

Molekulární podstata geneticky podmíněných onemocnění

- **seminář**

Kateřina Cetkovská



Geny a onemocnění

- **Genetická**
 - **Dědičná**
 - **Vrozená**
- # nemoc

- Jsou všechny dědičné nemoci genetické?
- Jsou všechny vrozené nemoci genetické?
- Jsou všechny vrozené nemoci dědičné?
- Jsou všechny genetické nemoci dědičné?

Geny a onemocnění

- Genetická
- Dědičná
- Vrozená

nemoc

- Jsou všechny dědičné nemoci genetické?
- Jsou všechny vrozené nemoci genetické?
- Jsou všechny vrozené nemoci dědičné?
- Jsou všechny genetické nemoci dědičné?



- „Genetická“ nemoc (geneticky podmíněná)
 - způsobená mutací (změnou) v DNA
 - Podle toho, kde a kdy mutace vznikla, může a nemusí být genetická nemoc dědičná (somatické vs. gametické mutace)
- Dědičná nemoc
 - jedinec ji může **zdědit** od rodičů a taky ji předat dál svým potomkům
 - je vždy dána mutací v DNA – je tedy vždy genetická
- Vrozená nemoc
 - jedinec se s ní už **narodí**
 - může být genetická (např. způsobená mutací v genomu embrya v důsledku působení různých mutagenů během těhotenství), ale nemusí (např. způsobená různými látkami, které narušují signální dráhy důležité během vývoje embrya)

Genetická vs. Vrozená nemoc



- Thalidomidové děti - **Thalidomid** byl lék hojně předepisovaný na přelomu 50. a 60. let ke zmírnění těhotenských nevolností
 - Vedlejším efektem bylo **narušení vývoje končetin plodu** (vrozená vada)
-
- Thalidomid **blokuje angiogenezi** (tvorbu nových cév) a **narušuje signální dráhy** proteinů *Shh* (Sonic hedgehog) a *FGF* (fibroblast growth factor) - důležité při vývoji končetin
 - není to tedy mutagen – neovlivňuje DNA, ale interaguje s proteiny různých signálních drah důležitých při vývoji
 - Thalidomid se ukázal jako účinný při léčbě některých nádorových onemocnění (např. mnohočetný myelom) nebo lepry

Genetická vs. Dědičná nemoc

- Genetická (geneticky podmíněná) nemoc nemusí být dědičná ...ale většina dědičná je – proč?
- Protože pokud mutace vznikne až za života jedince náhodně v jedné buňce, obvykle to neovlivní zbytek organismu (tzn. nemoc se neprojeví)



Záleží, v jaké fázi vývoje mutace vznikla



Záleží, jaký gen tato mutace zasáhla

- **SOMATICKE MUTACE** - Mutace vzniklé **nově během života (nebo ještě před narozením) jedince** (chyby v replikaci, kontakt s chemickými mutageny, záření, ...) – nejsou dědičné



Heterochromie

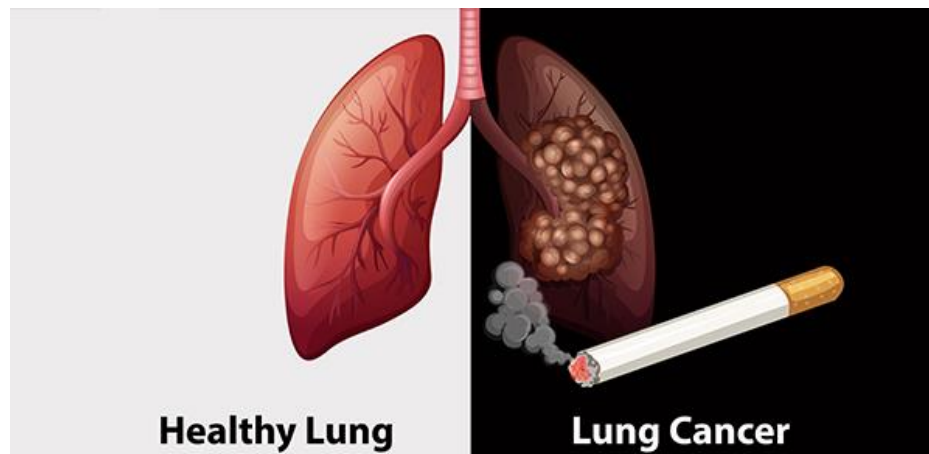


Ztráta vlasů v důsledku radiace

- **GAMETICKÉ MUTACE** - Mutace **zděděné** od rodičů (přítomné už v gametě) např. albinismus, achondroplazie, ... - **jsou dědičné**

