

Inovace předmětu

Genetika člověka GCPSB

„Propojení výuky oborů
Molekulární a buněčné biologie
a Ochrany a tvorby životního
prostředí“

Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



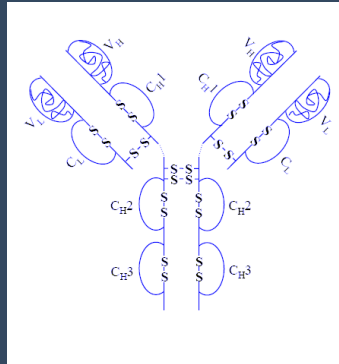
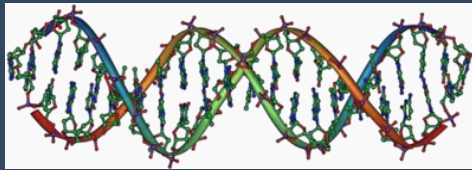
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Genetika člověka / GCPSB

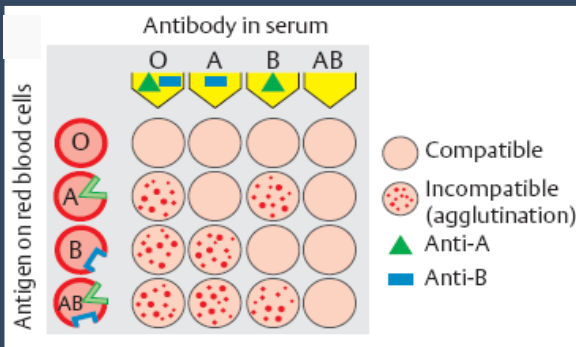
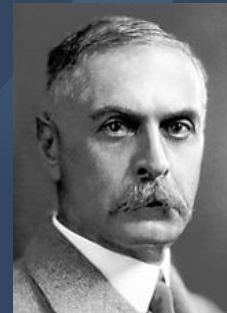
Lekce 9

- Genetika imunity
- Genetika infekčních chorob



Dědičnost na buněčného povrchu

- 1600 - první transfuze – krev jehňat
- 1800 - použití lidské krve → nepředvídatelné výsledky → zákaz transfúzí
- 1900 - K. Landsteiner – krev několika typů a jen některé kompatibilní
- 1910 - identifikace AB0 lokusů



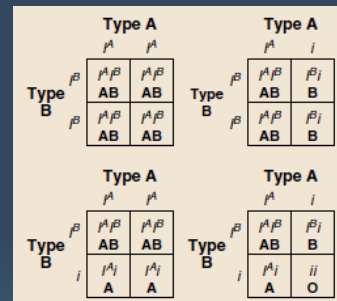
- Přítomnost anti-A a anti-B protilátek (aglutininů) a A,B antigenů (aglutinogenů)
- Typ 0 – nemá antigeny = „universální donor“
- Typ AB – nemá protilátky = „universální příjemce“

Teoretický koncept !!

Kodominance = rozdílné alely genu exprimované u heterozygota

- **AB0 skupiny** = povrchové skupiny na erythrocytech (antigeny, aglutinogeny) = proteiny zapařené do membrány se sacharidy

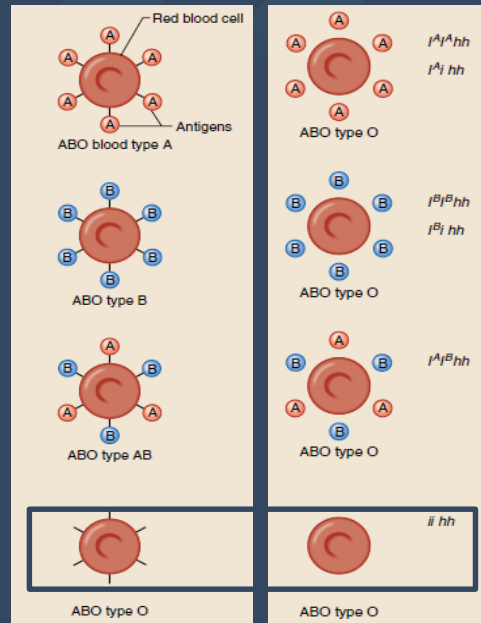
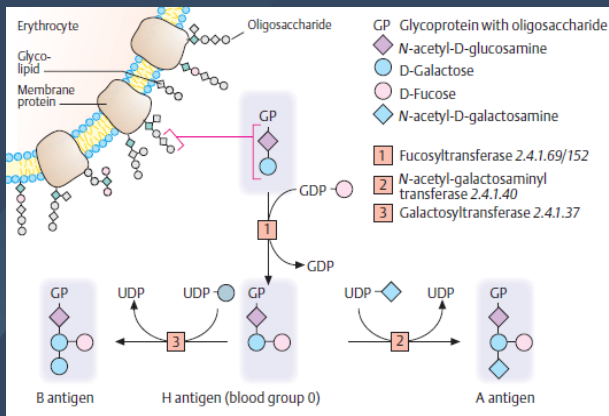
- Lidé s krevní skupinou A – alela kóduje enzym přidávající určitý sacharid
- Lidé s krevní skupinou B – alela kóduje nepatrně odlišný enzym přidávající jiný sacharid
- Lidé s krevní skupinou 0 – nepřidává se žádný další sacharid



Krevní skupiny - ABO

ABO gen - 9q34.1-9q34.2

- transferáza A, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyl-transferáza
- transferáza B, alpha 1-3-galactosyltransferáza
- transferázy A, B (2, 3) – rozdíl 4 AK v kat. doměně
- fenotyp 0 – mutace v alelách → ztráta aktivity



Epistase = jeden gen maskuje či jinak ovlivňuje expresi jiného genu

Jedinec s genotypem *hh* může být jakéhokoliv genotypu ABO.

Fenotyp 0 nemusí nutně znamenat nefunkční mutaci ABO genu !!!!

Locus	Allele	Transferase
<i>FUT1</i>	<i>H</i>	α-2-L-fucosyltransferase
	<i>h</i>	nil
<i>ABO</i>	<i>A</i>	α-3-N-acetyl-D-galactosaminyltransferase
	<i>B</i>	α-3-D galactosyltransferase
	<i>O</i>	nil



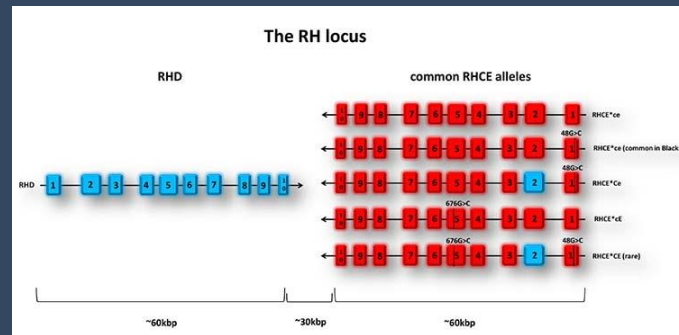
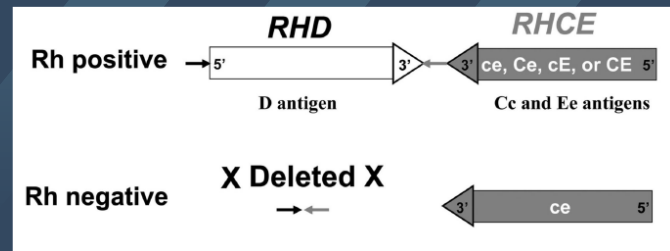
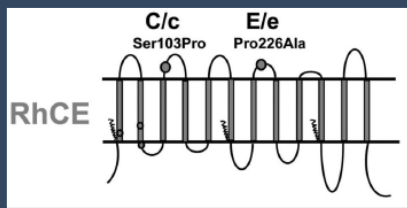
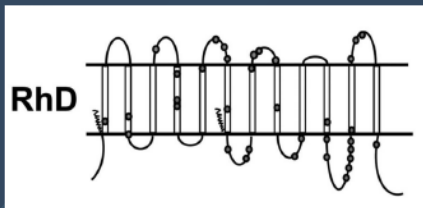
Genotyp *hh* – vzácný, výjimka Reunion Island

