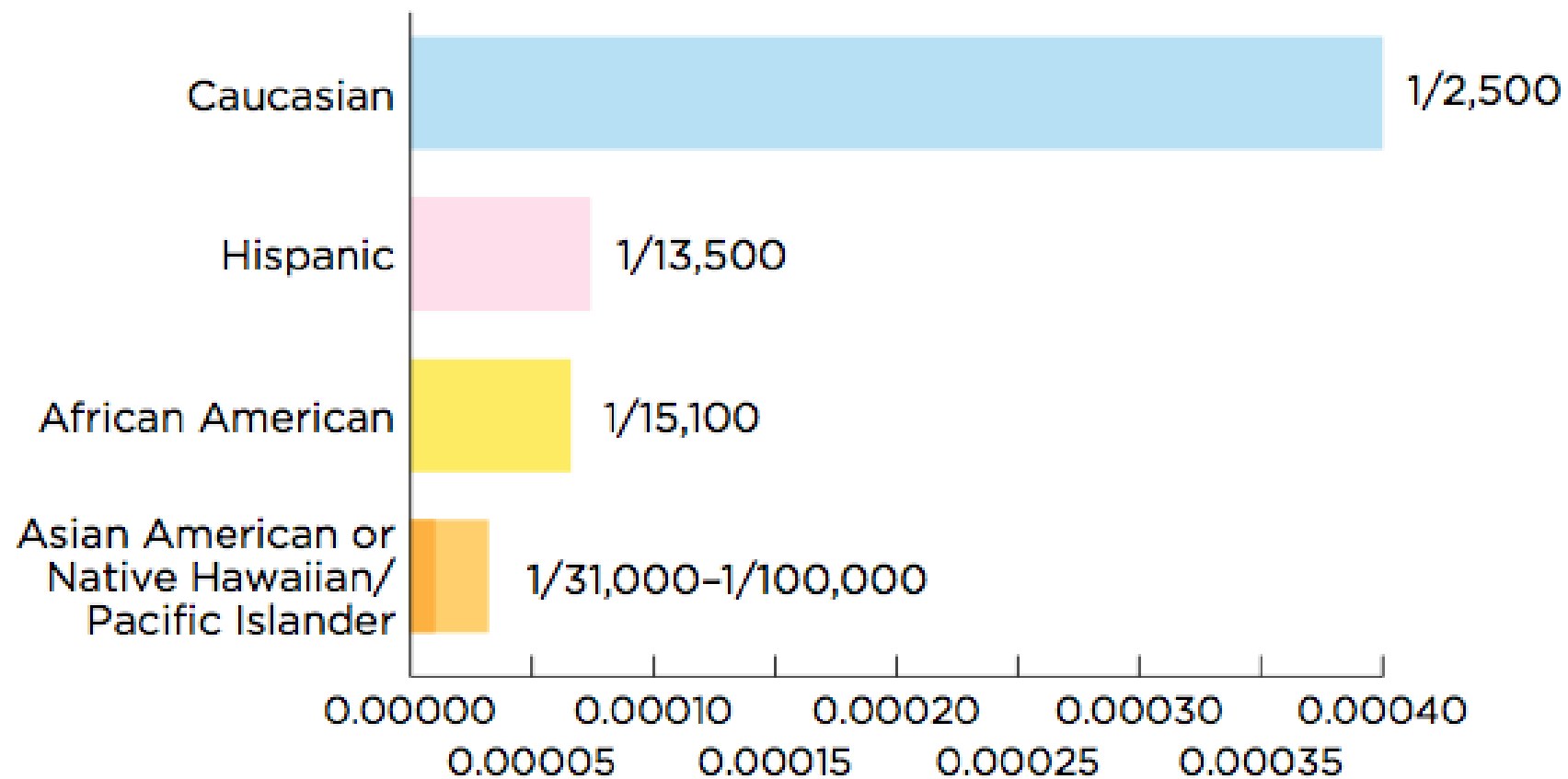
# Cystická fibróza I.

