

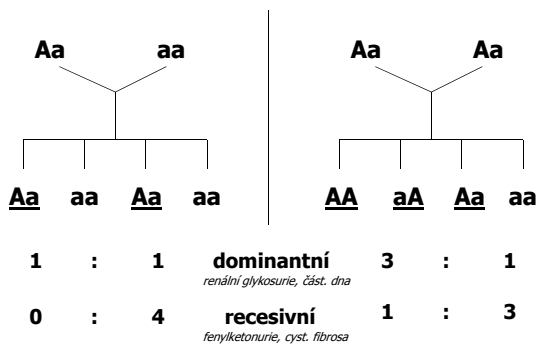
Vrozené (metabolické) choroby

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

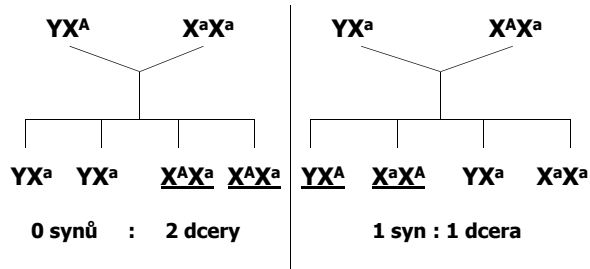
- Geneticky podmíněna nepřítomnost nebo modifikace specifických proteinů

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

Autosomální dědičnost



Gonosomální dědičnost



D: nemocný muž ⇒ zdravé syny, nemocné dcery

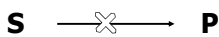
nemocná žena ⇒ 1:1 bez ohledu na pohl.

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

R: manifestace víceméně pouze u mužů hemofilie A, B

Enzymopatie

Enzym



↓

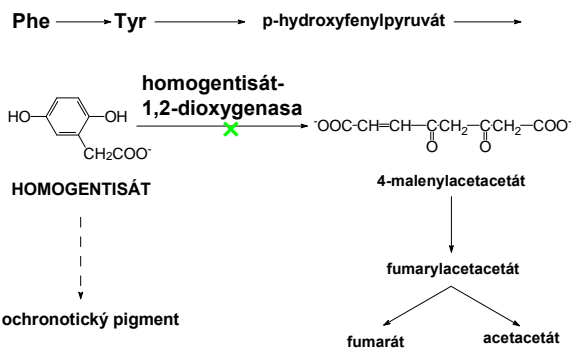
P'

Primární důsledky

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

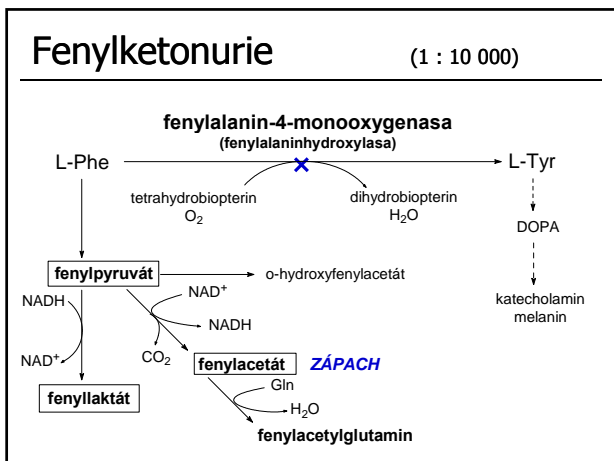
Alkaptonurie

(2-5 : 1 000 000)



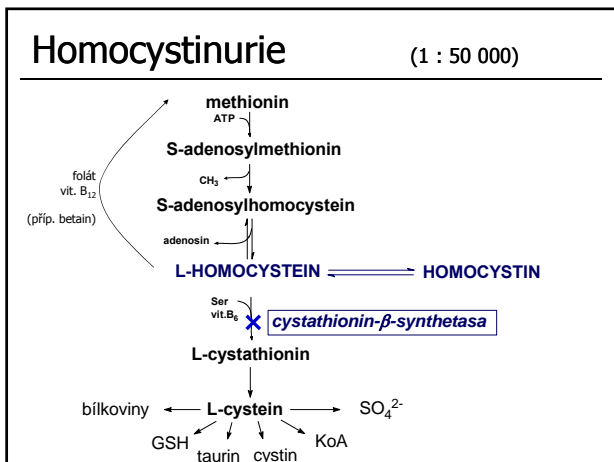
Fenylketonurie

(1 : 10 000)



