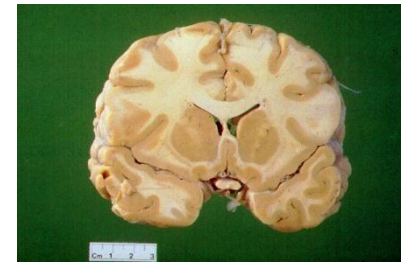
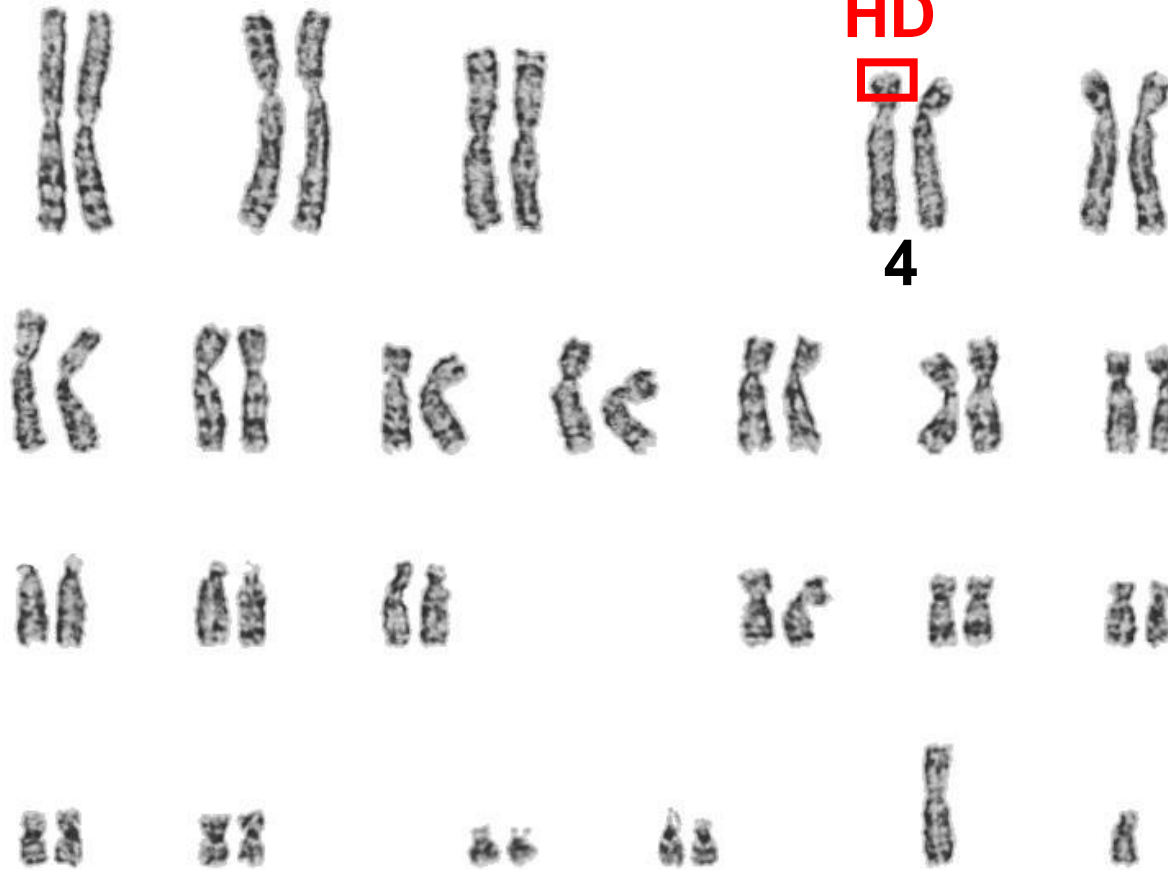