- autosomálně recesivní onemocnění
- gen pro CFTR se nachází na dlouhém raménku 7. chromosomu (objeven roku 1989)
- onemocnění charakterizované mutací chloridového kanálu
- tvorba abnormálně vazkého sekretu v plicích a pankreatu
  
- prevalence v ČR 1: 2 500 (ročně 35–45 dětí)
- množství nosičů mutované alely až 3–4 % z celé populace

Tab. 1 – Dělení mutací CFTR genu

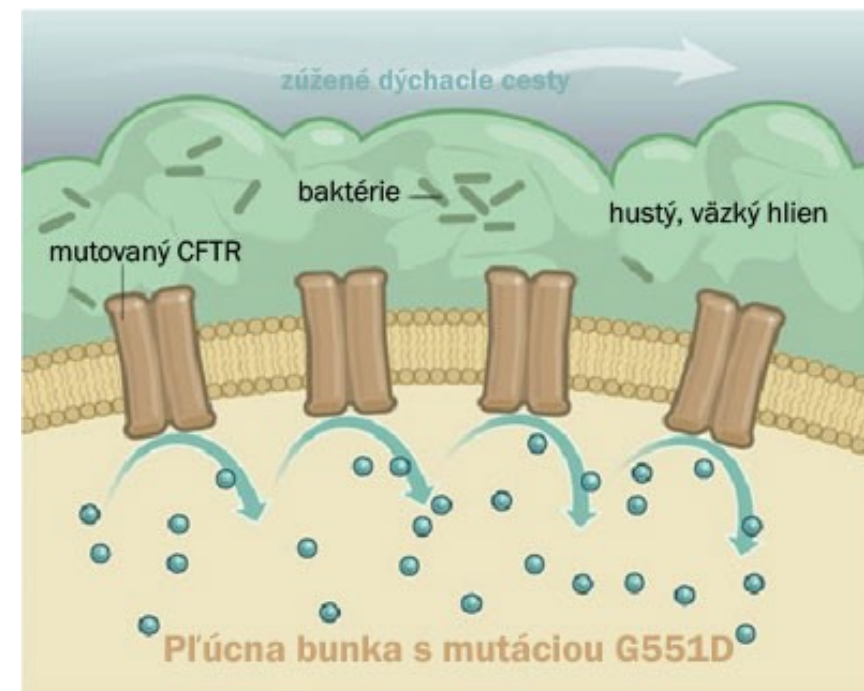
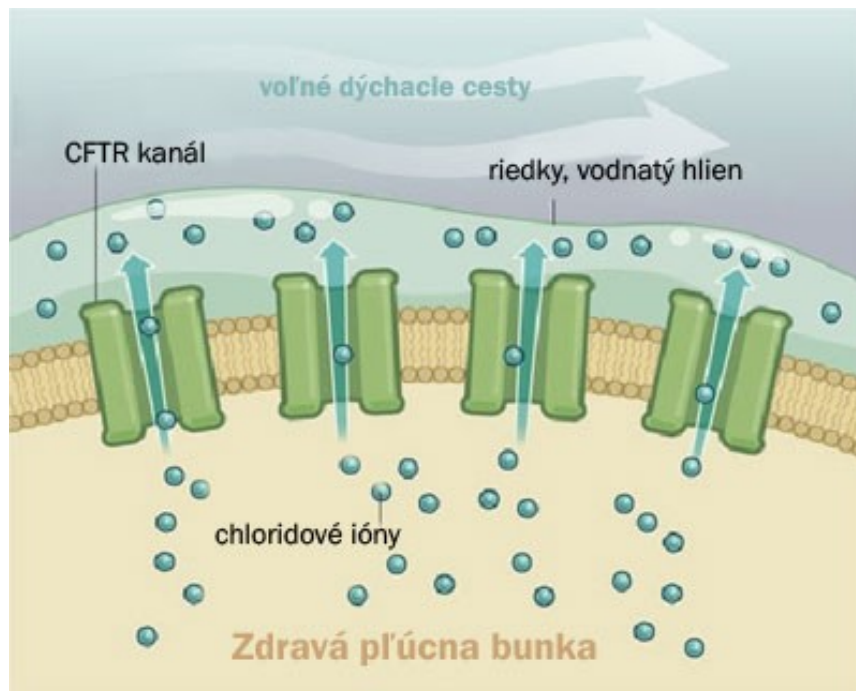
Třída	Typ poruchy
I.	tvorba defektního CFTR
II.	porušená maturace CFTR
III.	porucha regulace CFTR
IV.	defektní průchod iontů CFTR
V.	snížená tvorba normálního CFTR
VI.	ztráta regulace dalších iontových kanálů
VII.	snížená stabilita plně funkčního CFTR