Krevní skupiny - Rh

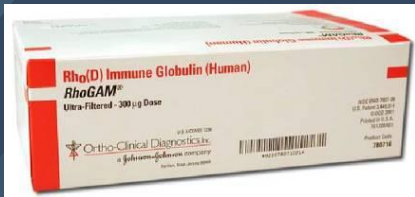
- Krevní skupiny AB0 – rozlišovány dále pomocí +/-
- Systém Rh krevních skupin - 2 nejdůležitější – antigen-positivní Ery imunizují antigen-negativní jedince

Dědičnost dána 2 geny:

- 1 kóduje protein nesoucí D antigen (**RhD**; 1p36.13-34.3)
- 2 kóduje protein nesoucí C/c nebo E/e antigeny (**RhCE**; 1p36.11)

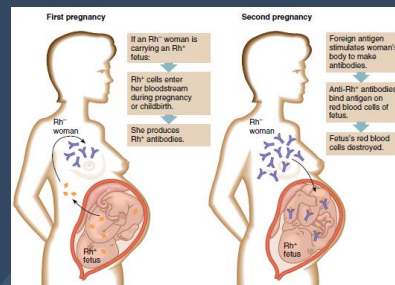


Imunogenní a nejdůležitější je antigen D (Wiener,1937) – funkce jako iontová pumpa (CD240D)



Rh+ jedinci = RhD a RhCE = D+
Rh- jedinci = pouze RhCE = D-

Anti-D Ab – vznik buď při prvním těhotenství (otec Rh+, IgG, přestup přes membránu) nebo imunizací na základě transfuze



Klíčové buňky imunitního systému

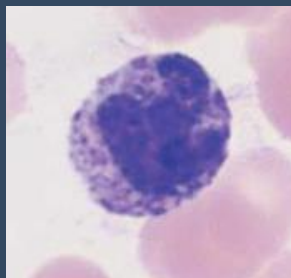
- Leukocyty = bílé krvinky – součást imunitního systému

- Segmentované jádro
- Fagocytosa
- Vrozená imunita
- Oxidativní vzplanutí
MPO, myeloperoxidasa;
NOX, NADPH oxidasa)



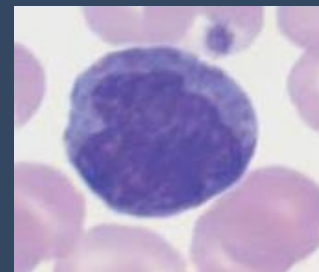
Neutrofil

- Nefagocytují
- Granula s obsahem heparinu a histaminu
- V membráně receptory pro IgE
- Uplatnění při alergických reakcích



Basofil

- Tkáňová forma = makrofágy
- Fagocytace
- Antigen-presenting cells (APC)



Monocyt

Klíčové buňky imunitního systému II.

- **Lymfocyty** - Přítomné v krvi, lymfě, lymfatických orgánech
- Dělí se na více linií - nerozlišitelné na základě morfologie
- T...thymus; B....bone, Fabriciova burza
- NK-cells – neexprimují povrchové markery jako B- a T-lymfocyty
- B- a T- jsou v G_0 , cca 6 μm v průměru
- Konečné stadium B-buněk = plasmocyt



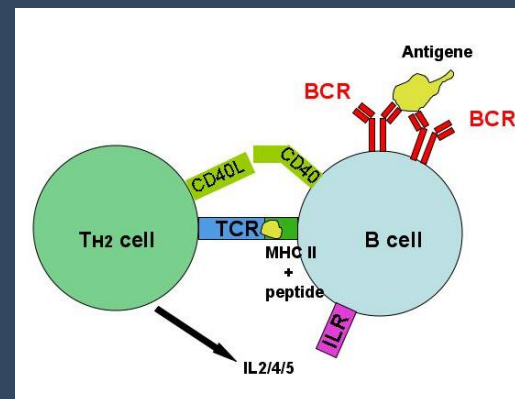
Lymfocyt

B-lymfocyty: - membránově vázané protilátky (BCR)

- Interakce protilátky s antigenem
- funkce jako APC

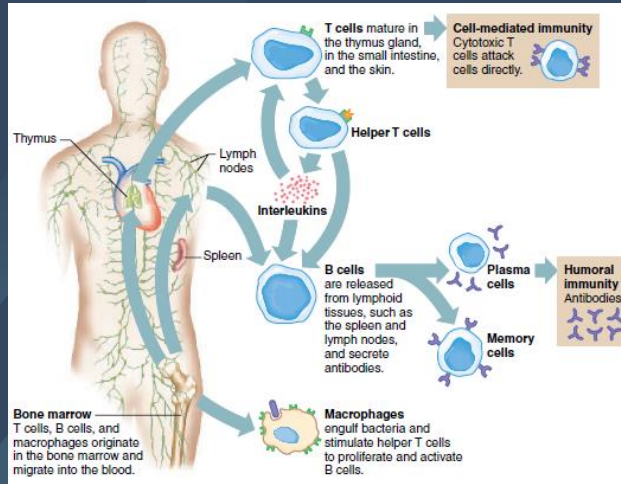
T-lymfocyty: - membránově vázané receptory (TCR) strukturně podobných imunoglobulinům – rozpozná antigen vázaný na APC

NK-buňky: - cytotoxické bez předchozí imunizace, především vůči nádorovým buňkám



Lidský imunitní systém

- Lymfatické cévy – vedou lymfu do lymfatických uzlin
- Lymfocyty + makrofágy – zachycení a degradace bakterií, buněčných zbytků



- Vrozená imunita:

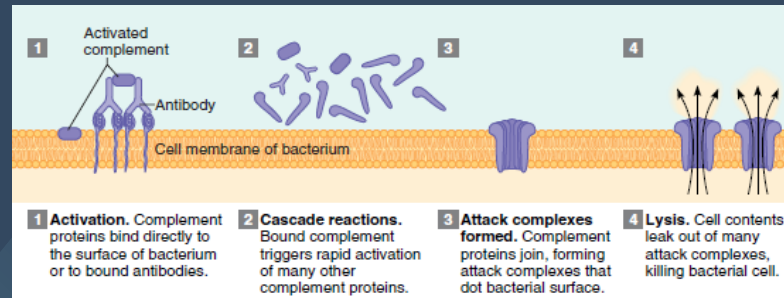
- První obranná linie – pH v žaludku, neporušení kůže
- Druhá obranná linie – fagocytující buňky, systém komplementu, cytokiny, zánět
- Třetí obranná linie = Získaná / adaptivní imunita (B / T-lymfocyty)

