



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace předmětu

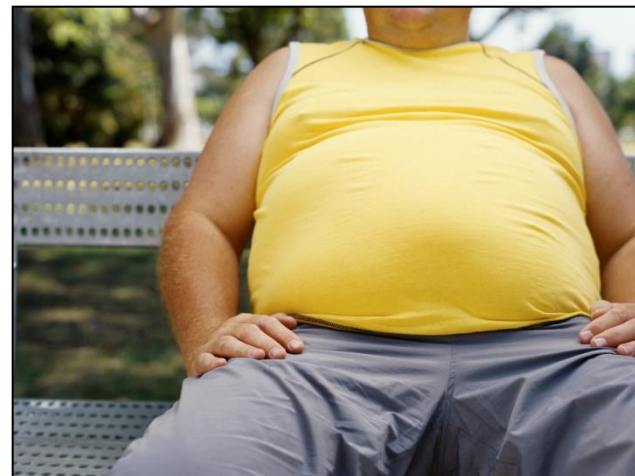
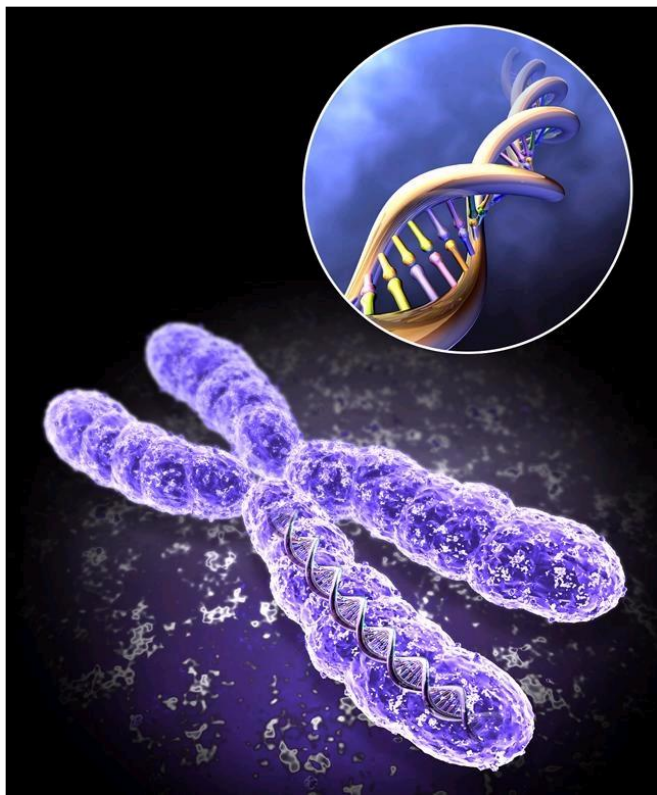
# Genetika člověka

## GCPSB

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

**Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032**

# Genetika obezity



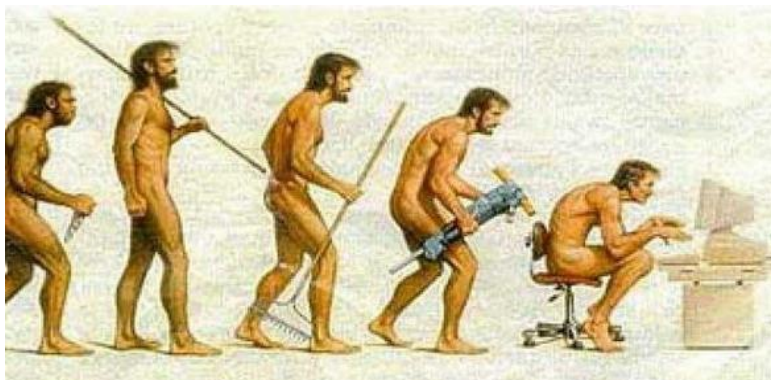
# Obezita



- Abnormální či nadbytečná akumulace tuku
- Kategorizace lidí dle  $BMI = \text{hmotnost (kg)} / \text{výška}^2(\text{m}^2)$ 
  - $BMI > 30 \text{ kg.m}^{-2}$  = obézní jedinec
  - $BMI > 40 \text{ kg.m}^{-2}$  = morbidně obézní jedinec
- Obézní lidé – zvýšené riziko:
  - diabetes II.typu
  - hypertenze
  - kardiovaskulární choroby
  - rakovina
- WHO (červen 2011) – 1,5 miliardy dospělých nad 20 let obézních (2008) a 43 milionů dětí pod 5 let (2010)
- Pokles v očekávané délce života !!!

# Obezita – Proč ???

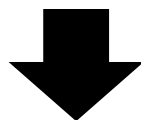
- Industrializace



Sedavý způsob života



Snadný přístup k potravě



**Snížený energetický výdej**  
**Zvýšený energetický přísun**

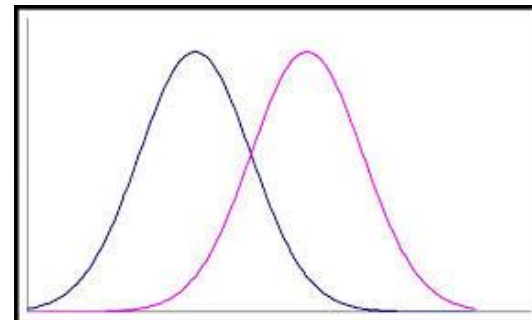
vstup + ~~z~~koj = výstup + akumulace

výstup < vstup →  
**POZITIVNÍ akumulace**



**Nelze brát jako chorobu,**  
**ale jako kolektivní adaptaci na patologický tlak prostředí !!!**

# Obezita – Genetika



- Vyspělý svět = „homogenní“ prostředí → nárůst subpopulace morbidně obézních (BMI > 40)

- „Obezogenní“ prostředí způsobilo geneticky citlivým (predisponovaným) jedincům aby se stali **EXTRÉMNĚ obézní !!!**

- Vysvětlující teorie – „Thrifty gene hypothesis“ = Hypotéza o spořivém genu



Výhoda u populací, které často hladoví / hladověly !!!