**Figure 1: Estimated Cystic Fibrosis Prevalence Rates by Race and Ethnicity**



## Cystická fibróza II.

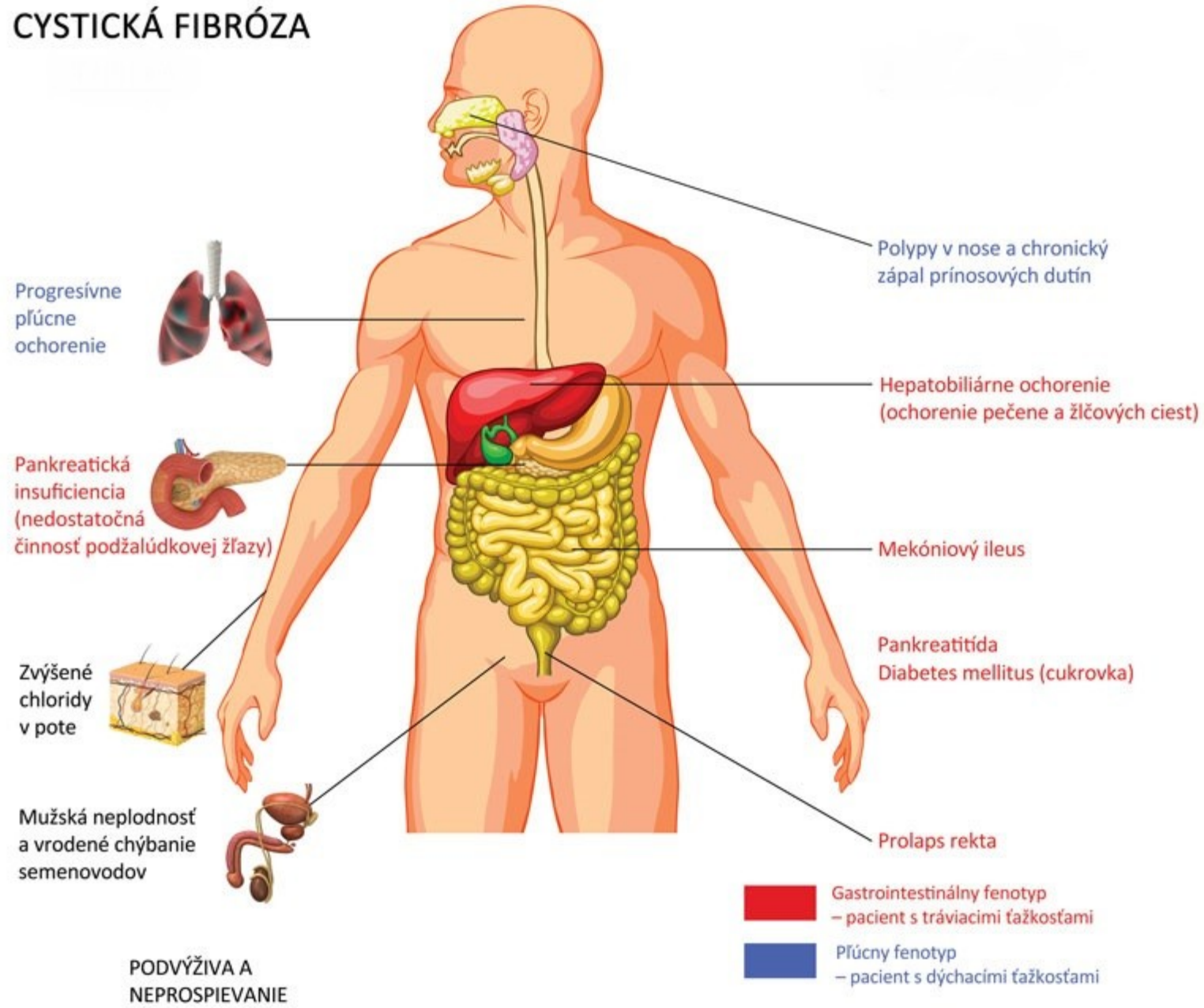
- porucha transportu iontů (chloridový kanál regulovaný cAMP) v apikální membráně epiteliálních buněk
- v potu velké koncentrace  $\text{Cl}^-$  a Na
- $\uparrow$  koncentrace  $\text{Cl}^-$  vede k excesivní reabsorbci Na
- Na pasivně následován vodou  $\rightarrow$  dehydratace hlenu a zvýšení viskozity



## Cystická fibróza III.

- periciliární tekutina u CF izotonická → narušení obranyschopnosti → infekce → další tvorba hlenu
- dysregulace cytokinové sítě – ↑ IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa
- snížení protizánětlivá složka – antiproteázy a glutathion
- existence primárního zánětu – už ve 4. týdnu života
- sekundární zánět (mikrobiální) nastupuje později