Genetická vs. Dědičná nemoc

- Rakovina je genetická nemoc - vzniká obvykle v průběhu života **nahromaděním několika mutací v jedné buňce těla** (somatické mutace) – a tedy nemusí být dědičná
- V genotypu už ale můžeme mít nějakou mutaci související se vznikem rakoviny - máme pak vyšší pravděpodobnost, že během života rakovinu dostaneme (a tuto mutaci pak můžeme předat svým potomkům) – predispozice k rakovině, hereditární rakovinné syndromy

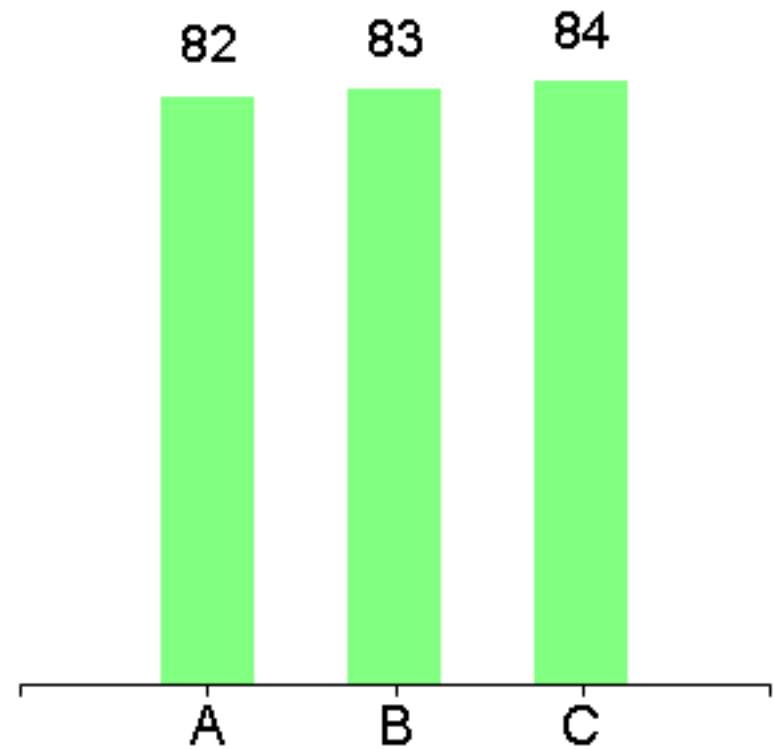


Co může být příčinou symptomů
geneticky podmíněných onemocnění?

- A. Zvýšené množství určitého
proteinu/proteinů
- B. Snížené množství určitého
proteinu/proteinů
- C. Ztráta funkce určitého
proteinu/proteinů

Co může být příčinou symptomů geneticky podmíněných onemocnění?

- ✓ A. Zvýšené množství určitého proteinu/proteinů
- ✓ B. Snížené množství určitého proteinu/proteinů
- ✓ C. Ztráta funkce určitého proteinu/proteinů



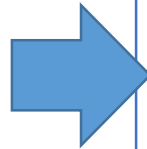
- **Downův syndrom** - nadbytek několika stovek typů proteinů v důsledku trizomie
- **Rakovina** - zvýšené množství proteinů stimulujících **mitogenní signalizaci** (např. růstových faktorů nebo jejich receptorů, transkripčních faktorů,... - onkogeny)



✓ A. Zvýšené množství určitého proteinu/proteinů

✓ B. Snížené množství určitého proteinu/proteinů

✓ C. Ztráta funkce určitého proteinu/proteinů



- **Turnerův syndrom** - snížené množství několika stovek typů proteinů v důsledku monozomie
- **Cri du chat** (syndrom kočičího křiku) – snížené množství několika stovek typů proteinů v důsledku rozsáhlé delecce