- Pima indiáni
- Obyvatelé tichomoří
- Afroameričané, Hispánci v USA

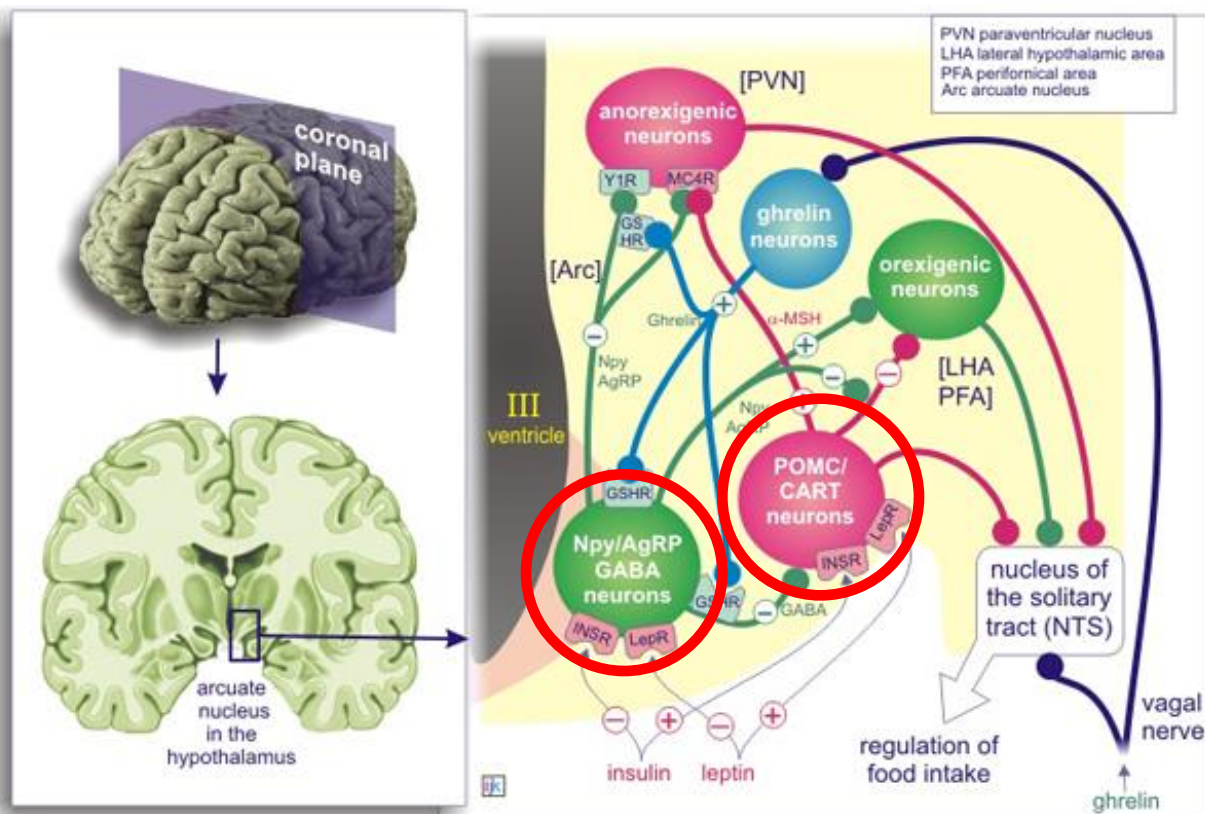


Nelze jednoduše vysvětlit životním stylem, environmentálními faktory !!!

# Fyziologické základy obezity

**Hypotalamus** – regulace energetické rovnováhy skrz nervové a hormonální signály

- ventro-mediální jádro
- paraventriculární jádro
- arkuátní jádro (arcuate nucleus) – agregace neuronů