# CYSTICKÁ FIBRÓZA



CF ako multiorgánové ochorenie



# Cystická fibróza IV.

- respirační systém
- GIT
- reprodukční systém
  
- neprospívání, chuť k jídlu
- nedostatečné štěpení potravy
- objemné stolice, steatorea
- porucha růstu, opakované sinusitidy, paličkovité prsty
- bronchiolitida, kašel, chronické infekce
- osteoporóza
- riziko vzniku DM1 (10 %)
  
- deficiency A, D, E, K, minerálních látek i stopových prvků

# Cystická fibróza V.

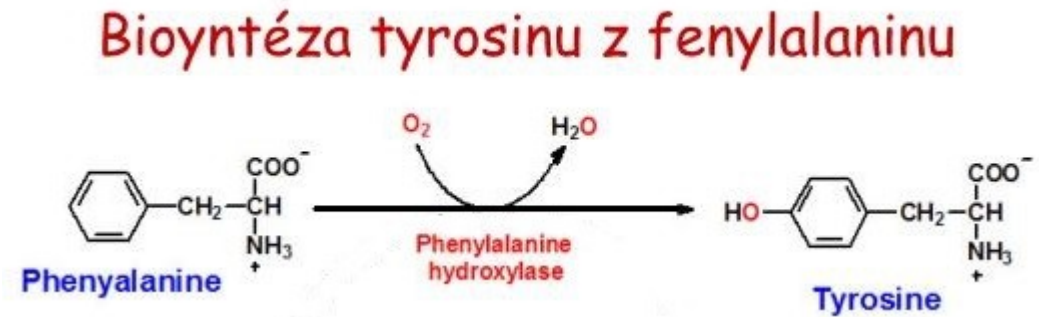
- substituce pankreatických enzymů
- E: 130–200 % normy
- suplementace A, D, E, K, Ca, P, Fe, Zn, Se, Mg
  
- pravidelná strava
- výživná dieta, bez omezení
- plnotučné potraviny
- nutriční obohacení modulovanými dietetiky (Fantomalt, Maltodextrin, Protifar, MCT oleje)
- sipping, EV, PV



# Fenylketonurie (PKU) I.

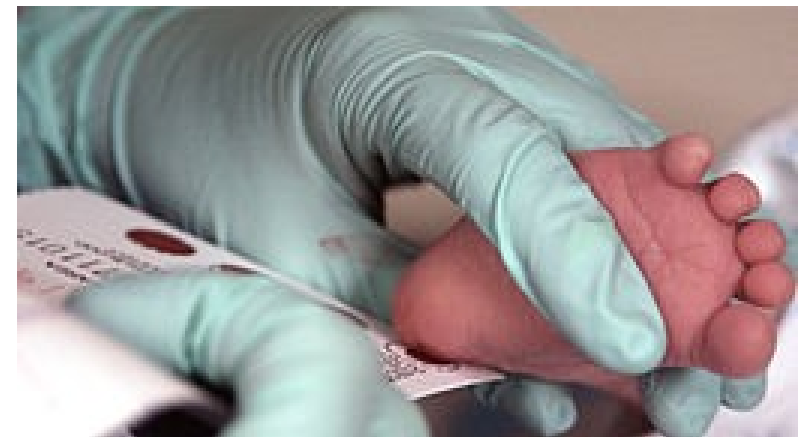
- AR onemocnění
- výskyt 1:10 000 (ročně cca 10 případů)
- gen se nalézá na 12. chromosomu
- mutace v obou alelách genu pro **fenylalaninhydroxylázu**  
→ podíl na přeměně fenylalaninu na tyrozin
- mutace způsobí nepřítomnost enzymu nebo jeho menší účinek
- hromadění fenylalaninu až do toxických hladin

- mírná formě PKU – hyperfenylalaninémie



## Fenylketonurie II.

- PKU se projeví po narození se začátkem kojení
- vysoká hladina Phe způsobí poškození mozku
- během kojeneckého a batolecího věku rozvoj mentální retardace (pokud není zahájena léčba)
- **diagnostika:** v rámci novorozeneckého screeningu



## Fenylketonurie III.

- **léčba:** celoživotní dieta s omezeným množstvím fenylalaninu
- rozmezí Phe v krvi 120–300; 250–600  $\mu\text{mol/l}$  v závislosti na věku
- speciální výživa a přípravky – bílkovinné směsi bez Phe
- příjem PHE z jednotlivých potravin – propočítávat
- 1 g bílkovin = 27–56 mg Phe (dle druhu potravin)
- pozor na potraviny slazené aspartamem
- kritické období – maternální PKU



