

# Genetické příčiny lidských chorob

Genetické změny, které způsobují lidská onemocnění, jsou velmi různorodé (př. ztráta chromozomu). Dědičné choroby, které vznikají změnami chromozomů nebo mutacemi konkrétních genů jsou relativně vzácné. Tato onemocnění většinou vznikají kombinací působení zevních faktorů a vrozené genetické predispozice.

## Rozdělení genetických příčin lidských chorob

### 1. Choroby způsobené poruchami chromozomů - cytogenetické poruchy

#### A) Numerické aberace chromozomů = chromozomální aneuploidie

Mezi numerické aberace chromozomů patří trizomie (přítomnost nadbytečného chromozomu) nebo monozomie (chybění chromozomu). Většinou tyto poruchy vznikají v důsledku *nondisjunkce* během *meiózy*.

Monozomie jsou neslučitelné se životem (kromě monozomie X chromozomu u Turnerova syndromu). U **Turnerova syndromu** (45, X) je chybějící chromozom paternálního původu. Incidence tohoto syndromu je 1:2500. Většina případů končí potratem. Mezi hlavní projevy Turnerova syndromu u plodu patří generalizovaný hydrops a časté lymfedémy v oblasti krku. U dívek s Turnerovým syndromem pozorujeme tyto projevy: nízký vzrůst, kožní řasa na krku (*pterygium coli*), ovariální dysgeneze (amenorea, chybění sekundární pohlavních znaků, fibrotizace ovarií), kardiovaskulární anomálie (koarktace aorty, aneuryzmata). Terapie je v dnešní době možná. Malý vzrůst se léčí růstovým hormonem, který se podává od 3 let. Dále také substituce estrogeny a gestageny navodí menstruaci, vývoj dělohy a sekundárních pohlavních znaků. Díky asistované reprodukci můžou mít ženy potomky.



Dítě s Turnerovým syndromem

Trizomie můžou postihovat autosomy i gonosomy. Mezi trizomie řadíme tyto nejčastější syndromy:

- **Downův syndrom** (47, XX/XY, + 21) - incidence 1:700
  - tato choroba výrazně souvisí s věkem matky (od 30 let se riziko vzniku zvyšuje)
  - projevy: oční řasa (*epikantus*), nízká posazená uši, makroglosie, mentální retardace, svalová hypotonie, malformace srdce (defekt atrioventrikulárního septa), deformity rukou a nohou (příčné rýhy), vyšší riziko některých nádorů, častý rozvoj Alzheimerovy choroby
- **Edwardsův syndrom** (47, XX/XY, + 18)
  - špatná prognóza
  - většina umírá v prvních měsících života, vzácně se dožívají roku
  - z 80% jsou to děvčata
  - projevy: psychomotorická retardace, četné malformace (rozštěp rtu a patra, vrozené vývojové vady srdce a ledvin, mikrocefalie, deformace prstů)
  - charakteristicky mají ruce v pěst
- **Patauův syndrom** (47, XX/XY, + 13)
  - velmi špatná prognóza
  - většina umírá do prvního měsíce
  - projevy: hluchota, psychomotorická retardace, rozštěpy patra a rtu, polydaktylie, anomálie obratlů, vrozené vývojové vady srdce a ledvin, malformace ušních boltců a očí (splývají nebo nejsou vůbec přítomny)
- **Klienefelterův syndrom** (47, XXY)
  - narodí se chlapec, který má dva chromozomy X
  - projevy: hypogonadismus, sterilita, gynekomastie, agresivita



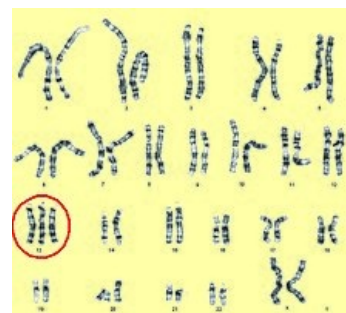
Dítě s Downovým syndromem

#### B) Strukturní aberace chromozomů

Strukturní aberace chromozomů vznikají v důsledku chromozomálního zlomu s následnou ztrátou nebo přeskupením genetického materiálu. Strukturní aberace můžou být *balancované* (bez ztráty genetického materiálu) nebo *nebalancované* (se ztrátou nebo získkem genetického materiálu). Může se také jednat o *stabilní aberace* (zůstává telomera a centromera) nebo *nestabilní* (nezůstává centromera, což vede k poruchám při dělení).