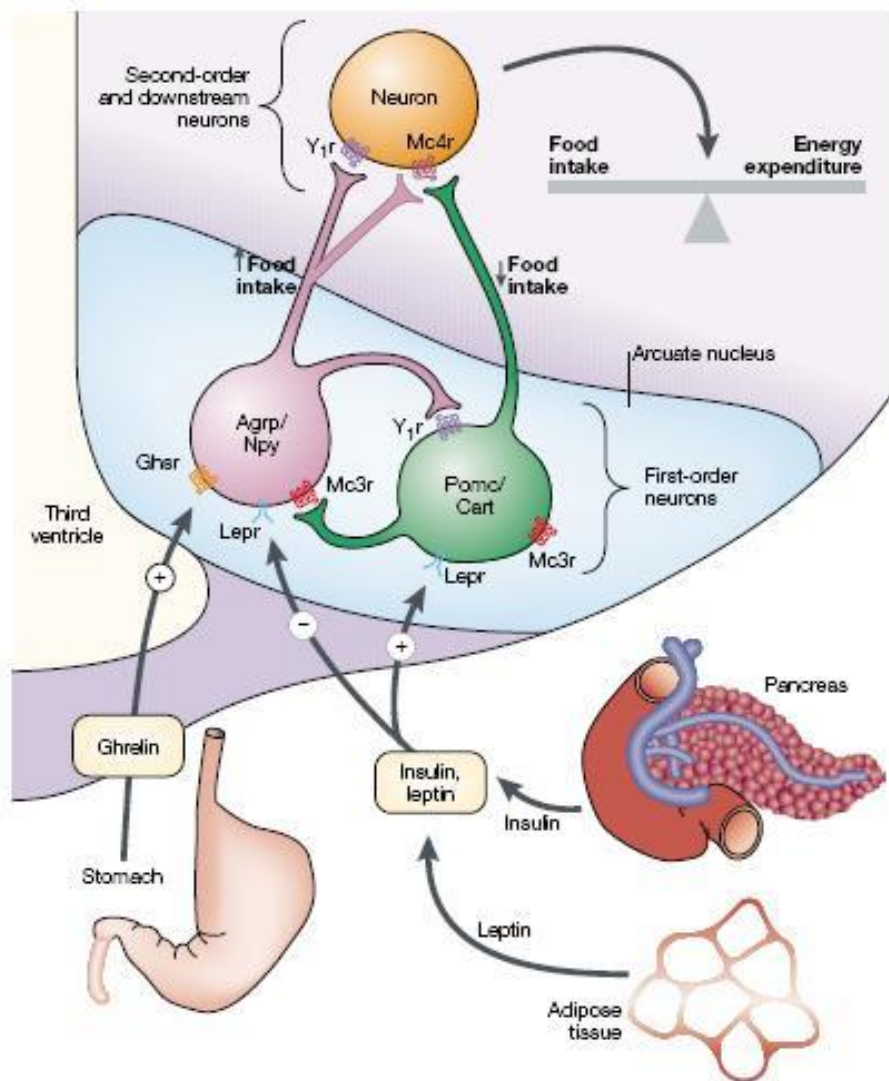


2 typy neuronů:

- **AGRP** (agouti-related protein)
- **NPY** (neuropeptide Y) = orexigenní (podpora příjmu potravy/snížení výdaje energie)
- **POMC** (pro-opiomelanocortin)
- **CART** (cocaine- and amphetamine-related transcript) = anorexigenní

# Fyziologické základy obezity

Endokrinní signály – **Insulin** – stimulace POMC/CART neuronů  
- inhibice AGRP/NPY neuronů



**Ghrelin** – nárůst před jídlem a pokles po jídle

**Leptin** – plasmová hladina koreluje s obsahem tuku = hlavní indikátor obezity !!

**PYY<sub>3-36</sub>** – sekrece krátce po příjmu potravy – vazba na Y2 receptory = snížený příjem potravy

# Monogenní formy obezity

**Mutace genů kódující proteiny s rolí v regulaci apetitu jsou zodpovědné za Mendelovské poruchy – fenotyp = obezita**

**-Poznání příčin některých monogenních forem obezity pochází z pozičního klonování série myších genů pro obezitu**

- leptin
  - leptinový receptor (LEPR)
  - karboxypeptidasa E
  - agouti
- 
- MC4R – melanocortin 4 receptor
  - AGRP
  - convertase 1
  - POMC



# Monogenní formy obezity

- Klíčová role leptinu: obézní dítě s dědičnou leptinovou nedostatečností – terapie rekombinantním proteinem pro dobu 1 roku → **kompletní zvrát obezity**

Pouze hrstka rodin má mutace v těchto genech.

Častější AD forma obezity

- **MC4R** – 1-6% u obézních jedinců u rozdílných etnik
  - u dětí rozsah obezity a hyperfagie koreluje s rozsahem narušení MC4R signalizace
  - korelace se ztrácí u dospělých

Myši (-/- MC4R) na nízkotučné dietě – neprojevují hyperfagii → **interakce geny-prostředí**

Subcutaneous Injection



Pinch and inject



# Syndromatické formy obezity

**Minimálně 20 syndromů** – defekty genů, chromosomální abnormality, autosomální i X-vázané – **charakterizované obesitou**

- u většiny – mentální retardace
- min.4 sdílí těžkou hyperfagii, znaky dysfunkce hypothalamu

1) Prader-Williho syndrom - obézní, malé ruce a chodidla, nevyzraje sexuálně (Otcovský chromosom)



-1/25 000

-AD

-Obesita, hyperfagie, snížená aktivita plodu, svalová hypotonie, mentální retardace, krátká postava, hypogonadotropní hypogonadismus

- po otci sděděná delece 15q11.2-q12
- Maternální uniparentální disomie

Zvýšená produkce Ghrelinu může zvýšit apetit skrz interakci s POMC/CART a NPY neurony = **Hypotalamická porucha**



evropský  
sociální  
fond v ČR



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Syndromatické formy obezity

## 2) Ztráta SIM1 genu (single minded homologue 1)

- asociace s hyperfagií
- transkripční faktor s rolí v neurogenezi
- **homozygotní** myši – nedostatek paraventrikulárních neuronů (PVN) – smrt *in utero*
- **heterozygotní** myši – hyperfagie a vývin časně obesity, o cca 25% méně PVN

## 3) Pseudohypoparathyroidismus typ 1A (PHP1A)

- mateřsky děděná mutace v GNAS1 – kóduje  $\alpha$ -podjednotku  $G_s$
- abnormality v příjmu potravy

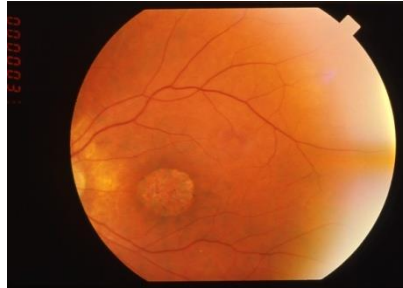
# Syndromatické formy obezity

## 4) Bardet-Biedl syndrom (BBS)

- 1/160 000 Evropa, 1/13 500 Kuvajt
- klinika – obezita, poškození ledvin, nevyvinutá varlata