# Maternální PKU I.

syndrom maternální PKU = fenylalaninová embryopatie

- před početím: genetická poradna s partnerem
- zátěžový test s L-Phe u partnera k vyloučení nosičství PKU
- DNA analýza PAH genu (pokrývá 95 % mutací)
  
- 3–6 měsíců před početím nutná přísná nízkobílkovinná dieta
  
- cílová hodnota Phe v krvi 1-4 mg/dl,  
tj. max. 250  $\mu\text{mol/l}$
  
- ve stravě minimálně 75 g B/den
- ne méně než 2 500 kcal/den
- ve 12., 20. a 32. týdnu gravidity genetický ultrazvuk plodu



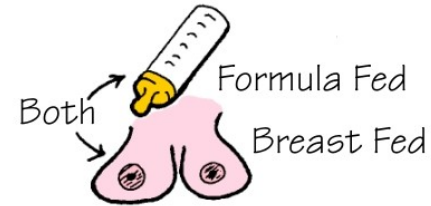
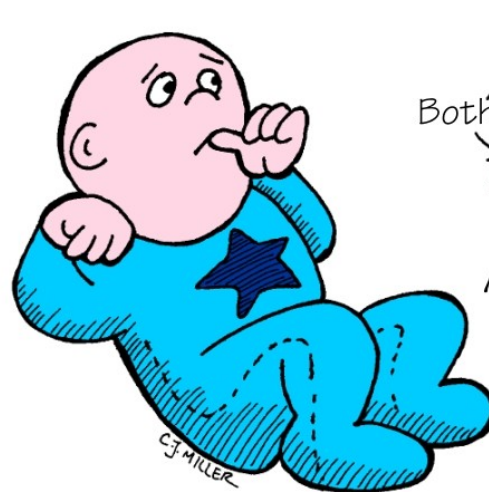
# PHENYLKETONURIA (PKU) - Inherited Error In Metabolism

[ Toxic levels of Phenylalanine (common protein amino acid) due to inability of body to convert ]

## Can Cause...

- Mental Retardation
  - Convulsions
- Behavior Problems
  - Skin Rash
- Musty Body Odor

## Babies Are Tested...



A minimum of 24 hrs after beginning milk.

Retest in 7-10 days to catch earlier false negatives.

# NO

- Meat 
- Dairy Products 
- Dry Beans 
- Nuts 
- Eggs 

\* Cereals, Fruits & Vegetables in Moderation \*



## Maternální PKU II.

**Důsledky** nedodržení diety:

### matka

- porucha exekutivních funkcí (plánování)
- vizuálně-prostorový deficit
- poruchy nálady, poruchy chování

### plod

- vysoké hladiny Phe poškozují plod
- mentální retardace, mikrocefalie, srdeční vady
- plod je postižen bez ohledu na svůj genotyp





# Galaktosémie I.

- AR onemocnění dědičné onemocnění
- incidence: 1:35 000–50 000
- mutace **genu GALT** (krátké raménko 9. chromozomu)
- popsáno více než 230 mutací (nukleotidové substituce)
- deficit galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy  
(metabolizuje galaktóza-1-fosfát na UDP-galaktózu)
- patologické hromadění galaktóza-1-fosfát v játrech, ledvinách, mozku, střevu a v oční čočce  
alternativní cestou se metabolizuje na **galaktitol** → působí toxicky na hepatocyty, neurony, tubulární buňky ledvin atd.



## Galaktosémie II.

- **příznaky:** po zařazení mateřského mléka do stravy – zvracení, ikterus, sepse, katarakta, zvýšení JT, jaterní selhání, porucha koagulace, letargie, křeče
- **terapie:** při podezření – ihned vyloučit laktózu ze stravy
- při potvrzení diagnózy – celoživotní bezlaktózová strava
- **prognóza:** nemusí být příznivá ani u včas rozpoznaných,  
→ dítě bylo galaktóze vystaveno již intrauterinně  
(galaktóza prochází placentou)
- poruchy řeči, kognitivní poruchy, IQ kolem 85
- u dívek hypergonadotropní hypogonadismus



# Další onemocnění dědičných poruch metabolismu I.

- poruchy metabolismu S, T, B
- **novorozenecký screening** – 18 onemocnění (1.6.2016)
- aktivní celostátní vyhledávání chorob
- odběr 48–72 hodin po narození
- stanovení koncentrace určitých látek ze suché kapky krve
- nemocné dítě cca 1:1150 narozených
- [www.novorozeneckyscreening.cz](http://www.novorozeneckyscreening.cz)