monogenní choroba

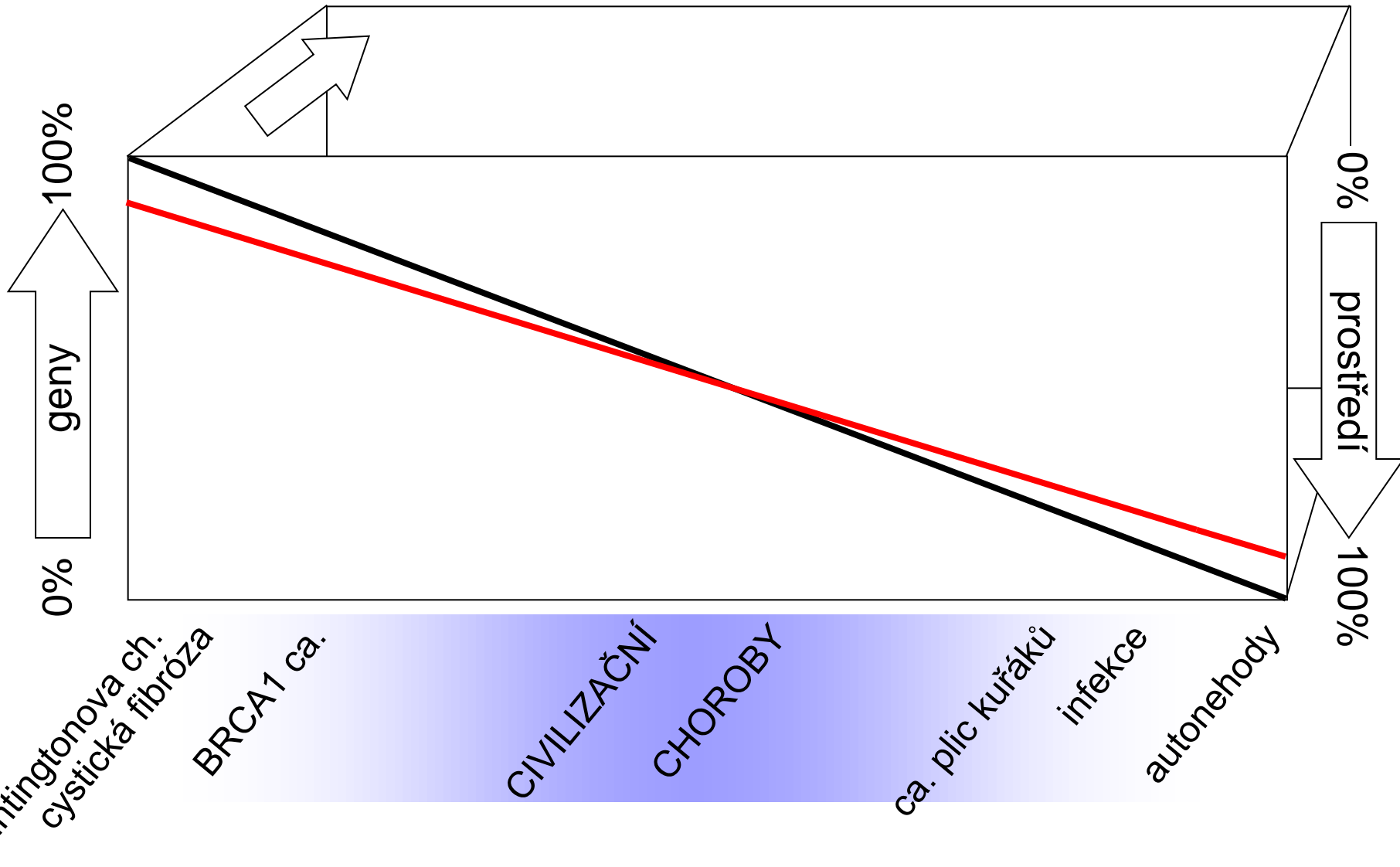


(CAG) 6-35

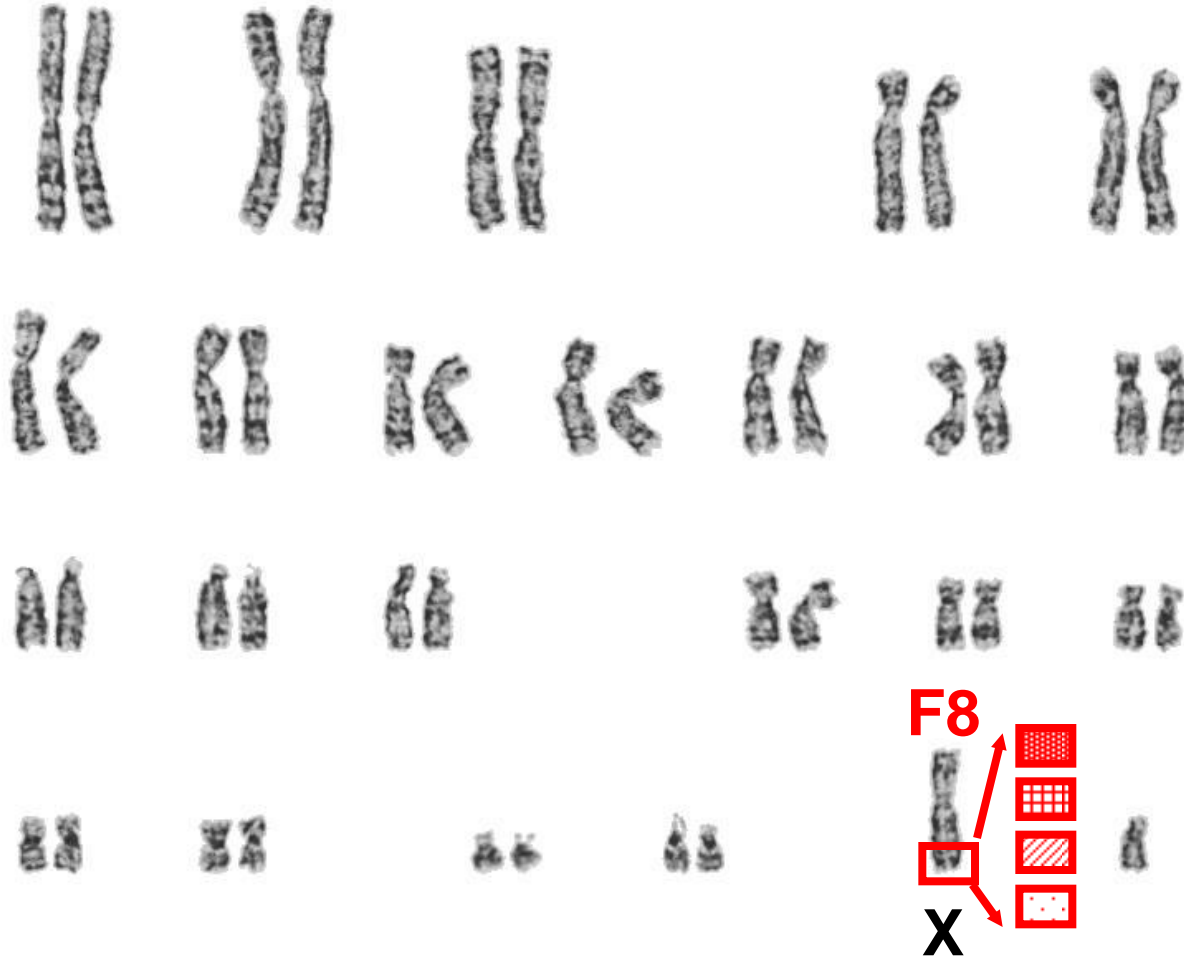
(CAG) 36-100+

čistě genetická choroba ?

# podíl genů a prostředí na rozvoji chorob



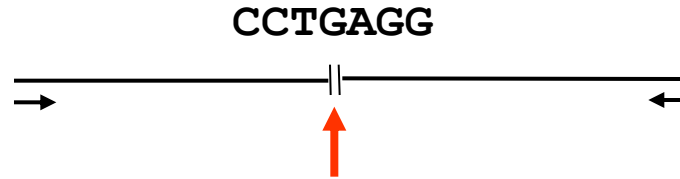
# monogenní choroba – alelová heterogenita