Mezi strukturní aberace patří:

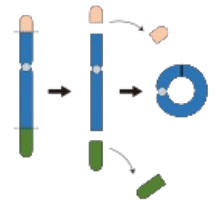
- **translokace** - přenos části jednoho chromozomu na jiný chromozom
  - *reciproké translokace* - vzájemná výměna segmentů mezi dvěma nehomologními chromozomy
    - většinou neovlivňuje fenotyp, ale může dojít k efektu pozice (nově přemístěný gen může ovlivnit regulaci jiného genu; př. t(9;22) - Filadelfský chromozom u chronické myeloidní leukémie)
  - *Robertsonova translokace* - dochází k fúzi dvou dlouhých ramének akrocentrických chromozomů;



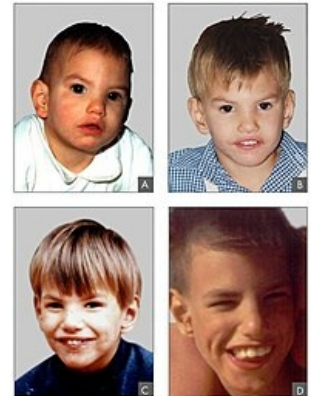
Trizomie 13. chromozomu

většinou neovlivňuje fenotyp

- **inzerce** – vložení chromozomového segmentu na kterékoliv jiné místo téhož chromozomu, vždy jsou přítomny 3 zlomy
- **inverze** – vznikají dva zlomy v chromozomu, poté se napojí ale v opačném pořadí; většinou bez změny fenotypu
- **duplikace** – zdvojení úseku chromozomu, vzniká inekválním crossing overem (na jednom chromozomu je duplikace, na druhém delece)
- **ring chromozom** – vzniká zlomením obou ramen chromozomu a jejich spojením; výsledkem je těžká retardace dítěte
- **delece** – ztráta části chromozomu, může být *terminální* nebo *intersticiální*
  - podle rozsahu rozdělujeme deleční a mikrodeleční syndromy
    - **Cri du chat syndrom** (Syndrom kočičího křiku)
      - projevy: mentální retardace, vrozené vývojové vady srdce, pláč jako kočičí mňoukání, hypoplazie laryngu, mikrocefalie, nízká porodní hmotnost
    - **Prader-Williho a Angelmanův syndrom**
      - vznikají vlivem genetického imprintingu
        - delece *paternálního* chromozomu vede k Prader-Williho syndromu
          - projevy: hypotonie, problémy s kojením, patologické přejídání, obezita, poruchy spánku, retardace
        - delece *maternálního* chromozomu vede k Angelmanovu syndromu
          - projevy: retardace, epilepsie, toporná chůze, spontánní záchvaty smíchu, milují vodu a zvukové předměty
      - **DiGeorgův syndrom**
        - projevy: retardace, vrozené vývojové vady srdce, absence thymu, malformace obličeje



Ring chromozom



Cri du Chat syndrom

## 2. Choroby způsobené poruchami jednoho genu

Mutace je trvalá změna sekvence DNA (může být spontánní nebo indukovaná). Některé mutace se nemusí projevit ve fenotypu, jiné mohou být letální nebo způsobovat onemocnění.