<i>Kongenitální hypothyreóza (CH)</i>	<i>vrozená snížená činnost štítné žlázy</i>
<i>Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)</i>	<i>vrozená nedostatečná činnost ciduri kůry nadledvin</i>
<i>Cystická fibróza (CF)</i>	<i>vrozená porucha složení potu, plicního hlenu a trávicích šťáv</i>
<i>Fenylketonurie a hyperfenylalaninémie (PKU a HPA)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny aminokyseliny fenylalaninu</i>
<i>Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny větvených aminokyselin (izo-) ciduri a valinu</i>
<i>Glutarová ciduria typu I (GA I)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny aminokyseliny cidur a tryptofanu</i>
<i>Izovalerová acidurie (IVA)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny aminokyseliny leucinu</i>
<i>Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny mastných kyselin</i>
<i>Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny mastných kyselin</i>
<i>-Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny mastných kyselin</i>
<i>Deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny mastných kyselin</i>
<i>Deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny mastných kyselin</i>
<i>Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny mastných kyselin</i>
<i>Citrulinémie I. typu (ASS I)</i>	<i>porucha cyklu močoviny</i>
<i>Argininémie (ARG 1)</i>	<i>porucha cyklu močoviny</i>
<i>Deficit biotinidázy (BTD)</i>	<i>porucha látkové přeměny vitamínu biotinu</i>
<i>Homocystinurie z deficitu cystathionin β-syntázy (CBS)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny aminokyseliny methioninu</i>
<i>Remethylační forma homocystinurie z deficitu methyltetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)</i>	<i>vrozená porucha látkové přeměny aminokyseliny methioninu</i>

# WILSON'S DISEASE



# Wilsonova choroba I.

- AR dědičné metabolické onemocnění

## **prevalence:**

- homozygoti (AA) 1:25 000–30 000
- heterozygoti (Aa) 1:90
- mutace genu ATP7B na 13. chromosomu
- gen kóduje ATPázu transportující měď
- porucha exkrece mědi do žluče a inkorporace mědi do apoceruloplasminu v hepatocytech
- abnormální hromadění mědi v játrech → poškození jaterních buněk mozku → poruchy funkce CNS



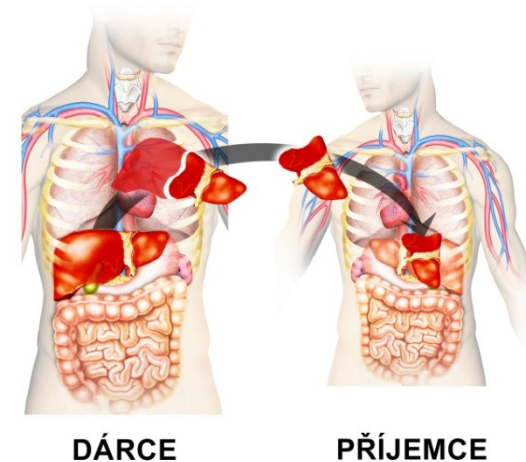
## Wilsonova choroba II.

- **klinicky:** tremor, zhoršení ve škole, rukopis, psychické změny, anémie, jaterní fibróza → cirhóza
- u 5 % postižených se onemocnění projeví jako fulminantní jaterní selhání
- snížená sérová hladina ceruloplazminu
- zvýšené vylučování mědi močí
- zvýšený obsah mědi v játrech



## Wilsonova choroba III.

- celoživotní léčba
- omezení potravin bohatých na měď (čokoláda, kakao, mořské ryby, vnitřnosti, švestky)
- podávání léků chelatujících měď (Penicilamin 1000 mg/den)
- Zn – snižuje resorpci mědi ve střevě
- transplantace jater

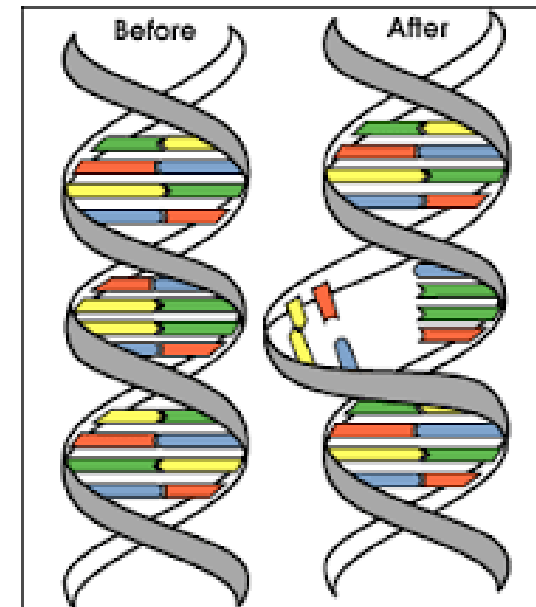




Cancer

# Monogenně podmíněná nádorová onemocnění I.

- cca 5 % z celkového počtu novotvarů
- nevhodné vyjádření jednoho genu
- malý vliv vnějšího prostředí
- zpravidla – geny pro proteiny řídící buněčný cyklus