fenotyp ↗  
↘

5    6    7    8  
 CCT GAG GAG AAG  
 Pro Glu Glu Lys

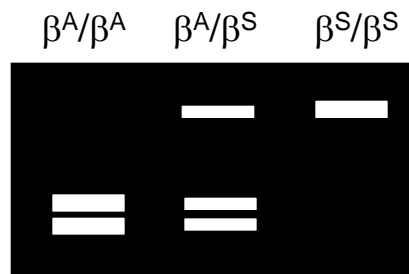
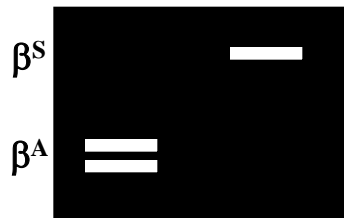
$\beta^A$  - normální sekvence (štěpena enzymem Mst II)  
 produkt PCR je štěpen na dva fragmenty (na gelu 2 proužky)



▼

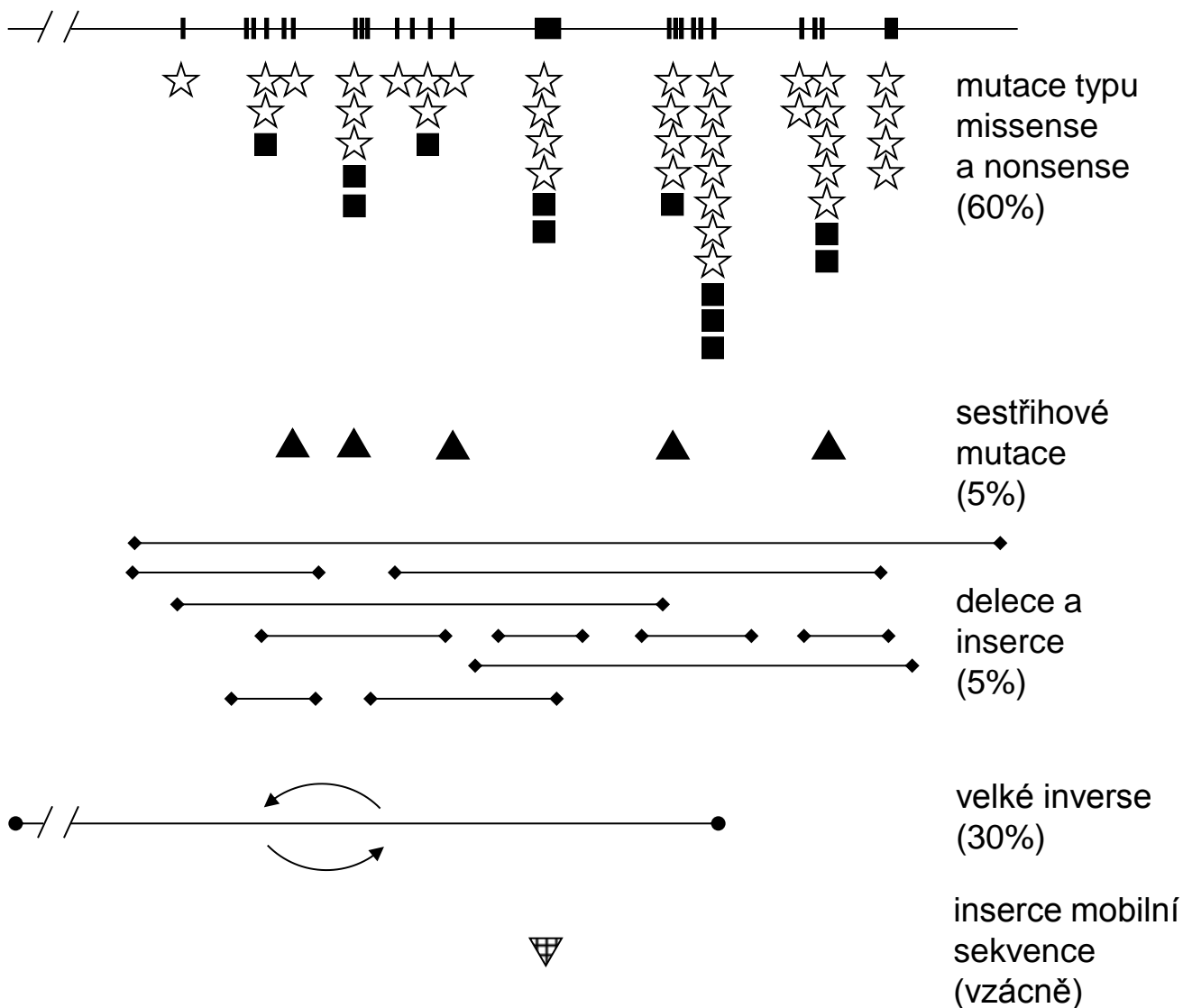
CCT GTG GAG AAG  
 Pro Val Glu Lys

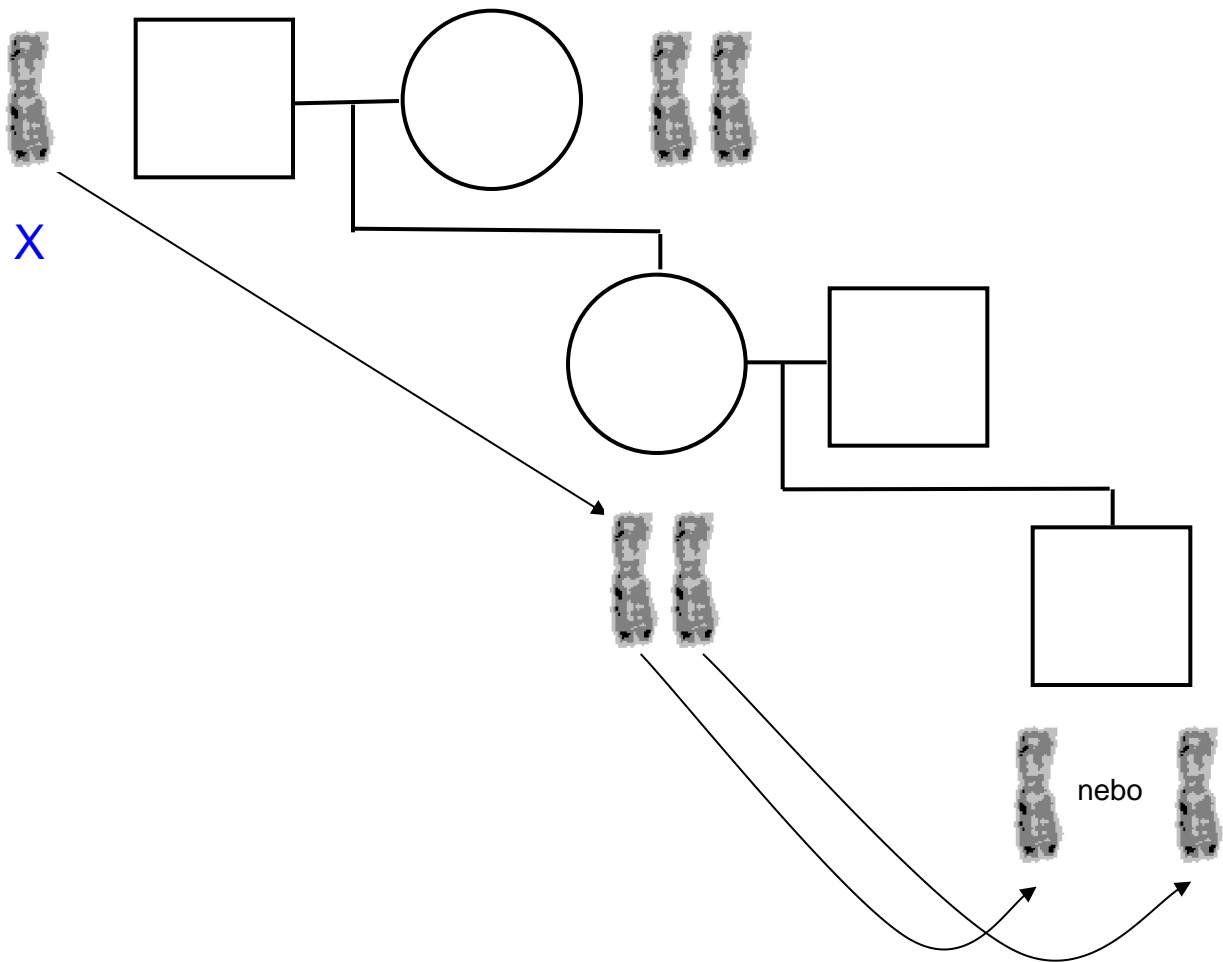
$\beta^S$  - mutovaná sekvence (není štěpena Mst II)  
 produkt PCR není štěpen (na gelu jeden proužek)