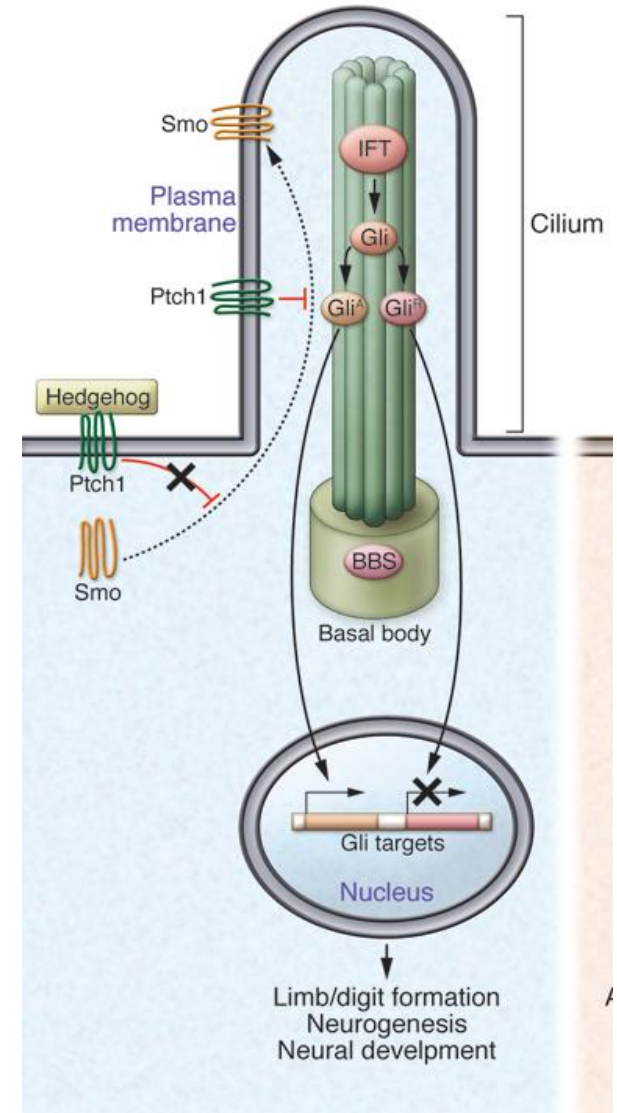
polydaktylie



dystrofie sítnice

- Obezita časný nástup
- genetická podstata je často AR, ale byly popsány i trialelické typy dědičnosti

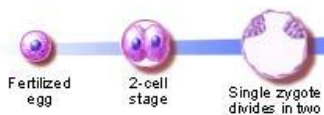
- Jedná se o dysfunkci řasinek (cilií, brv) – mutace až v 14 lokusech



# Genetika běžné obezity

Studie na dvojčatech – 1977 – rodinná agregace obezity v důsledku genetiky

Identical (monozygotic) twins

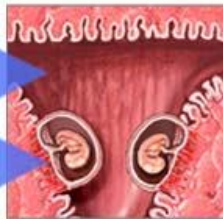
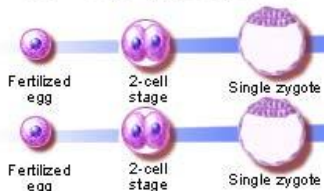


1986 – monozygotická vs dizygotická dvojčata – heritabilita = 0.78

Adopční studie – podobné výsledky

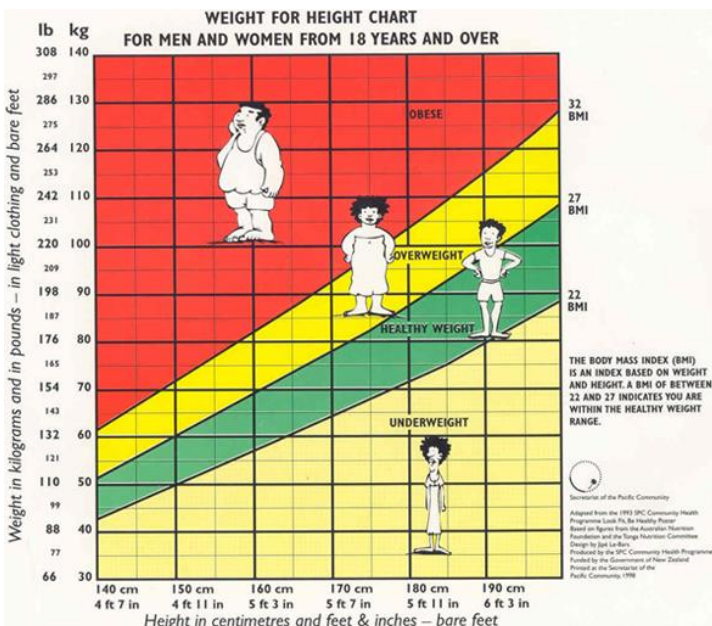


Fraternal (dizygotické) twins

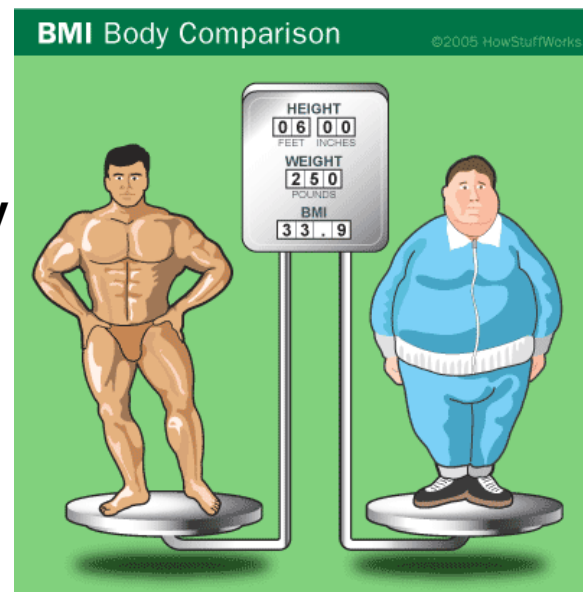


ADAM.