Vrozená imunita – připravená fungovat jakmile vypukne infekce

- zánět – vytvoří nepříznivé prostředí pro patogeny

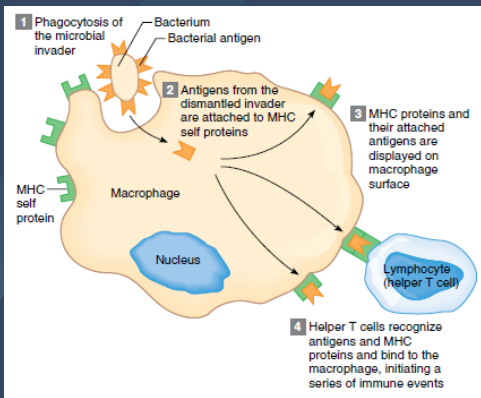
3 typy proteinů:

- systém komplementu – některé proteiny spouští lýzu bakterií
- kolektiny – poskytují ochranu proti bakteriím, plísním – vazba na ně a snazší rozpoznání makrofágy
- cytokiny - interferony – signalizace přítomnosti virů
- interleukiny – způsobují horečku

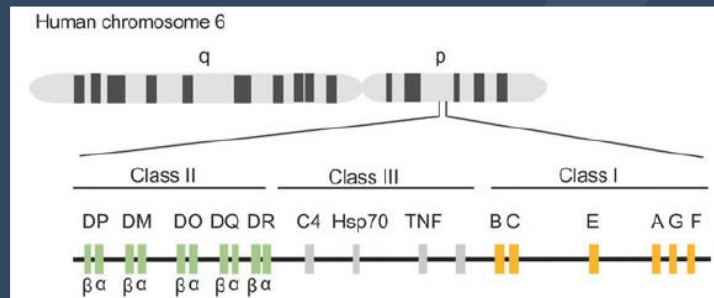


HLA - human leukocyte antigens

- Mnoho povrchových molekul kódováno geny, jež jsou součástí klastru na chromosomu 6 = MHC (dělení do 3 skupin)



- Třída I a II major histocompatibility complex (MHC) genů kóduje HLA



HLA class II genes

Classical

HLA-DR
HLA-DP
HLA-DQ

Non-classical

HLA-DO
HLA-DM

HLA class I genes

Classical

HLA-A
HLA-B
HLA-C

Non-classical

HLA-E
HLA-F
HLA-G

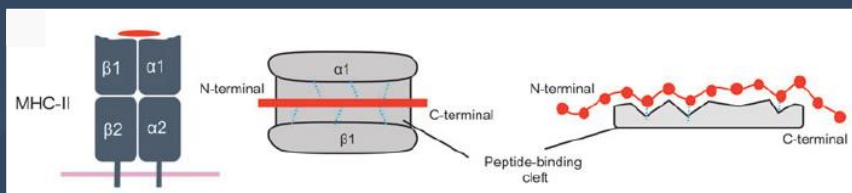
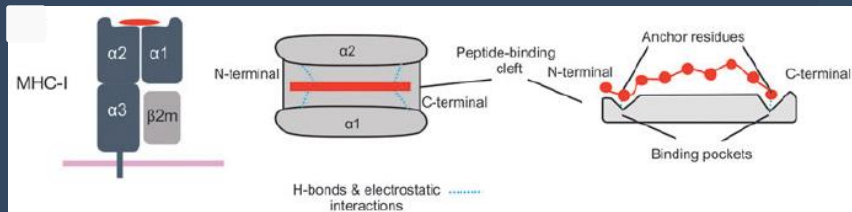
- HLA I. třídy – na všech buňkách těla vlastních majících jádro

- 3 geny – A, B, C – polymorfní

- 3 geny – E, F, G – méně časté

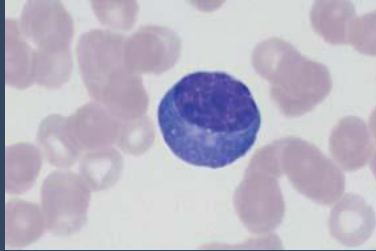
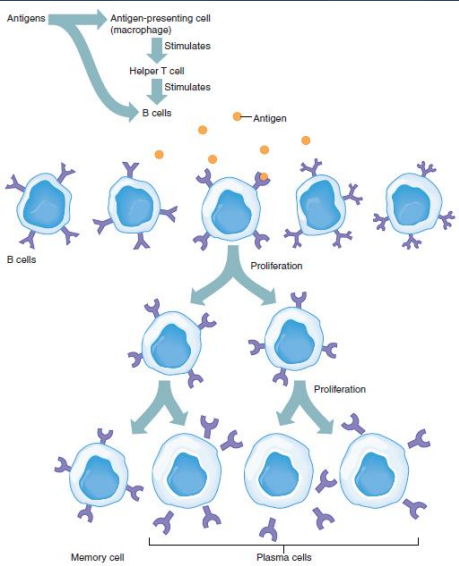
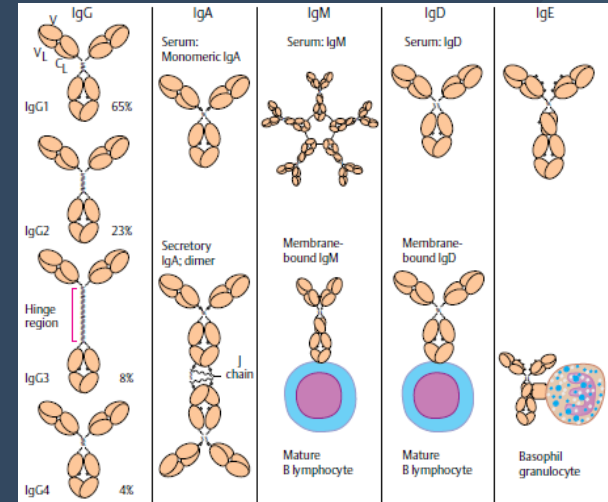
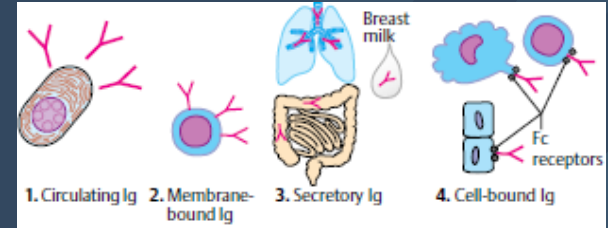
- HLA II. třídy – na buňkách prezentujících antigen (APC)