### Důsledky mutací

- *ztráta funkce produktu = loss of function*
- *zisk nové aktivity produktu*
- *zvýšení aktivity = gain of function*
- *redukce funkce nebo vznik abnormální funkce proteinu*

### Rozdělení mutací dle charakteru postižené buňky

- **somatické mutace** – dochází k postižení somatické buňky
  - tyto mutace nejsou přenosné na potomky (nejsou dědičné)
  - jsou důležité v patogenezi nádorů a některých vrozených malformací
- **germinální mutace** – mutace vzniká v zárodečných buňkách (gamety)
  - mutace je přenášena na potomky

### Klasifikace mutací dle změn v sekvenci DNA

- **substituce** – záměna jednoho nebo více nukleotidů za jiný
- **delece** – ztráta jednoho nebo více nukleotidů v sekvenci
- **inzerce** – nové zařazení jednoho nebo více nukleotidů do sekvence

### Klasifikace mutací dle účinku na produkt DNA

- **synonymní mutace** – nemění sekvenci produktu
- **nesynonymní mutace** – mění sekvenci produktu
- **substituce**
  - *tiché mutace* – dochází k zařazení kodonu, který kóduje stejnou aminokyselinu
  - *missense mutace* – dochází k zařazení kodonu, který kóduje jinou aminokyselinu
    - může i nemusí mít negativní dopad na produkt, záleží na umístění mutace
  - *nonsense mutace* – dochází k předčasnému zařazení stop-kodonu, dříve se tedy ukončí translace
- **posunové mutace** (frameshift)
  - vznikají inzercí nebo delecí jednoho či více nukleotidů
  - dochází k posunu čtecího rámce (často dochází k předčasnému zařazení stop-kodonu)
  - mutace se mohou vyskytovat i v nekódujících oblastech genu, pak se neprojevují v fenotypu
- **sestřihové mutace** – mutace postihují signální sekvenci GT na 5'konci intronu nebo AG na 3'konci
- **dynamická mutace** – expanze nestabilních trinukleotidových repetit
  - bodové mutace se dědí z generace na generaci
  - po překročení určité hranice počtu repetit vzniká premutace
  - po další expanzi nakonec nastává plná mutace, která se ve výsledku projeví jako onemocnění

- příkladem je Huntingtonova choroba, která je způsobena expanzí trinukleotidu CAG (pro glutamin) v kódující oblasti pro huntingtin, následně dochází ke vzniku dlouhého polyglutaminového úseku proteinu s toxickými vlastnostmi

### 3. Další patogenní změny genů (bez mutace)

#### A) Patogenní amplifikace genu

- dochází k zmnožení počtu kopií některého genu
- zmnožené kopie můžeme v mikroskopu pozorovat jako homogenně se barvící oblasti (HSR) nebo jako velké množství fragmentů
- amplifikované kopie onkogenů však mutované nejsou, tvoří se normální protein, ale v nadměrném množství
- příklad: amplifikace genu ERBB2 pro protein HER2 je přítomna u 20% karcinomu prsu a žaludku, což vede ke zvýšené expresi proteinu HER2 (amplifikace je negativní prognostický faktor)

#### B) Patogenní translokace genu

- u nádorových onemocnění jsou časté přestavby se zlomy uvnitř intronů genů ležících na různých chromozomech, které vedou ke vzniku fúzních genů
- fúzní geny poté produkují abnormální chimerické proteiny se zvýšenou aktivitou
- příklad: chronická myeloidní leukémie – pozorujeme *Filadelfský chromozom*, který vznikl v důsledku balancované reciproké translokace mezi chromozomy 9 a 22
  - v tomto případě je protoonkogen ABL (tyrozinkináza) přesunut na chromozom 22 do místa zlomu v genu BCR, následně vzniká fúzní gen (BCR/ABL), který produkuje chimerický protein se zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou

#### c) Epigenetické změny

- epigenetické změny se podílí na regulaci exprese genů a proteinů bez toho, že by došlo ke změně sekvence nebo struktury genu
- epigenetika zkoumá změny v genetické expresi, které nejsou způsobeny změnami v sekvenci DNA, ale mají dědičný charakter
- nejdůležitějším epigenetickým mechanismem je **metylace DNA**
  - metylace DNA je mechanismus, který tlumí transkripci
  - pomocí enzymu *metyltransferáz* jsou metylovány nukleové báze cytosinu promotorů genů
  - hypermetylovaný promotor se stává nedostupným pro RNA polymerázu, což vede k utlumení exprese genu
  - metylace promotorů tumor supresorových genů je častým nálezem v nádorových buňkách
- další epigenetickou změnou je **modifikace histonů**
  - histony jsou bazické nukleoproteiny, které jsou součástí nukleozomů
  - podílí se na stavbě chromatinu v jádře buňky, kde vytváří reverzibilní komplexy s DNA
  - mezi základní histony patří H1, H2A, H2B, H3 a H4
  - histony podléhají různým posttranslačním modifikacím
  - *acetylace histonů* – pomocí enzymu *acetyltransferázy* se uvolňuje vazba mezi histony a DNA, vzniká tak transkripčně aktivní chromatin
  - *deacetylace histonů* – pomocí *deacetyláz* dochází k represí genové exprese
  - *fosforylace histonů*
- **RNA interference** u nekódujících molekul RNA – dochází k regulaci genové exprese
  - **mikroRNA** nekóduje proteiny, ale inhibuje translaci cílové mRNA