**Genetika má významný vliv !!!**



Zavedení jiných způsobů určení obezity než BMI a hmotnosti – např. poměr pas boky, příjem kalorií, stravovací návyky, tloušťka kůže, rozložení tuku – rekalkulace na tyto parametry



evropský sociální fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

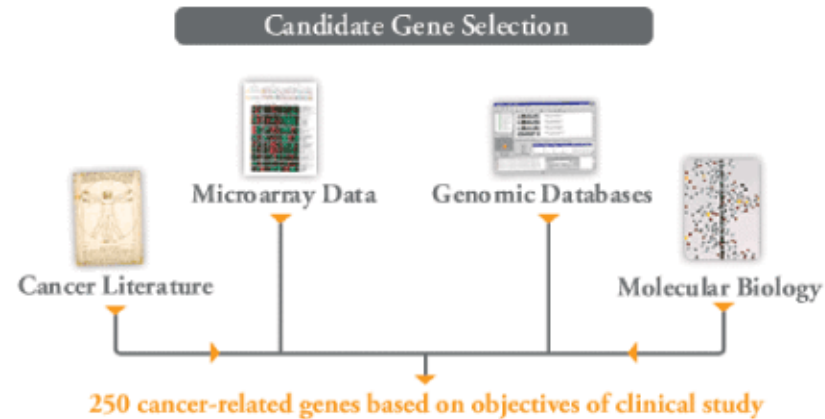


INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Přístupy k identifikace genů obezity

## Studie kandidátních genů

- Identifikace genu – funkční (závislé na znalosti) a poziční (leží v důležité oblasti – z např. asociačních studií)
- Polymorfní marker
- Vhodný počet subjektů



-Některé geny z monogenních forem

- např. SNP v POMC – abnormální protein – snížená aktivace MC4R → zvýšený přísun jídla

<i>ADRB3</i>	Adrenergic receptor $\beta$ -3	8p12–p11.2	WHR, BMI, weight-gain capacity, earlier onset
<i>LEP</i>	Leptin (obesity homologue, mouse)	7q31.3	Obesity, BMI
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	1p31	BMI, fat mass, overweight Fat mass, overweight Fat mass
<i>NR3C1</i>	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	5q31	Obesity, overweight
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferative activated receptor, $\gamma$	3p25	BMI, weight, fat mass BMI, overweight, fat mass

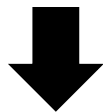
# Přístupy k identifikace genů obezity

## Celogenomové studie (Genome-wide linkage studies)

- Genotypování rodin pomocí polymorfních markerů
- Kalkulace stupně vazby markeru na nemoc – není závislé na znalosti genů které tvoří základ nemoci
- 2 typy rodin pro začátek: „obecná populace“ vs. „s obézním jedincem“

## Zjištěné lokusy:

- 2p21 – Mexičtí Američani (hladina leptinu)
- 3q27 - (metabolický syndrom)
- 10p12 – (Bílí Francouzi, Němci, Afroameričani a Evropští Američani)
- a jiné
- Ne vždy replikován výsledek pro jiné kohorty !!!



**Geny náchylné pro vznik obezity !!!**



evropský  
sociální  
fond v ČR



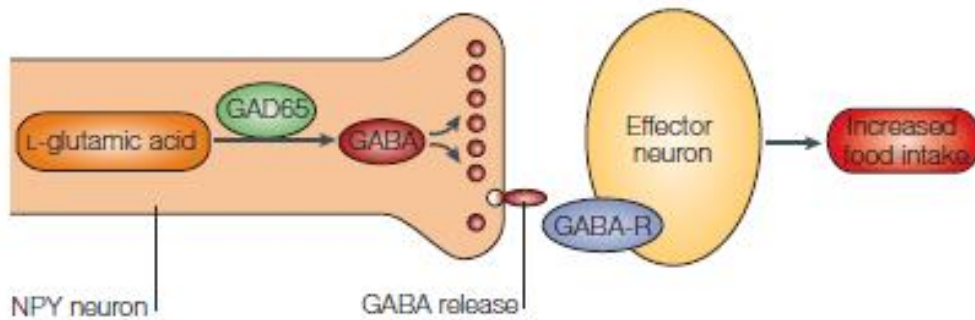
EVROPSKÁ UNIE  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Identifikované lokusy