- 2 z 20 000 nepříbuzných jedinců má všech 6 HLA genů identických

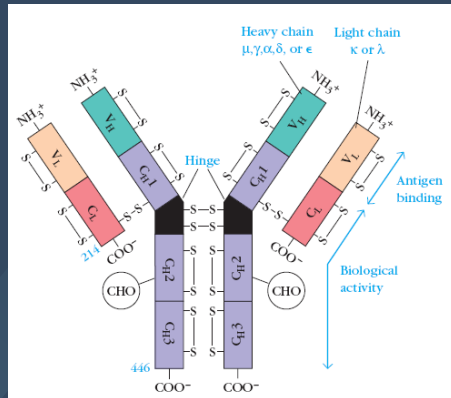


Adaptivní imunita

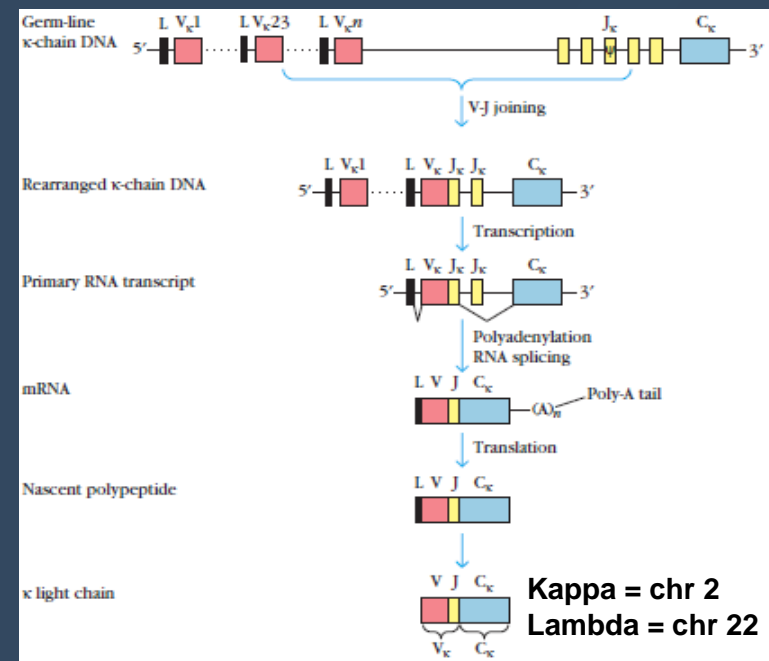
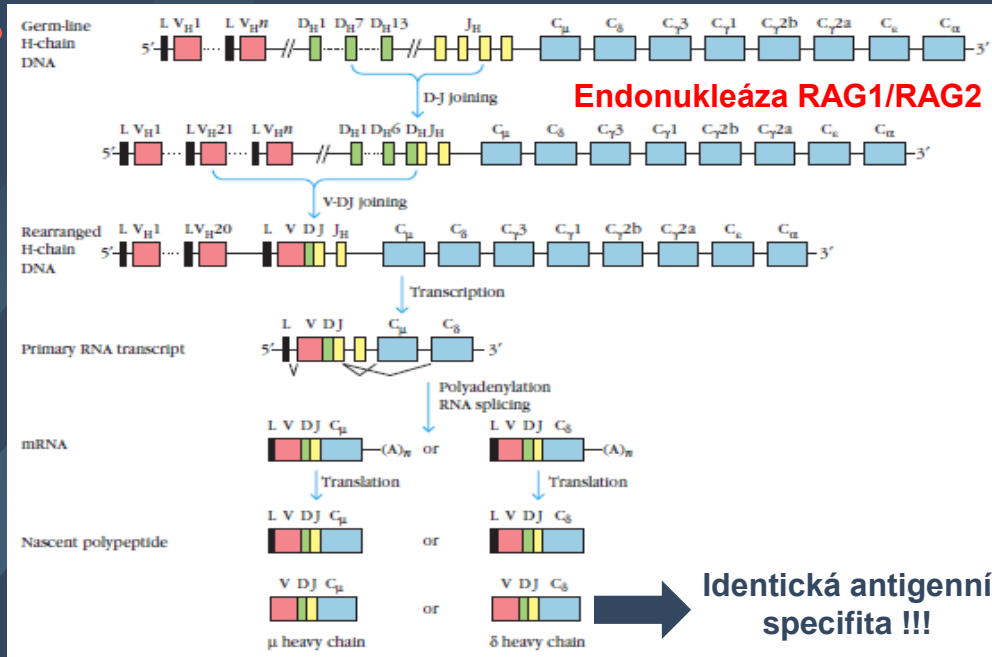
- Rozmanitá, specifická, má paměť
- T-lymfocyty – produkce cytokinů a stimulace ostatních buněk imunitního systému (buněčná imunita)
- B-lymfocyty – produkce protilátek v odpovědi na aktivaci T-lymfocyty (humorální imunita)



Těžký řetězec – 4 domény (vyjimka IgE, IgM)



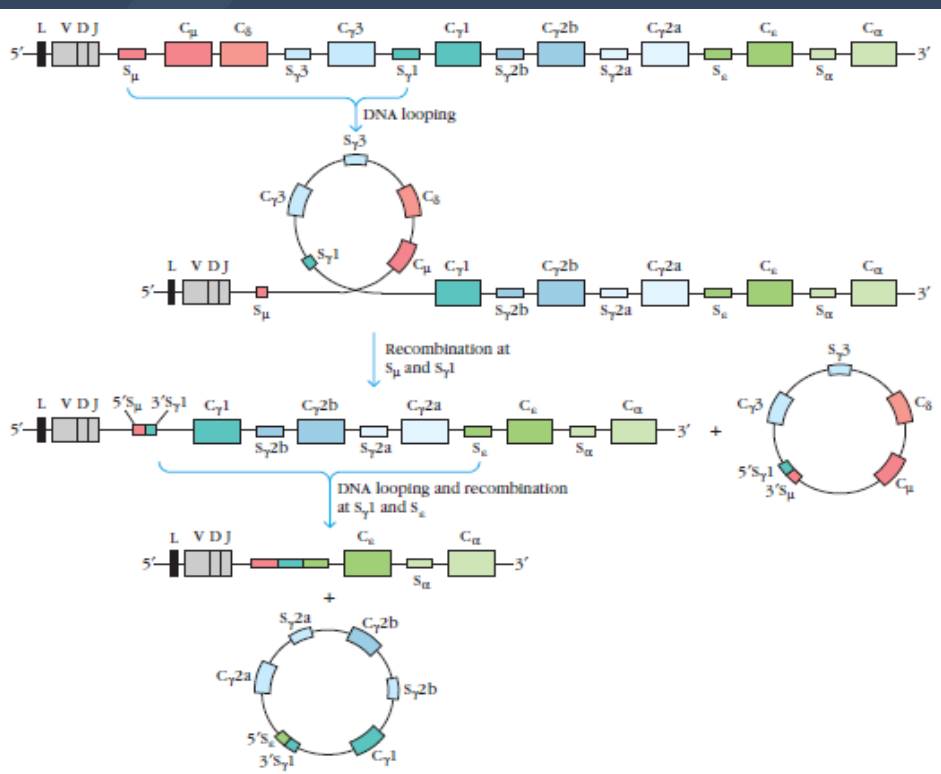
Genetika produkce pestrosti protilátek



IgH = chr 14

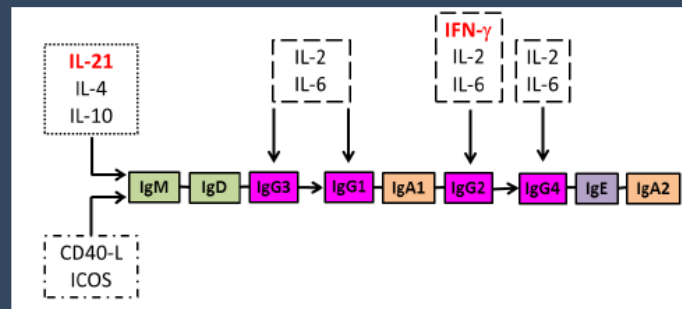
Izotypový přesmyk (class switching)