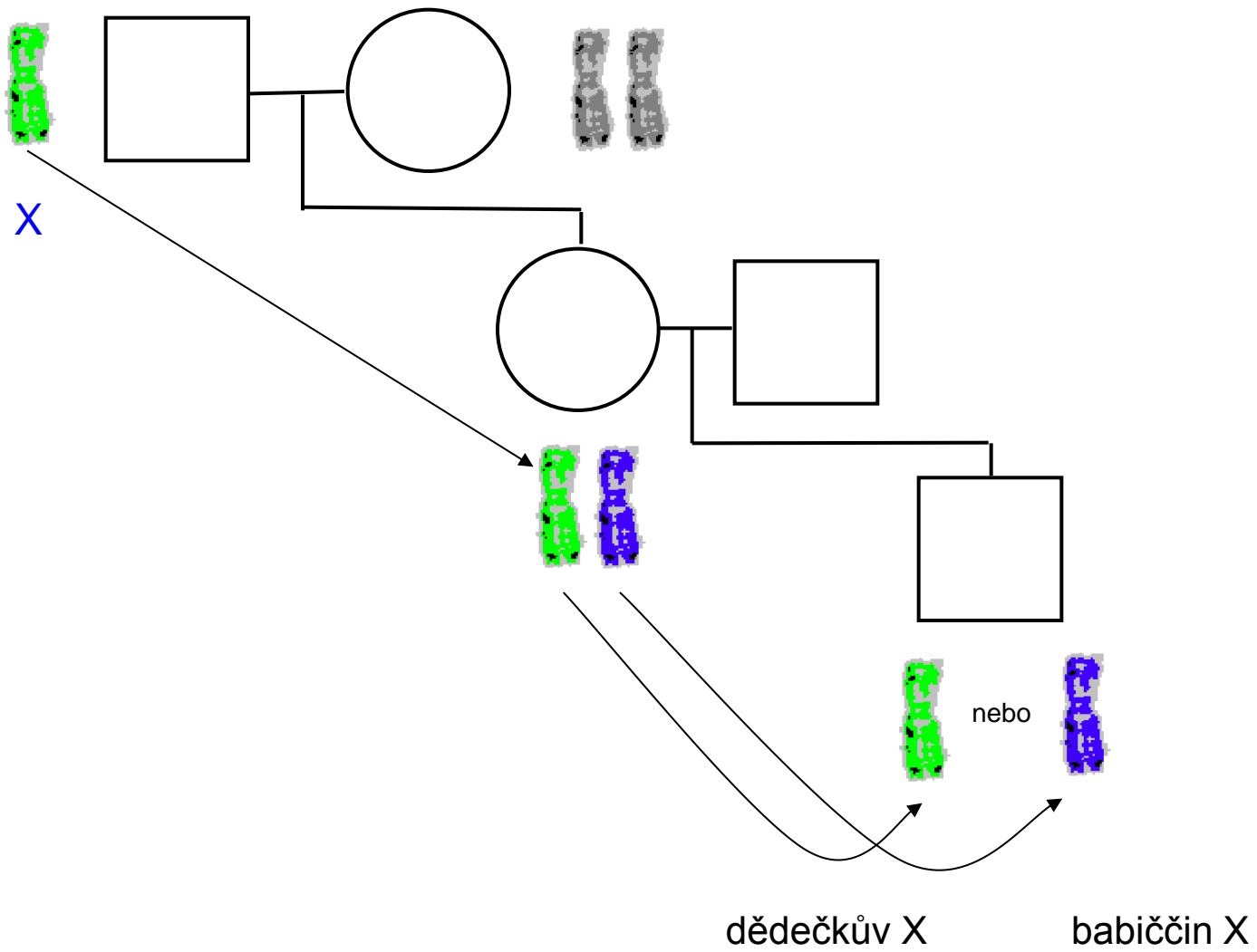


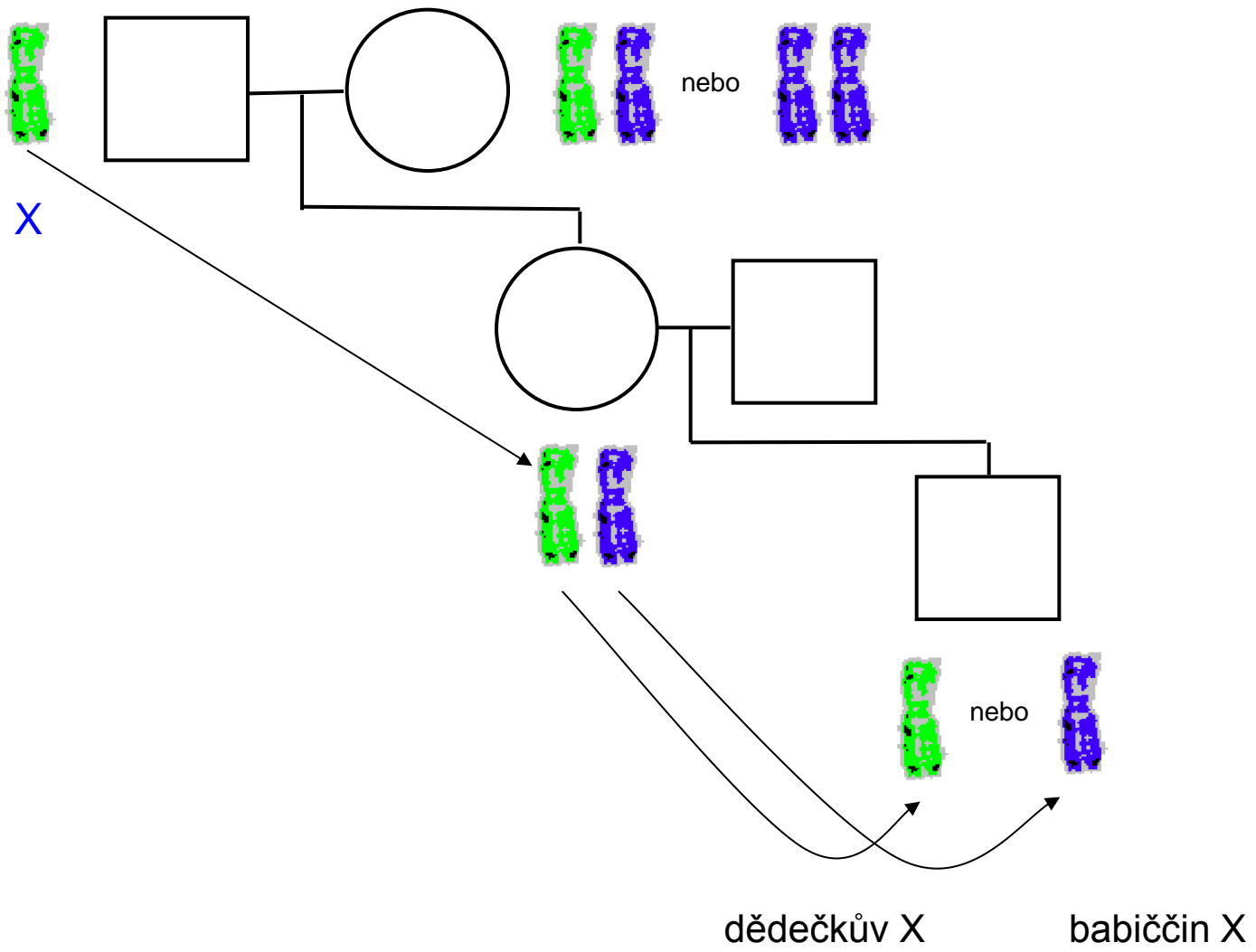
přímá diagnostika  
 přímá detekce kauzální mutace

gen pro faktor VIII (26 exonů)