## Lokus 10p – GAD2

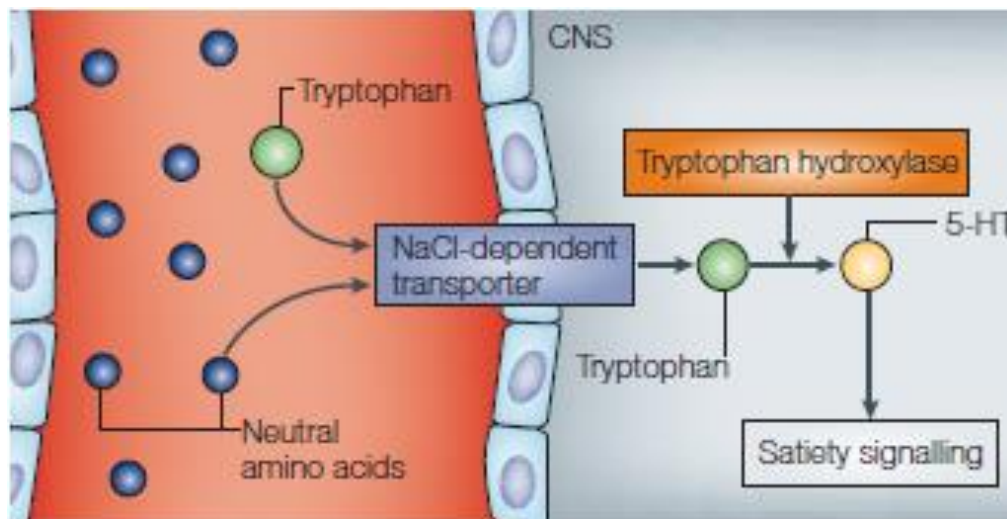


GAD65 – enzym dekarboxyluje Glu, vzniká GABA

Některé SNP zvyšují expresi

GABA má orexigenní roli

## Lokus Xq24 – SCL6A14



Transportér pro neutrální a kationtové AK – afinita pro Trp

Z Trp vzniká Serotonin

Nízká koncentrace Serotoninu  
→ snížení stavu sytosti

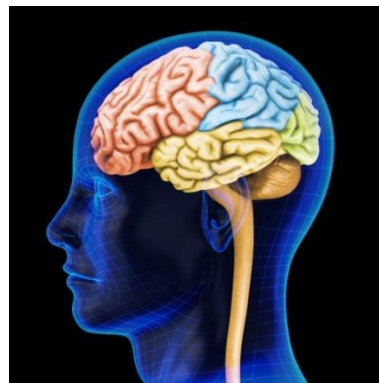


# Slovo závěrem...

MC4R  
POMC  
CART  
NPY  
Agouti  
GAD65



=



=



=

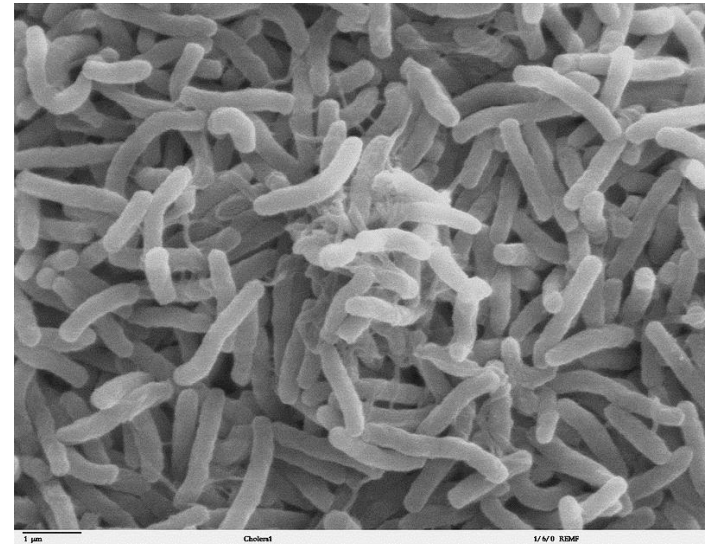
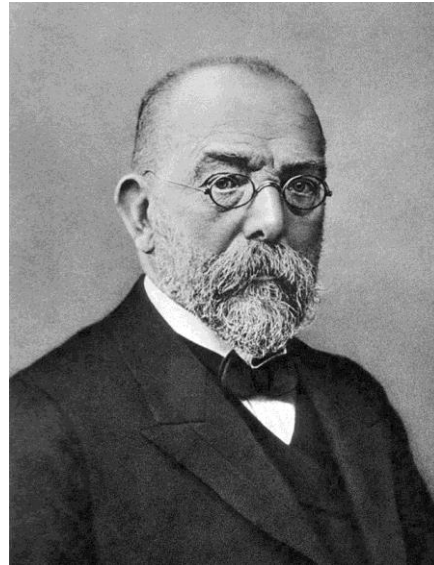


.... je to vaše volba !!!

# Genetika infekčních chorob

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

Pasteur (1868) + Koch (1882) → **Bakteriální teorie nemocí**

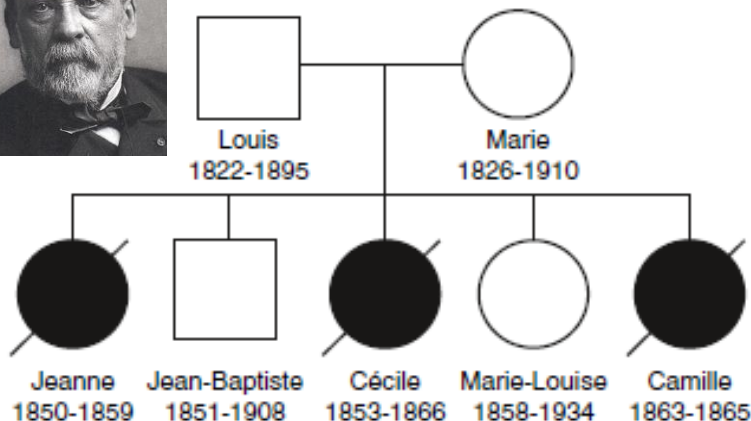


Interindividuální variabilita → Imunologická (somatická) teorie infekčních chorob (dopad vakcinace)



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

# Genetika infekčních chorob



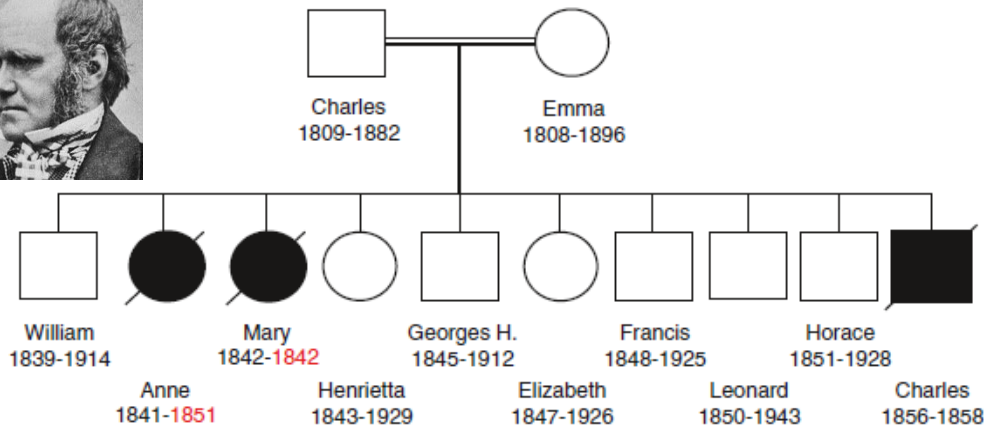
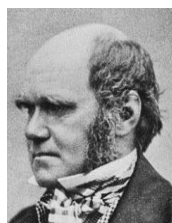
Pasteurův rodokmen – 3 dcery zemřely na horečku – infekční chorobu (1859-1866)