- V průběhu imunitní odpovědi v lymfatických uzlinách



Každému C genu (kromě C_δ) předchází „přesmyková“ sekvence (S) – switch region

- Switch recombinase
- Cytokinový signál



Buněčná imunita založená na T-lymfocytech

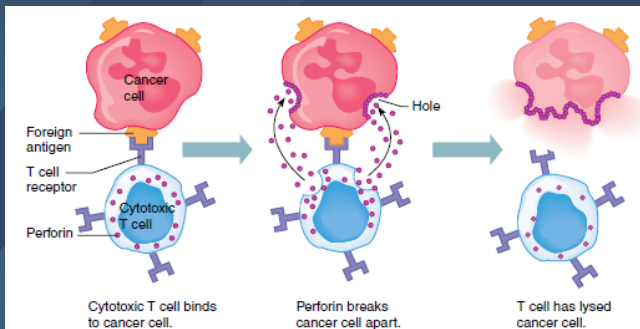
- Vývoj v brzlíku (thymu) – získání povrchových receptorů – interakce s antigeny těla vlastními - selekce nereaktivních klonů

Typy:

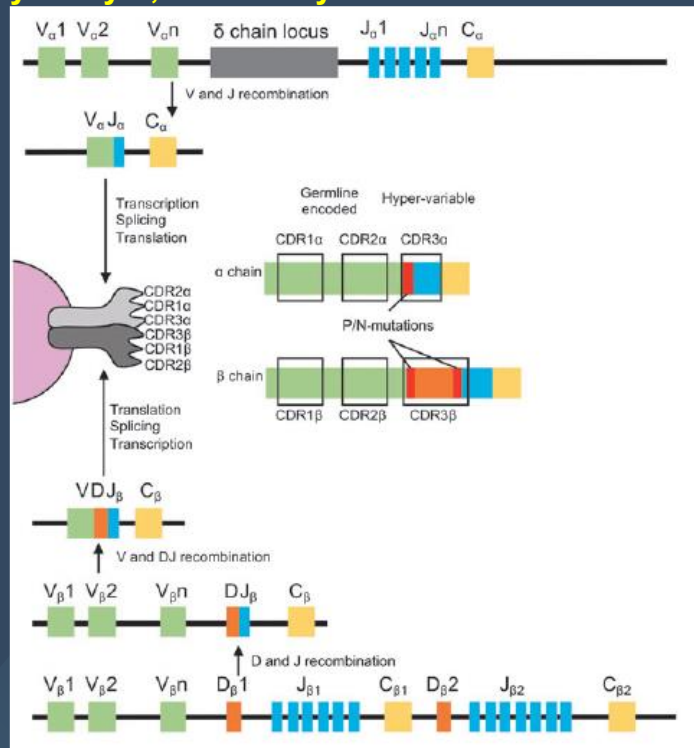
- pomocné (helper) lymfocyty – T_H – aktivace makrofágů, B-lymfocytů, sekrece cytokinů
- cytotoxické lymfocyty – T_C – lýze „cizích“ buněk

Na povrchu určité antigeny – CD (cluster of differentiation)

- CD4 – typické pro T_H
- CD8 – typické pro T_C



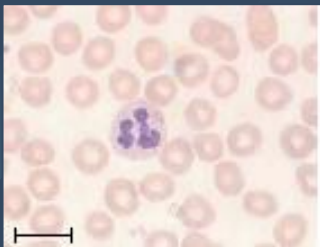
Lymfocyt



Děděné Imunodeficiency

Pelgerova-Huětova anomálie – AD

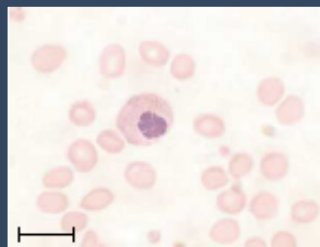
- homozygoti mají zvýšenou pre- a postnatální mortalitu – skeletální abnormality
- snížená segmentace neutrofilů
- funkce je normální



normální

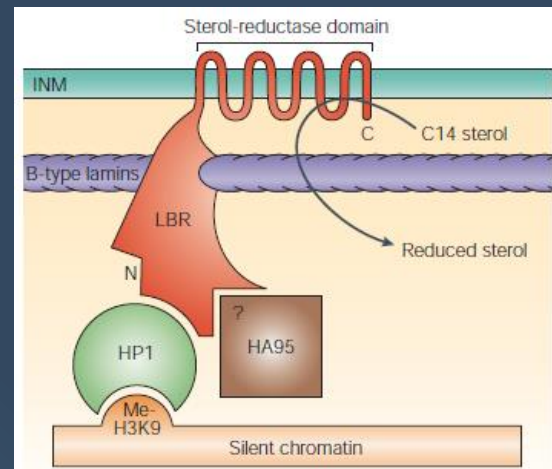


heterozygot



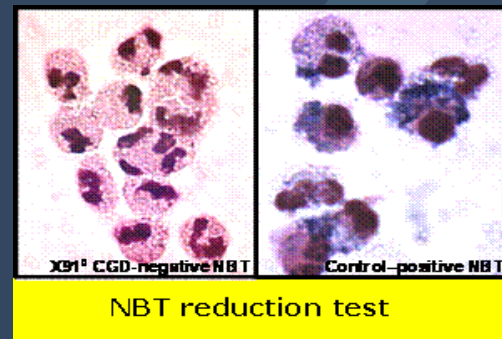
homozygot

- Vazba choroby na chromosom 1 – gen pro **lamin B receptor (LBR)**
- LBR protein integrální součástí vnitřní jaderné membrány – vazba na DNA, histony H3-H4 – sterol-reduktasová aktivita



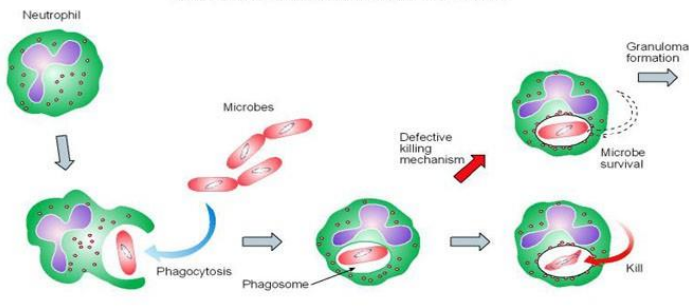
Děděné Imunodeficiency

Chronická vrozená granulomatóza – projevuje se u dětí častými a nastupujícími infekcemi kůže, sliznic, vnitřních orgánů
- je snížena baktericidnost neutrofilů
- kožní infekce se hojí jizevnatou, granulomatozní tkání



NBT reduction test

Chronic Granulomatous Disease

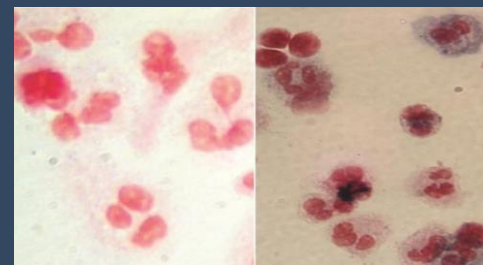


- geneticky heterogenní - mutace genů kódující podjednotky NADPH oxidasy
- víc než polovina vázaná na X, zbytek AR

Léčba: antibiotika, transplantace kostní dřeně

X-linked (vázaná) = X-CGD - mutace způsobují nedostatek oxidativního vzplanutí – gen CYBB kóduje gp91phox podjednotku

- 2020 – klinický test – ex vivo upravené CD34+ hematopoetické buňky upravené lentivirem – 6/7 pacientů vykazovalo přetrvávající pozitivní reakci na NADPH-oxidasu po 12 měsících v neutrofilech