## Monogenně podmíněná nádorová onemocnění II.

- familiární výskyt
- mutace postihuje všechny buňky organismu již od vzniku zygoty (tzv. zárodečná mutace)
- jedinec vstupuje do života se znevýhodněnou pozicí každé buňce těla
- vysoká pravděpodobnost rozvoje onemocnění (až 80–90 %)
- vývoj nemoci již v mladém věku
- prevence obtížná
- zásady správné výživy mohou oddálit nástup onemocnění



## Monogenně podmíněná nádorová onemocnění III.

- HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer, též Lynchův syndrom) – AD dědičnost
- FAP (familiární adenomatózní polypóza)
- hereditární nádor prsu a ovaria
- MEN (mnohotná endokrinní neoplazie) současný výskyt tumorů několika endokrinních žláz
- Liův-Fraumeniho syndrom - mutace tumor-supresorového genu p53

# LACTOSE INTOLERANCE:



# Laktózová intolerance I.

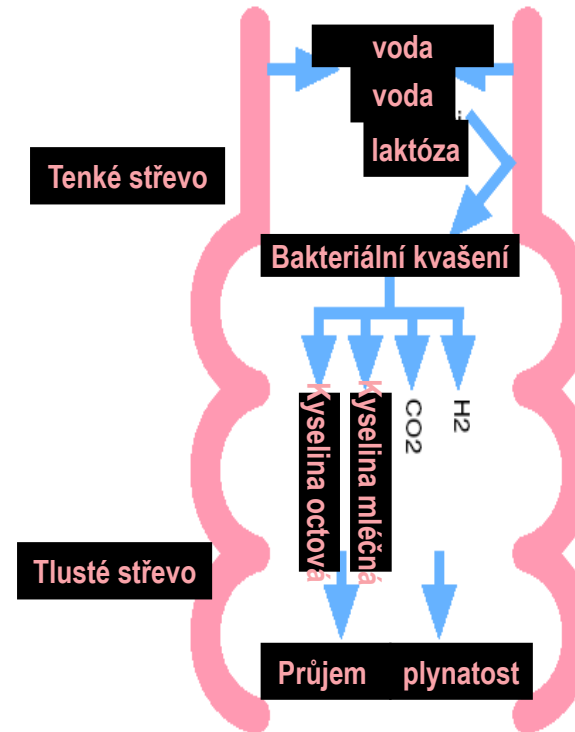
- snížená aktivita laktázy → potíže se štěpením laktózy
- novorozenecký a kojenecký věk – vysoká aktivita laktázy
- přechod na smíšenou stravu – pokles až ztráta laktázové aktivity → geneticky determinováno (ne monogenně)





# Laktózová intolerance II.

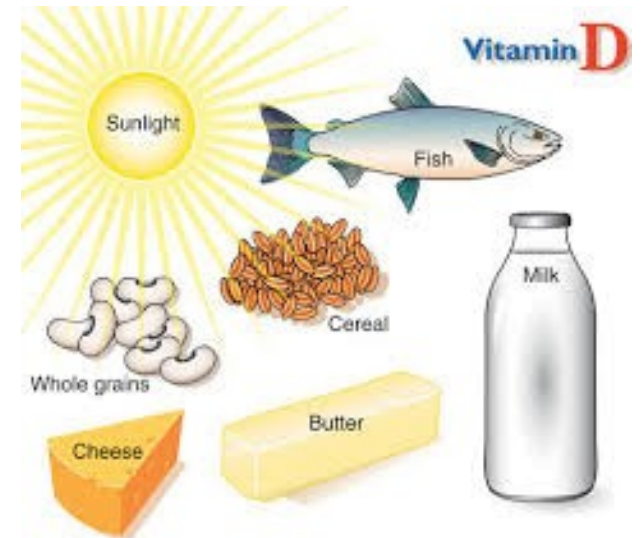
- snížení aktivity laktázy – laktázová insuficience  
→ homozygotní jedinci s CC genotypem v promotorové oblasti laktázového genu – tolerance laktózy
- vymizení aktivity laktázy – laktózová intolerance  
→ bolesti břicha, nadýmání, průjem