- **Cystická fibróza** - ztráta funkce iontového kanálu CFTR
- **Fenylketonurie** - ztráta funkce enzymu fenylalanin hydroxylázy
- **Rakovina** - ztráta funkce proteinů zabraňujících buněčnému dělení, proteinů aktivujících buněčnou smrt, proteinů aktivujících opravy DNA,... - nádorové supresory

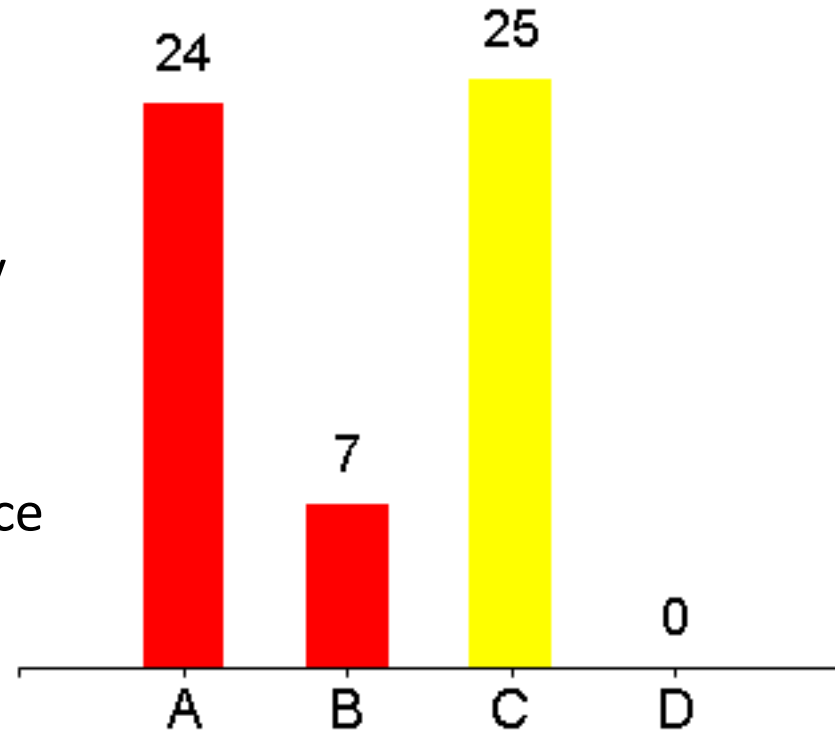
Co platí o geneticky podmíněných onemocněních?

- A. Většina geneticky podmíněných nemocí je monogenní a průběh těchto nemocí je tedy daný pouze mutací jednoho genu
- B. Průběh a závažnost genetických onemocnění obvykle nejsou ovlivněny prostředím a životním stylem
- C. Genetická onemocnění se dědí podle Mendelových zákonů (úplná dominance a recesivita)
- D. Všechna dědičná onemocnění se vyskytují se stejnou pravděpodobností u žen i u mužů

Co platí o geneticky podmíněných onemocněních?

00:00

- A. Většina geneticky podmíněných nemocí je monogenní a průběh těchto nemocí je tedy daný pouze mutací jednoho genu
- B. Průběh a závažnost genetických onemocnění obvykle nejsou ovlivněny prostředím a životním stylem
- C. Genetická onemocnění se dědí podle Mendelových zákonů (úplná dominance a recesivita)
- D. Všechna dědičná onemocnění se vyskytují se stejnou pravděpodobností u žen i u mužů



Not Voted:55
(55,0%)

Geny a onemocnění

Mendelovy poznatky o dědičnosti:

- Děděné znaky jsou dány jedním genem a jsou buď recesivní, nebo dominantní
...toto platí pouze u malého množství děděných znaků (a nemocí)

		pollen ♂	
		B	b
pistil ♀	B	BB	Bb
	b	Bb	bb

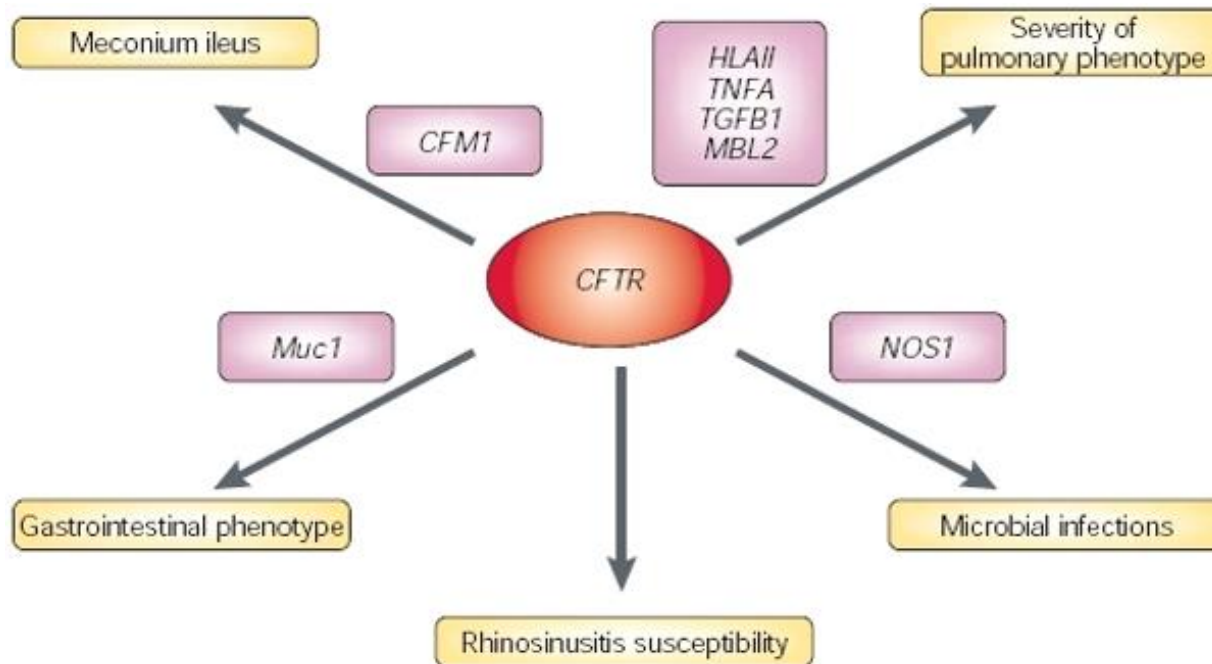
- Monogenní nemoci (způsobené mutací jednoho genu - „gen velkého účinku“) se dědí podle Mendelova principu dědičnosti (jako např. cystická fibróza nebo achondroplazie) - ale AA = Aa pro dominantní nemoci neplatí
- Jenže téměř žádný znak (nebo onemocnění) není striktně monogenní – vždy hraje roli genetické pozadí, tedy mnoho dalších genů. To platí hlavně pro průběh nemocí.

(Zjednodušeně by se dalo říct, že v podstatě všechny patologie u člověka jsou vlastně „genetické“ – průběh jakékoli patologie i např. infekční nemoci záleží na genetickém pozadí jedince)

Komplexnost genetických nemocí

Mendel a jak to bylo dál:

- vývoj náhledu na dědičnost lidských genetických onemocnění



- Mutace v genu *CFTR* téměř vždy vedou k cystické fibróze. Ovšem vlivem dalších **genetických faktorů** nemůžeme pouze na základě typu mutace v *CFTR* genu předpovědět fenotypový projev nemoci a závažnost symptomů
- Takže i když je cystická fibróza považována za klasické onemocnění s Mendelovskou recesivní dědičností, **fenotyp každého pacienta je ovlivněn různými alelami mnoha jiných genů**

- Co znamená **multifaktoriální dědičnost**?