¹Bílé krvinky s X-CGD

Bílé krvinky po aplikaci genové terapie

Děděné Imunodeficiency

Dědičná hypersegmentace neutrofilů

- zvýšený počet jaderných úseků neutrofilů
- AD
- normální funkce



Porucha myeloperoxidasy (MPO)– AR

(1:2000), absence myeloperoxidasy v neutrofilech a monocytech

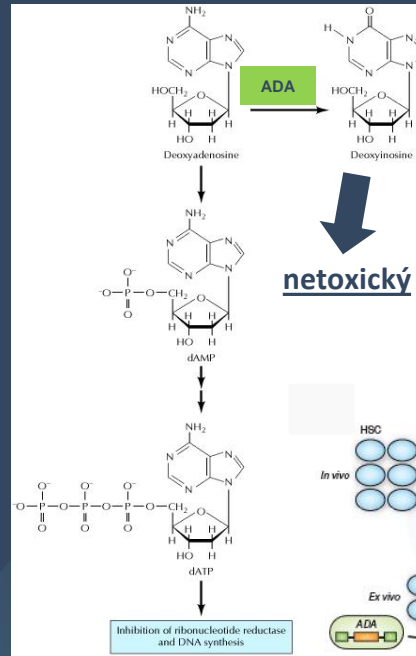
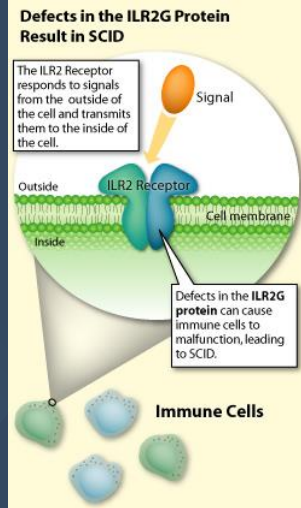


Zleva doprava: Panoptické barvení neutrofilu, barvení neutrofilu na MPO, barvení eosinofilu na MPO

- Missense mutace Arg569Trp
- Rozdílný fragment po digesci DNA a hybridizaci se cDNA pro MPO → SNP?

SCID

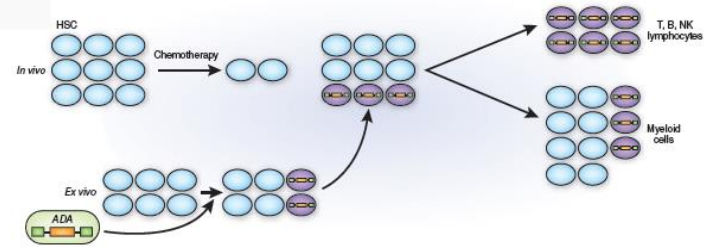
- Severe combined immune deficiency (Boy in the Bubble syndrome) – ovlivňují humorální i buněčnou imunitu**
- mutace v genu pro „**IL2 receptor gamma**“ (common receptor gamma) (gc) (CD132) – SCIDX1
 - podjednotka pro cytokinové receptory pro IL-2, 4, 7, 9, 15
 - X-vázaných, receptor IL2RG
 - oběti značně citlivé k infekcím



- Adenosine deaminase deficiency (ADA) – nedostatek enzymu ADA – nutný pro degradaci purinů**
- akumulace dATP \rightarrow inhibice ribonukleotidové reductasy (redukce NTP na dNTP)
 - AR, chromosom 20

Léčba:

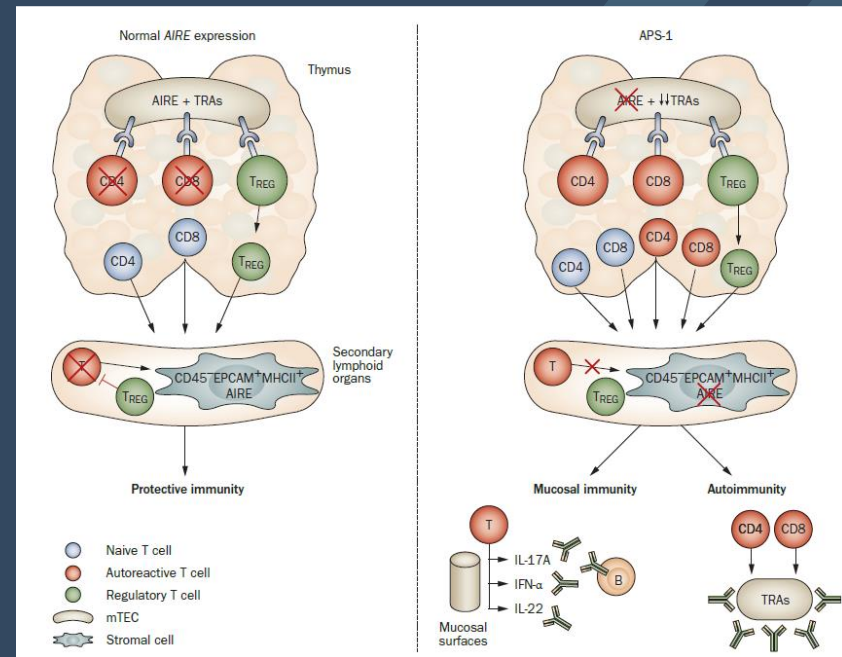
- transplantace kostní dřeně
- transfuze
- podávání enzymu
- genová terapie



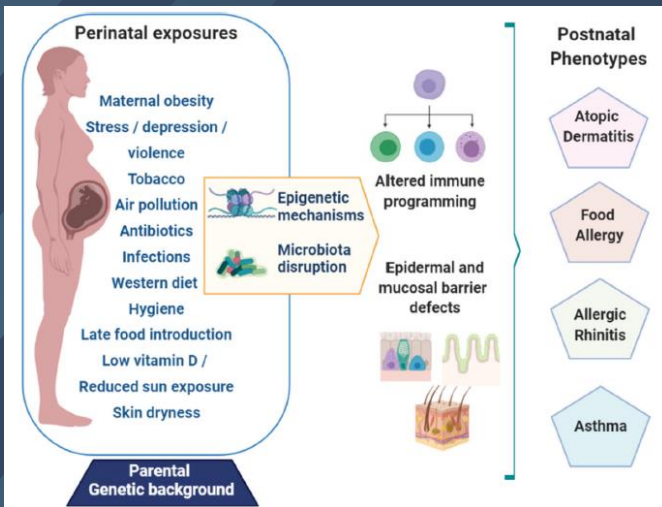
Autoimunita a Alergie

Autoimunita = Produkce protilátek proti vlastním tkáním
 - např. mutace na 21q - Autoimmune polyendocrinopathy syndrome Type I = selhávání endokrinních orgánů, kandidóza, selhání parathyroidy, nadledvinek

- gen AIRE (chr.21) – „autoimmune regulator“ – transkripční faktor – podílí se na negativní selekci

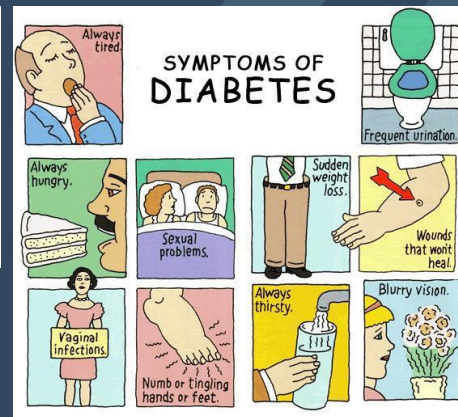
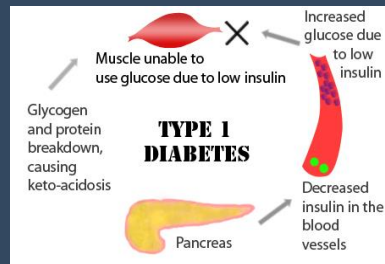