# Laktózová intolerance III.

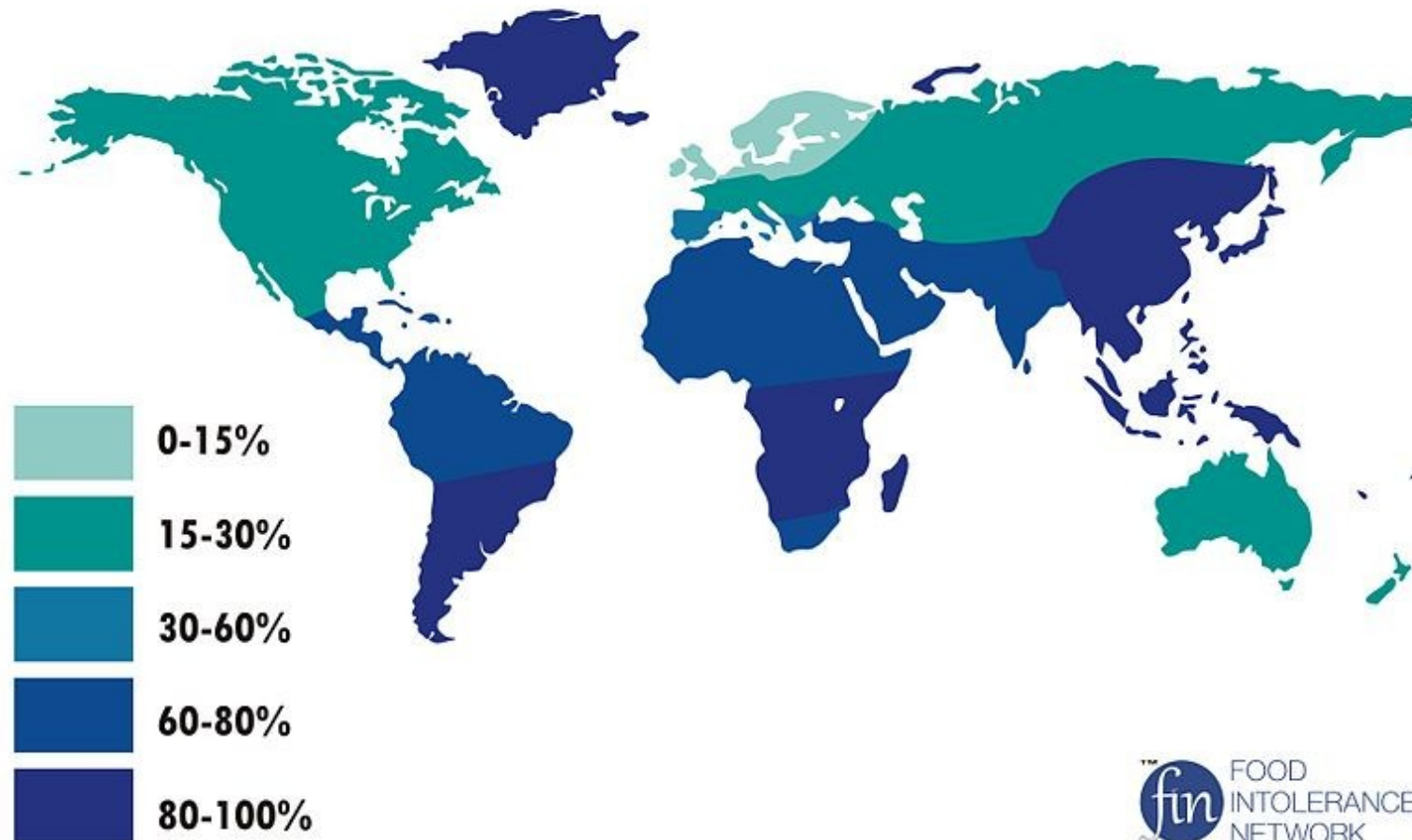
## Historicky

- mléko z domestikovaných krav je cenným nutričním zdrojem po více než 8000 let, zvláště ve společnostech, jež byla schopna laktózu trávit – evoluční výhoda
- populace severní-střední Evropy byla v neolitu vysoce závislá na mléce a tak vznikl silný selekční tlak na laktázovou perzistenci
- **Vztah laktózové intolerance k vitaminu D**  
severní zeměpisná šířka – zdroj mléko, mléčné výrobky  
jižní zeměpisná šířka – zdroj sluneční záření (UVB)



# Laktózová intolerance IV.

Worldwide prevalence of lactose intolerance in recent populations  
(schematic)





**DĚKUJI ZA POZORNOST**