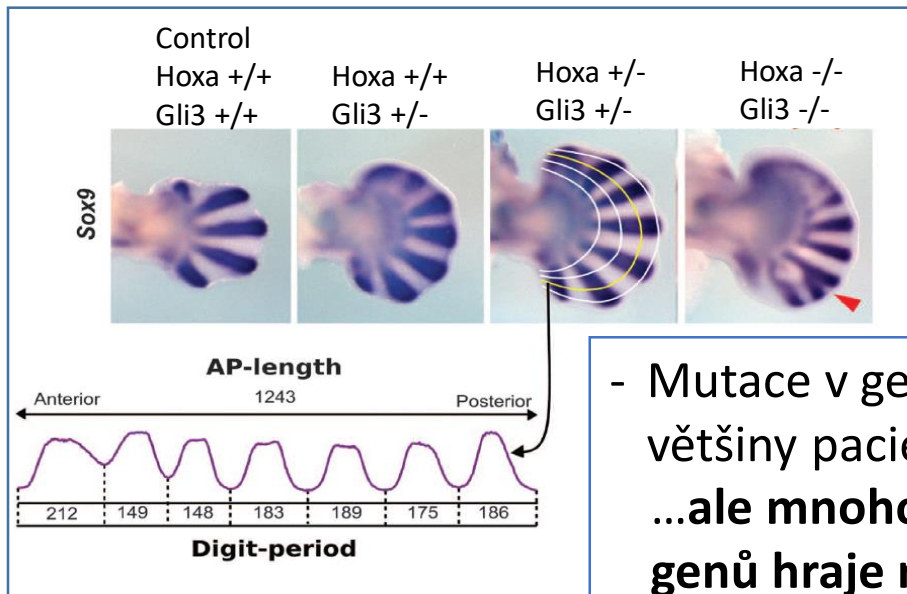
- Různé varianty mnoha genů...
 - Prostředí a životní styl...
- } mají vliv na konkrétní
fenotypový projev
onemocnění

- Další geny ovlivňující fenotypový projev daného znaku (nemoci) = **Genetické pozadí**
- **Genetické pozadí ovlivňuje nejen průběh onemocnění, ale i odpověď na léčbu**

Stejná mutace, ale různé projevy?

Jedna z nejčastějších dědičných malformací končetin je **polydaktylie** (přítomnost více prstů na ruce/nohou). Typ dědičnosti se jeví jako autozomálně **dominantní** – mutace v genu *Gli3*

- Různé fenotypy pacientů s mutací související s polydaktylií:

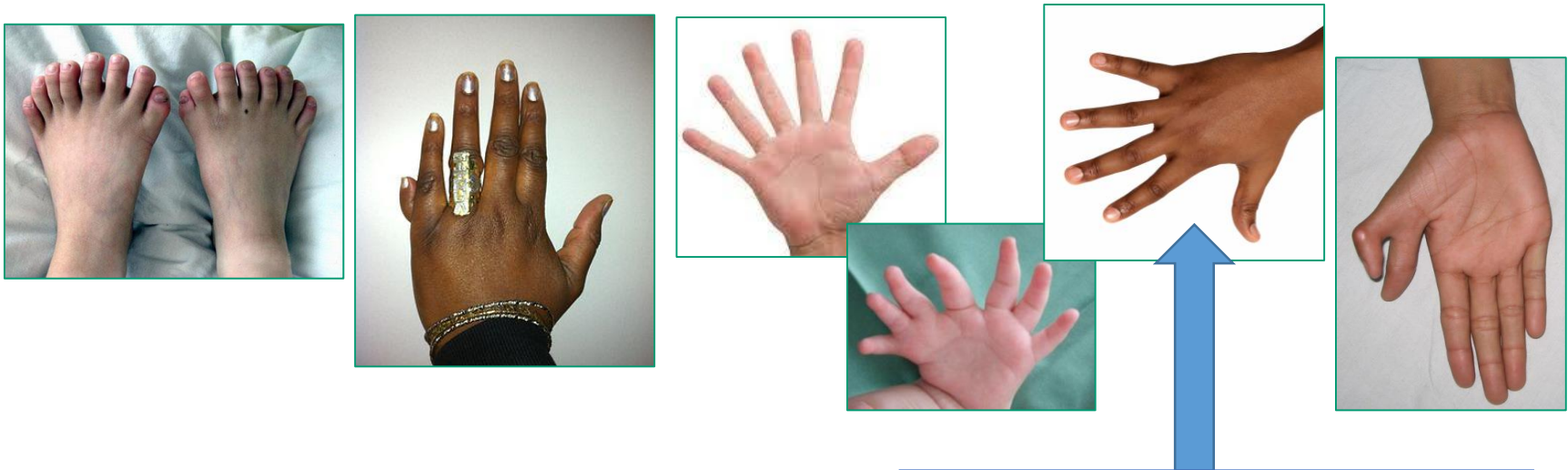


- Mutace v genu *Gli3* u většiny pacientů ...ale mnoho dalších genů hraje roli

To vysvětluje, proč pacienti s polydaktylií mají různé fenotypy (*nemoc se projevuje různě*)