Alergie (Hypersensitivita) = nevhodná imunitní odpověď na antigen
 - několik typů – Typ I-IV – závislý na IgE, IgG, imunitním komplexu, T_H1
 - Typ I – IgE se váží na Fc receptory žírných buněk – kontakt s alergenem vede k navázání na větší množství IgE → masivní degranulace a uvolnění vasodilatačních látek
 - indukce IgE je kontrolována oblastmi na 12q a 17q
 - lidé dědí náchylnost k alergii – 75% konkordance na dvojčatech



Cukrovka typ 1 (Type 1 Diabetes mellitus)

Destrukce β -buněk pankreatu imunitním systémem
Neschopnost utilizace glukosy



1) Monogenní formy – vzácné

- IPEX syndrom – mutace v transkripčním faktoru Foxp3 – u cca 80% postižených dětí vznikne T1D
- Autoimmune polyendocrinopathy syndrome Type I – u cca 20% postižených dětí vznikne T1D

2) HLA geny – asociace zejména s II. třídou genů – **DR3/4-DQ8** heterozygotní haplotyp = cca 30-50% pacientů s T1D

3) Inzulínový gen – citlivost tkví v variable number of tandem repeats (VNTR) polymorfismu v promotorové oblasti - **HYPOTÉZA** : VNTR regulují expresi insulinu v brzlíku skrz vazbu AIRE do promotorové oblasti

4) Gen PTPN22 – kóduje lymphoid protein tyrosine phosphatase (LYP) = negativní regulátor signalizace v T-buňkách

5) Gen IL2RA - interleukin (IL)-2 receptor α – podjednotka a výrazně zvyšuje afinitu receptoru IL-2 – polymorfismus může přispívat k funkčním defektům

6) Gen CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – nezbytný pro vhodnou negativní regulaci imunitní odpovědi – **HYPOTÉZA** – alelické varianty snižují mRNA rozpustného CTLA-4

7) Polymorfismy v IFIH1 genu – IFN-induced helicase – přispívá k rozpoznání dsRNA z picorna virů = senzor pro virální infekci → genetický defekt by mohl interferovat se schopností detekovat a zbavit se viru

8) Mnoho dalších lokusů, např. IL-10, atd.

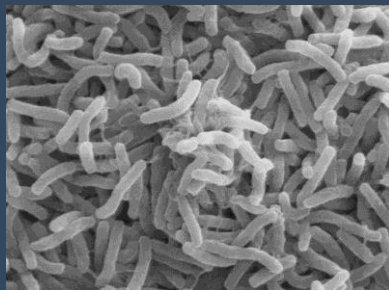
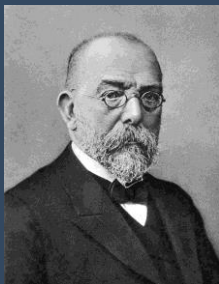
Environmentální faktory:

- Viry
- Bakterie
- Kravské mléko
- Pšeničné proteiny
- Nedostatek vitamínu D

Genetika infekčních chorob

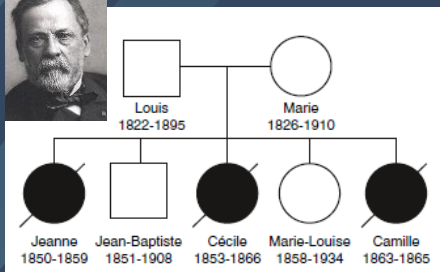
Do poloviny 19.st – očekávaná délka při narození cca 20let !!!

Pasteur (1868) + Koch (1882) → Bakteriální teorie nemoci



Interindividuální variabilita →
Imunologická (somatická) teorie
infekčních chorob (dopad vakcinace)

→ Použitelné na reaktivaci a sekundární
infekci zejména u dospělých !!!!

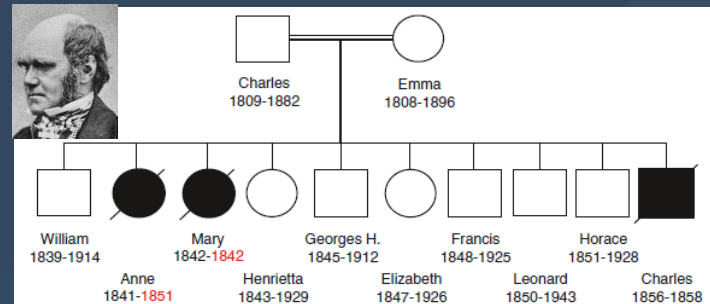


Pasteurův rodokmen – 3 dcery zemřely na horečku – infekční chorobu (1859-1866)

-1870 – mikroby způsobují nemoc Bource morušového

- Mikrobiální teorie infekčních nemocí –
NEVYSVĚTLUJE rodinnou heterogenitu !!!

„Možná“ dcery zdědily Mendelovský znak predisponující k infekčním chorobám !?!



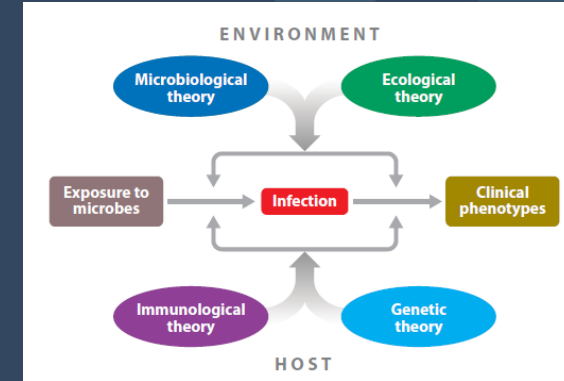
Darwin ztratil 3 děti na infekci (1842-1858)
- 1859 – O vzniku druhů přírodním výběrem

Genetika infekčních chorob (GIC)

Obrovská klinická variabilita mezi jednotlivci v průběhu infekce

– 4 rozdílné teorie

- variabilita mikroorganismů
- environmentální variabilita jiných mikroorganismů než těch patogenních
- variabilita v získané / adaptivní imunitě
- variabilita v „zárodečné imunitě“



50.Léta 20.st – oblast GIC se soustředila na Primární imunodeficiencie (PID) – vzácné, mendelovské, s plnou penetrací, časný- nástup s mnohočetnými, vracejícími se infekcemi

Do poloviny 90.let 20.st:

- populační genetika - infekční choroby asociovány s běžnými variantami – např. znak srpkovitosti propůjčuje rezistenci k malárii (mnoho genů, jedna infekce) !!
- klinická genetika - vzácný, mendelovský znak predisponuje k mnohočetným, opakujícím se infekcím (1 gen, mnoho infekcí)