-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

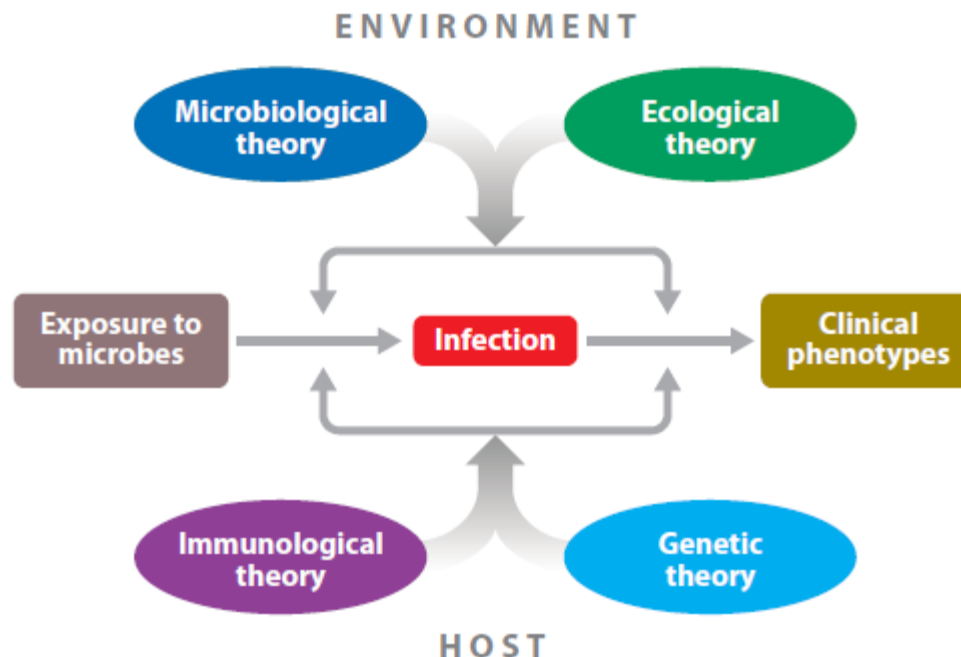
Obrovská klinická variabilita mezi jednotlivci v průběhu infekce

– 4 rozdílné teorie

- variabilita mikroorganismů
- environmentální variabilita jiných

mikroorganismů než těch patogenních

- variabilita v získané/adaptivní imunitě
- variabilita v „zárodečné imunitě“



# Genetika infekčních chorob

50.Léta 20.st – GIC se soustředila na **Primární imunodeficience (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)

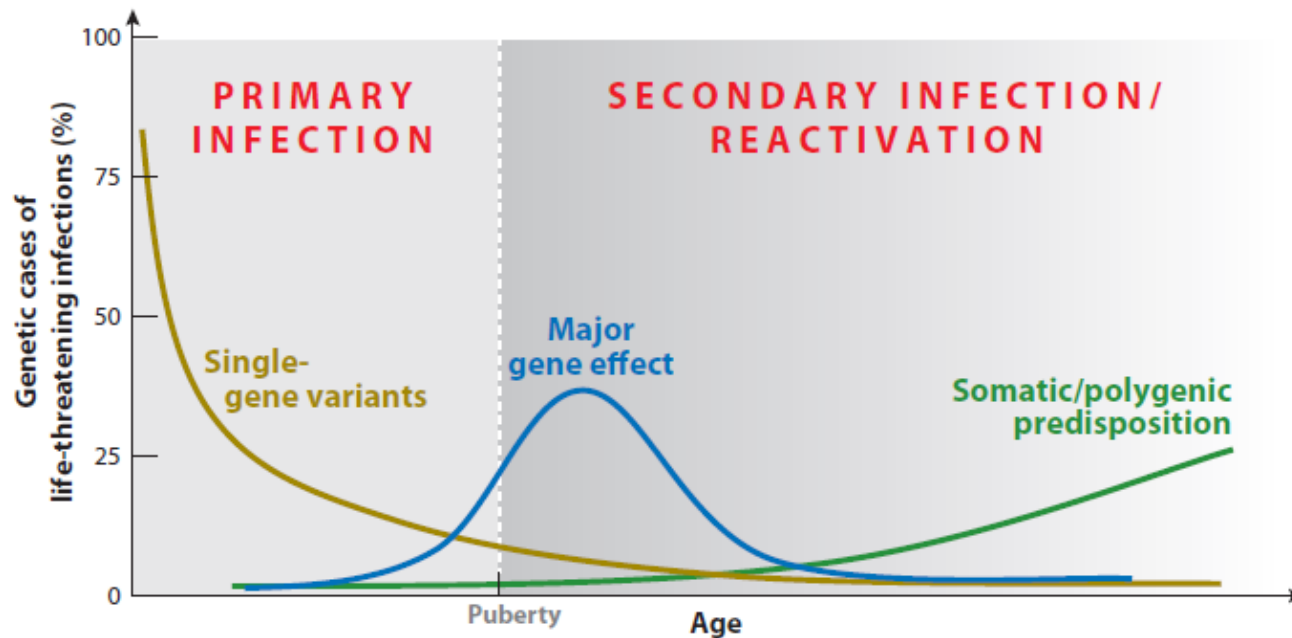
První 3 PID s predispozicí k jedné infekci

- 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) vs. *Plasmodium vivax*
- Chemokinový receptor CCR5 vs. HIV1