→ Variabilní expresivita

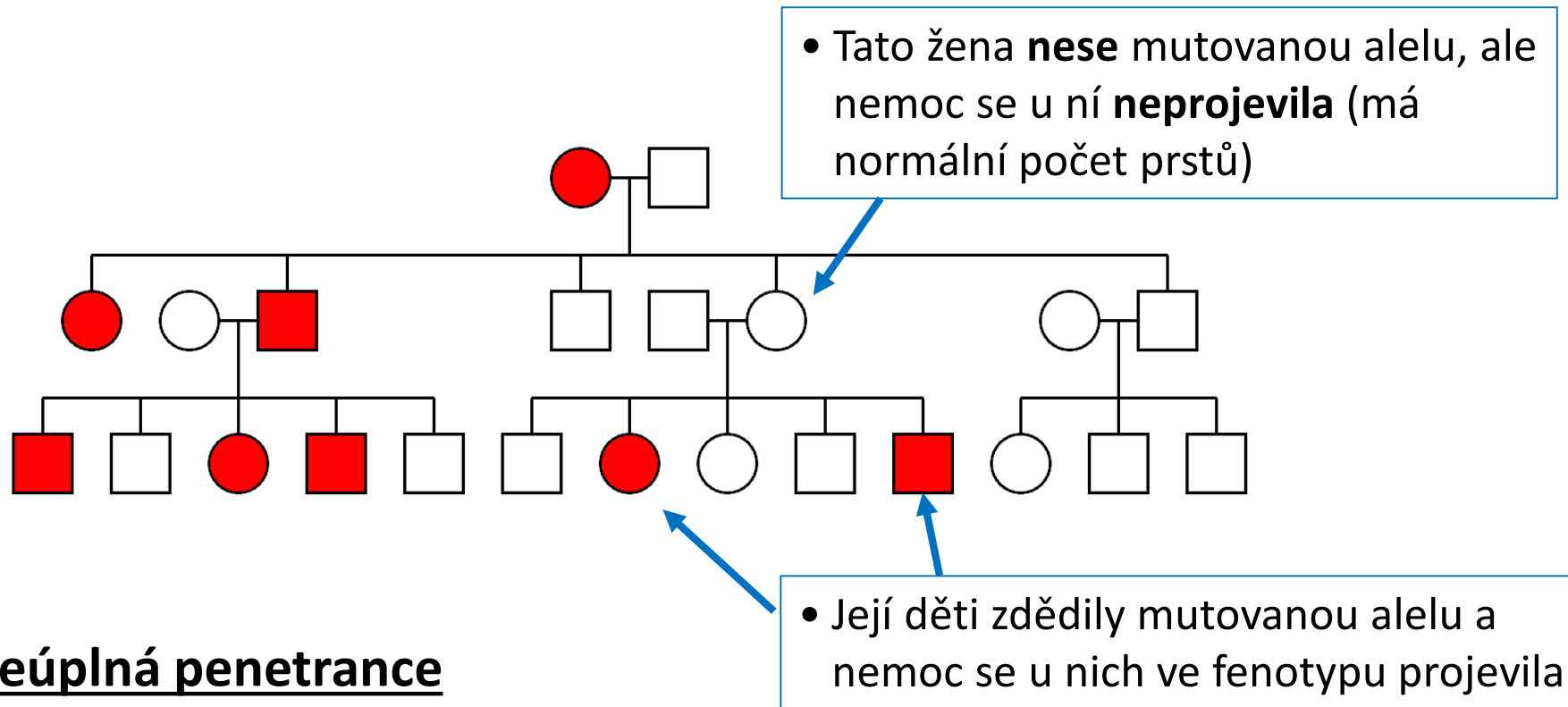
Variabilní expresivita



- Tento člověk má mutaci v genu *Gli3*, ale polydaktylie se u něho neprojevila

- U různých pacientů můžeme pozorovat celou škálu symptomů v důsledku působení dalších proteinů, které celý proces ovlivňují
- Například na vývoji prstů se podílí více různých signálních drah a v nich zapojených proteinů, a pacienti s různou expresivitou této nemoci mají různé alely těchto genů

Příklad rodokmene rodiny, kde se vyskytuje polydaktylie:



Neúplná penetrance

- Mám mutaci, ale můžu a nemusím mít nemoc
- I v přítomnosti mutované alely jsou projevy nemoci úplně potlačeny jinými alelami dalších genů, které celý proces ovlivňují

Projevy nemocí s variabilní expresivitou a neúplnou penetrancí mohou být tedy od různě závažných až po žádné

Které nemoci typicky vykazují variabilní expresivitu a neúplnou penetranci?

A. Srpkovitá anémie

B. Diabetes I. typu

C. Rozštěp patra

D. Achondroplazie

E. Hereditární nádorová onemocnění (dědičná forma rakoviny a rakovinných syndromů v určité rodině)

Které nemoci typicky vykazují variabilní expresivitu a neúplnou penetranci?

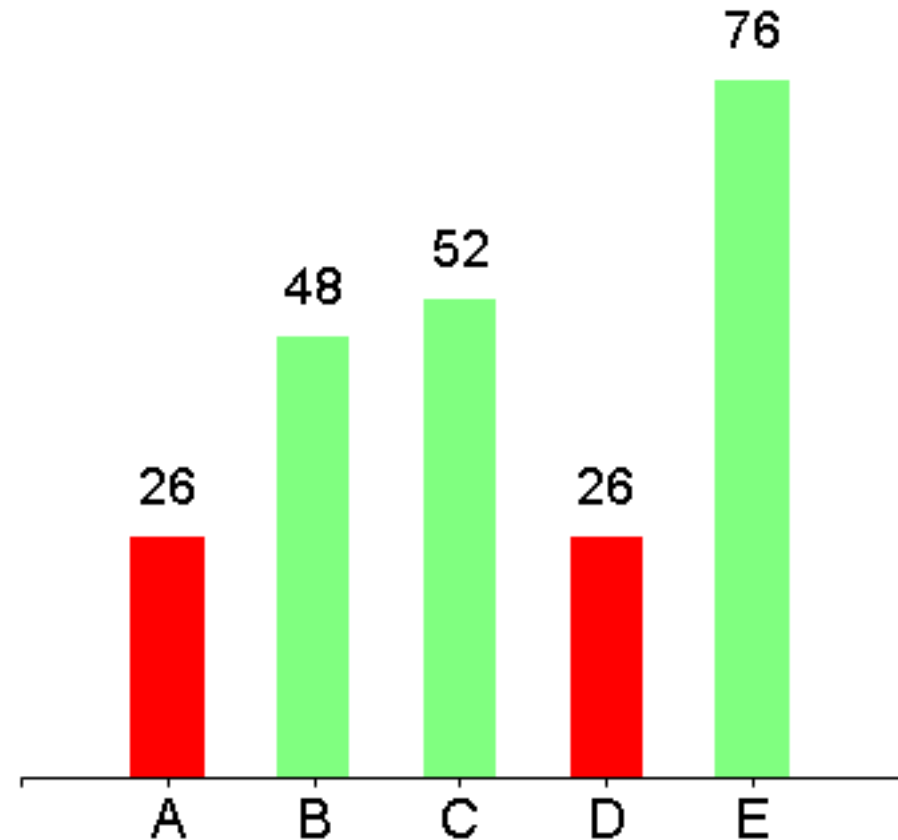
A. Srpkovitá anémie

✓ B. Diabetes I. typu

✓ C. Rozštěp patra

D. Achondroplazie

✓ E. Hereditární nádorová onemocnění (dědičná forma rakoviny a rakovinných syndromů v určité rodině)