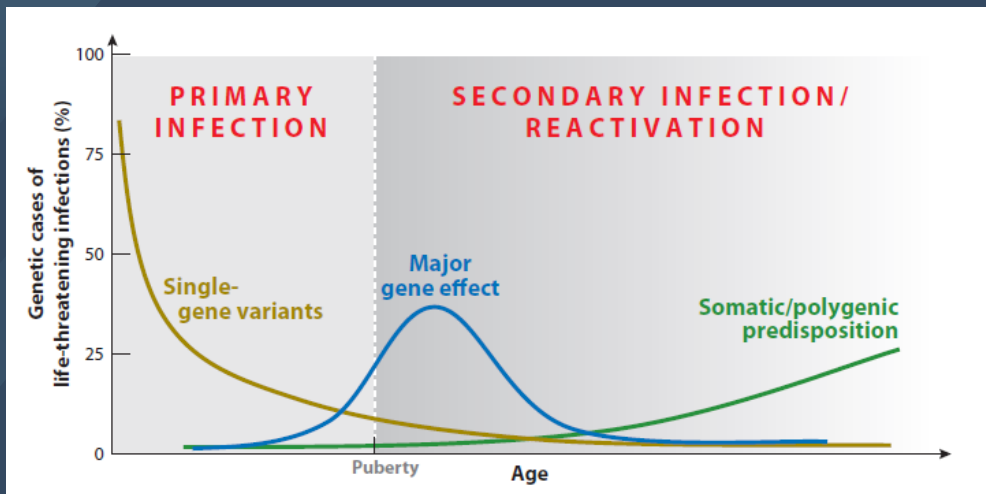
První 3 PID s predispozicí k jedné infekci

- epidermodysplazie (infekce papillomavirem)
- defekty komplementu (infekce *Neisseria*)
- X-vázaná lymfoproliferativní choroba (infekce virem Epstein-Barrové)

Mendelistická rezistence k infekčním agens

- Duffy antigen receptor for chemokines (DARC/CD234) vs. *Plasmodium vivax*
- Chemokinový receptor CCR5 vs. HIV1

Genetika infekčních chorob



Předpokládaná genetická závislost na infekčních chorobách

- **Varianty jednoho genu** determinují průběh život ohrožujících infekcí u dětí
- Sekundární infekce u mladistvých pochází z určitého lokusu
- Dospělí jsou již méně ovlivněni zárodečnými genetickými variantami (komplexní / polygenní příspěvky)

Genetika infekčních chorob

Plasmodium falciparum a Malárie

Vracející se horečka a symptomy podobné chřipce po pobytu v tropech → malárie



- Protektivní účinek znaku srpkovitosti (heterozygoti) u Africké populace
- Mutace v hemoglobinu (HbS) má vysokou frekvenci v místech výskytu *Plasmodia*

- Až 30% výskyt HbS alely v Africe, kde HbAS vede k rezistenci

- Varianta HbC (Glu za Lys) – zvýšená rezistence na malárii u homozygotů

Přirozený výběr funguje u lidí



Infekce je jedna z hlavních sil

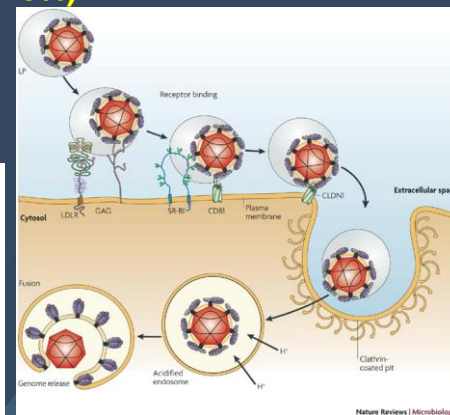
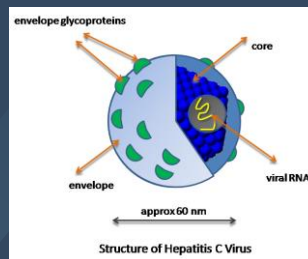


Komár rodu *Anopheles*

Infekce virem Hepatitidy C

Infekční choroba ovlivňující primárně játra → cirhóza, rakovina, jaterní selhání

- 2009 – asociace clearance HCV s variantami *IL28B*
- Kóduje interferon $\lambda 3$ (IFN- $\lambda 3$)
- Homozygotní jedinci mají zvýšenou pravděpodobnost clearance 2-3x
- Úroveň populací:
 - fixní v Asii (> 90%)
 - střední frekvence v Evropě (60-70%)
 - minoritní v Africe (20-40%)



Genetika infekčních chorob

Získaná imunodeficeience – AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome – způsobena virem HIV (human immunodeficiency virus))

- HIV přilne s povrchovými proteiny gp120 na CD4 a CCR5
- V pozdější fázi infekce vznikne varianta HIV schopna vázat CXCR4 na T_C lymfocytech

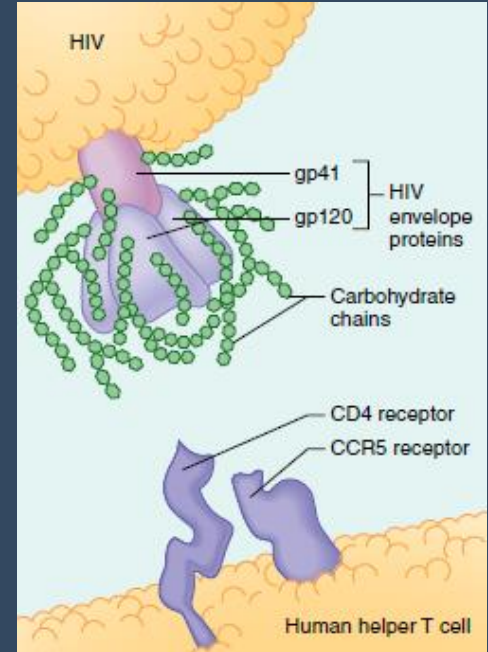
Někteří lidé odolávají infekci JAK????

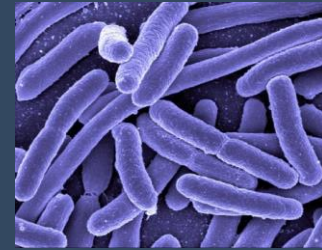
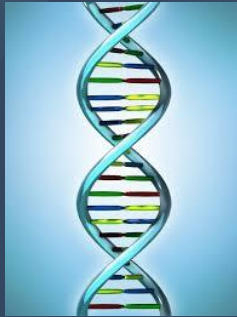
32bp delece v CCR5 receptoru → krátký CCR5 ko-receptor díky předčasnému stop kodonu → HIV se nemá kam vázat

Recesivní homozygoti rezistentní

Heterozygoti – zůstávají déle zdraví než lidé bez delece

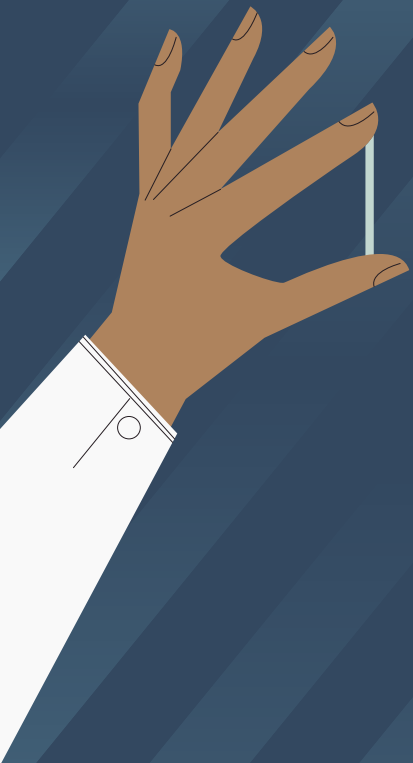
USA 1-2% homozygotní pro CCR5 mutaci





**Každý z nás je jedinečný ve
schopnosti přežít jisté
spektrum infekcí !!!**





Thanks!

Do you have any questions?

youremail@freepik.com

+91 620 421 838

yourcompany.com

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**

Please keep this slide for attribution