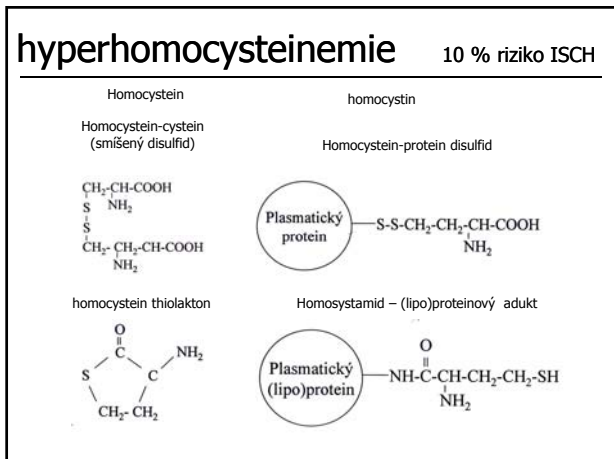
Homocystinurie

(1 : 50 000)



hyperhomocysteinemie

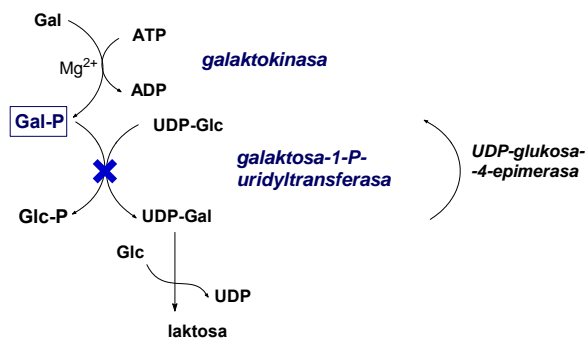
10 % riziko ISCH



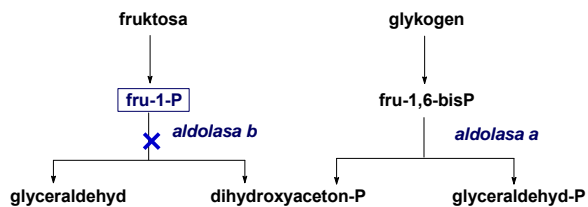
Leucinososa „choroba javorového sirupu“ (1 : 250 000)



Galaktosemie (1 : 40 000)

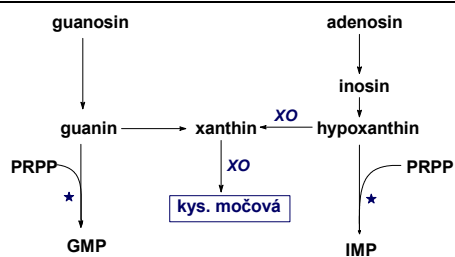


Intolerance fruktosy (1 : 200-250 000)



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

Metabolismus purinů

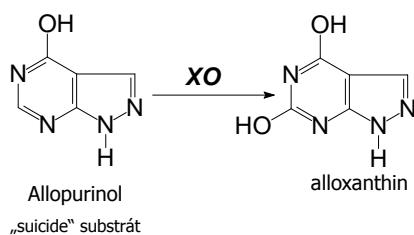


★ Resyntéza nukleotidů

hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferasa

Onemocnění

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



Hemoglobinopatie

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

Mohou být klinicky „tiché“, nebo dalekosáhlé důsledky v důsledku snížené rozpustnosti, stability či transportní kapacity pro O₂.



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

Léčba kyanatanem → ireverzibilní karbamoylderivát

HbM – nedostatek methemoglobinreduktasy

Hemoglobinopatie

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

Mohou být klinicky „tiché“, nebo dalekosáhlé důsledky v důsledku snížené rozpustnosti, stability či transportní kapacity pro O₂.

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

Následky zahrnují nedostatečnou erythropoesu, hemolysu a různý stupeň anemie.

Cystická fibrosa

(1 : 3 000)

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

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

■ Stanovení

ELFO, imunochemie, enzymová kinetika, molekulárně biologické metody

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

Léčba

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