## Druhy dědičných chorob podle typu jejich přenosu

### Autosomálně dominantní choroby (AD)

- dominantní alela je na autozomu
- poměr pohlaví je 1:1
- manifestují se v heterozygotním stavu (přítomnost jediné mutantní alely vede k nemoci)
- nemocný má postiženého jednoho rodiče
- riziko pro potomky postiženého je 50%
- často vznikají mutace de novo (často u nemocí se 100% neplodností)
- jedná se o *vertikální přenos* onemocnění v rodině
- zdraví členové rodiny mají zdravé potomky
- AD nemoci mají pestrý fenotyp, protože je závislý na penetraci a na expresivitě
  - *penetrance* – znak se nemusí projevit ve všech případech
  - *expresivita* – jedinci se stejným genotypem nemají stejný fenotyp
- věk nástupu AD nemoci bývá pozdější (mladá dospělost)
- 50% snížení enzymatické aktivity může být ještě kompenzováno buňkou, takže AD choroby spíše postihují proteiny, které nejsou enzymaticky aktivní
- proteiny, které způsobují AD onemocnění:
  - *klíčové strukturální proteiny*
    - **Marfanův syndrom** – mutace genu pro fibrilin
    - **hereditární sférocytóza** – mutace genu pro spektrin
  - *membránové proteiny* nebo *cytoplazmatické transportní proteiny*

- **familiární hypercholesterolémie** – mutace genu pro receptor pro LDL-cholesterol

## Autosomálně recesivní choroby (AR)

- recesivní alela je na autozomu
- poměr pohlaví je 1:1
- fenotypový projev je u recesivních homozygotů (aa)
- oba rodiče jsou zdraví heterozygoti (Aa)
- riziko pro sourozence je 25%
- jedná se o *horizontální typ* dědičnosti
- výskyt je častější u příbuzenských sňatků
- onemocnění se manifestuje v dětství
- nemocný má mutované obě alely genu
- běžná je kompletní penetrance
- postižené proteiny jsou často enzymy
- choroby: **fenylketonurie, galaktosemie, cystická fibróza**, atd.



Testování novorozence na fenylketonurii

## X-vázané choroby

- onemocnění se manifestuje pouze u mužů
- ženy jsou přenašečky
- recesivní alela leží na chromozomu X
- postižený muž – jeho synové jsou zdraví, všechny dcery jsou přenašečky
- žena přenašečka – synové mají 50% riziko manifestace, dcera mají 50% riziko přenašečství
- příklady:
  - **X-vázaná svalová dystrofie** s mutací pro distrofin (Duchenneova / Beckerova myodystrofie)
  - **hemofilie A**
  - **Syndrom fragilního X** – vrozená mentální retardace dána expanzí trinukleotidů CGG

## Odkazy

### Související články

- genetika
- Downův syndrom
- Turnerův syndrom

### Použitá literatura

- ZÁMEČNÍK, Josef, et al. *Patologie I*. 1. vydání. Praha : Nakladatelství LD, s.r.o. - PRAGER PUBLISHING, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1.
- POVÝŠIL, Ctibor, Ivo ŠTEINER a Pavel DUŠEK, et al. *Speciální patologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. ISBN 978-807262-494-2.
- STRÍTESKÝ, Jan. *Patologie*. 1. vydání. 2001. ISBN 80-86297-06-3.