# Genetika infekčních chorob



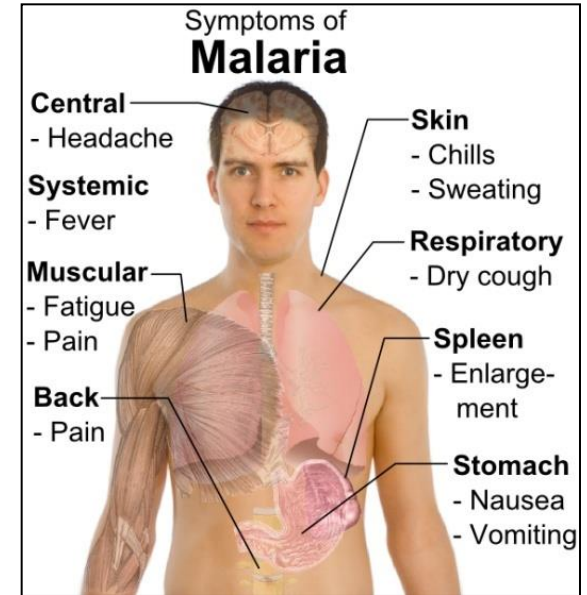
## Předpokládaná genetická závislost na infekčních chorobách

- **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 znakem srpkovitosti u Africké populace
- Mutace v hemoglobinu (HbS) má vysokou frekvenci s 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



Komár rodu *Anopheles*

**Přirozený výběr funguje u lidí**



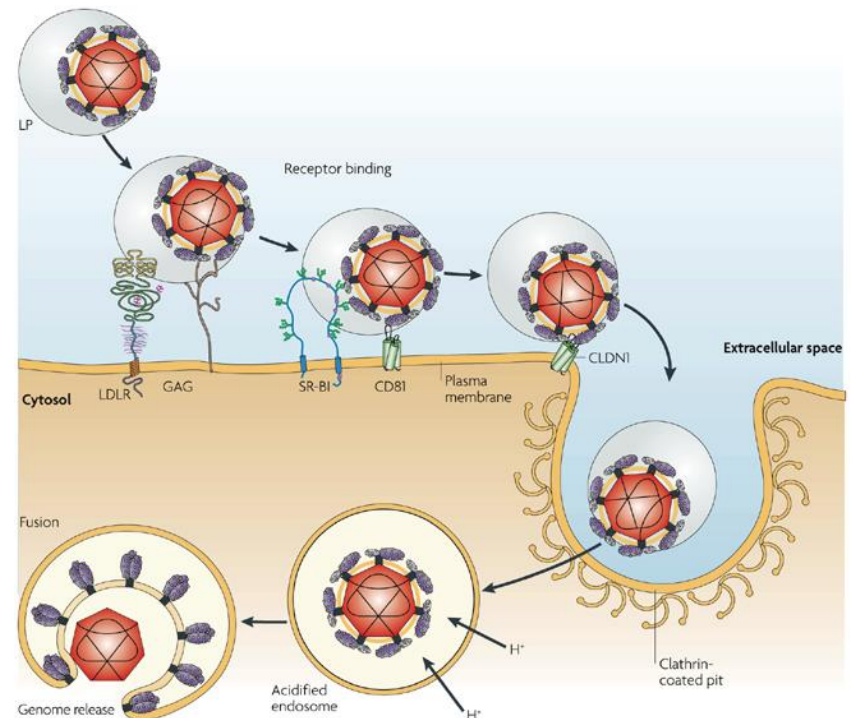
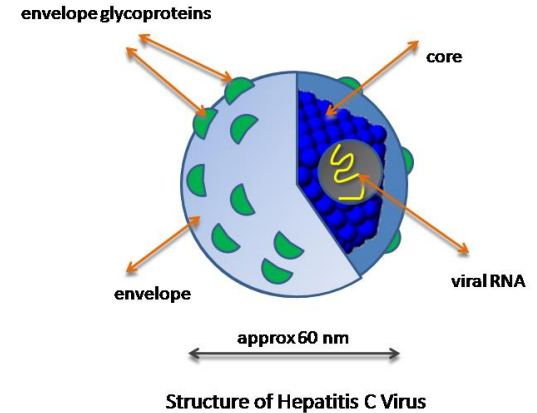
**Infekce je jedna z hlavních sil**

# Genetika infekčních chorob

## Infekce virem Hepatitidy C

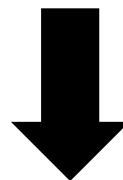
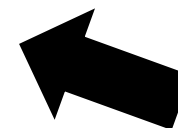
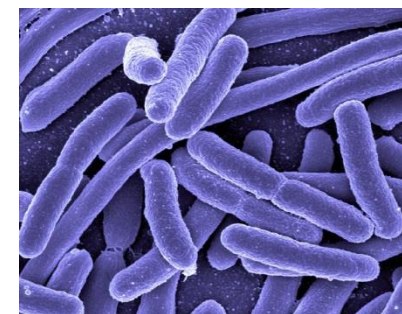
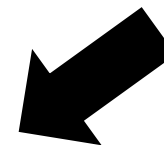
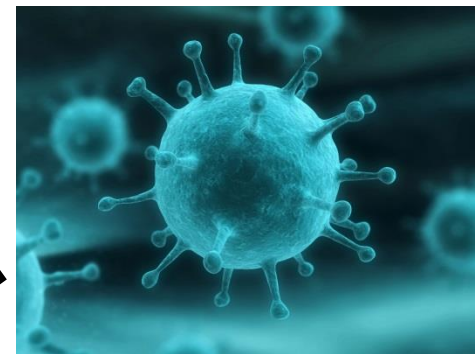
- Infekční choroba ovlivňující primárně játra  
→ cirhóza, rakovina, jaterní selhání

- 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%)





# Slovo závěrem...



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