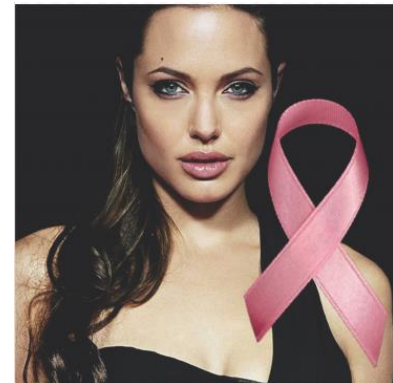
Not Voted:20
(20,0%)

Hereditární nádorová onemocnění

- můžu zdědit mutaci, která mě predisponuje k určitému typu nádoru (například mutace v genu BRCA1, BRCA2 nebo p53)
- ale na to aby se nádor skutečně vyvinul, ještě potřebuju **další mutace** v genech, které řídí buněčné dělení a buněčnou smrt

➔ můžu a nemusím dané nádorové onemocnění vyvinout
= NEÚPLNÁ PENETRANCE

➔ pokud se nádorové onemocnění vyvine, může se projevovat u různých jedinců **s různou intenzitou, v různém věku nebo jiným typem nádoru** (například u mutací genu BRCA nádory prsu nebo vaječníků)
= VARIABILNÍ EXPRESIVITA



Klinický případ 1

- Žena, 50 let, hospitalizována s nezastavitelným krvácením po povrchovém říznutí kuchyňským nožem
- V anamnéze žádné předchozí krvácivé epizody

Klinický případ 1

- Žena, 50 let, hospitalizována s nezastavitelným krvácením po povrchovém říznutí kuchyňským nožem
- V anamnéze žádné předchozí krvácivé epizody
- Před měsícem začala užívat standardní dávku **warfarinu** (lék předepisovaný pro dlouhodobou **antikoagulační terapii** jako prevence tromboembolie při různých onemocněních)
- **Genetické pozadí může velmi silně ovlivnit odpověď na léčbu warfarinem – minimálně dva různé geny ovlivňují metabolismus warfarinu (*CYP2C9* a *VKOR*)**
- Existuje několik různých jendonukleotidových polymorfismů (**single nucleotide polymorphisms, SNP**) v těchto genech u různých pacientů
- Konkrétní alelická varianta genů *CYP2C9* a *VKOR* u této ženy přispěla k nadměrné citlivosti na léčbu warfarinem – nadměrné zředění krve

➔ Individuální odpověď na léčbu je velmi variabilní – předepsané dávky mohou kolísat v rozmezí 1–40 mg a více na den

➤ Farmakogenetika

Klinický případ 2

- Dvě sestry (věk 3 měsíce a 4 roky)
- Mladší dívka narozena s unilaterálním kompletním rozštěpem rtu a patra, byla u ní zjištěna mutace v genu *PVLR1*, související s rozštěpem patra
- Stejná mutace byla potvrzena i u starší sestry



Klinický případ 2

- Dvě sestry (věk 3 měsíce a 4 roky)
- Mladší dívka narozena s unilaterálním kompletním rozštěpem rtu a patra, byla u ní zjištěna mutace v genu *PVLR1*, související s rozštěpem patra



- Stejná mutace byla potvrzena i u starší sestry
- Mladší dívka má navíc mutaci v genu *MSX-1*
- Z anamnézy vyplynulo, že matka při druhém těhotenství měla velmi nevyváženou stravu chudou na kyselinu listovou a konzumovala ve větší míře alkohol

Klinický případ 2

Rozštěp rtu a patra

Multifaktoriální etiologie, **genetické** faktory a faktory **prostředí**

- Rizikové faktory prostředí zahrnují: stravu matky a přísun vitamínů, konzumaci alkoholu, kouření, užívání ulkidňujících léků
- Mnoho genů v souvislosti s rozštěpy je zkoumáno, nejméně 7 již bylo jednoznačně spojeno s rozštěpem rtu a patra