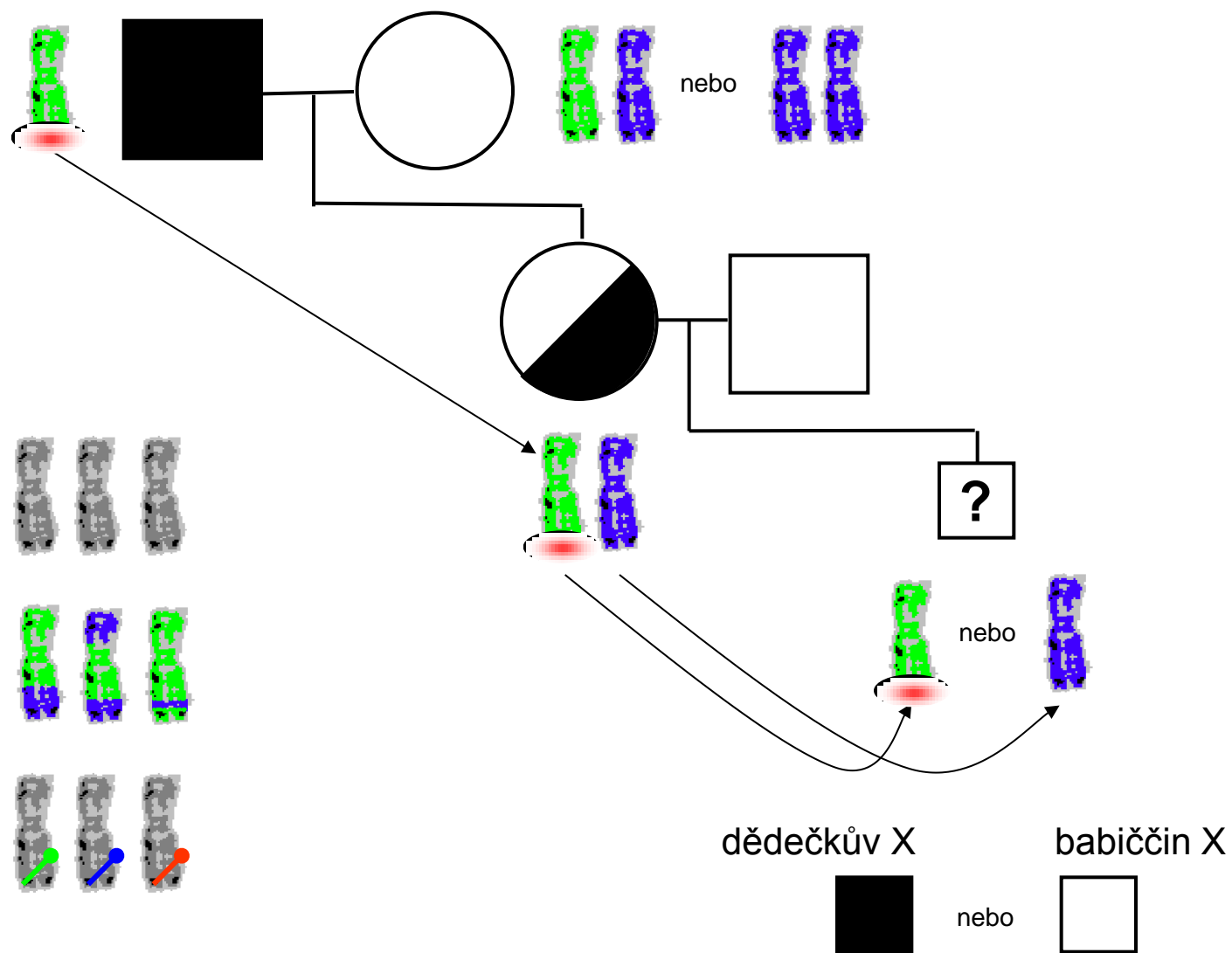




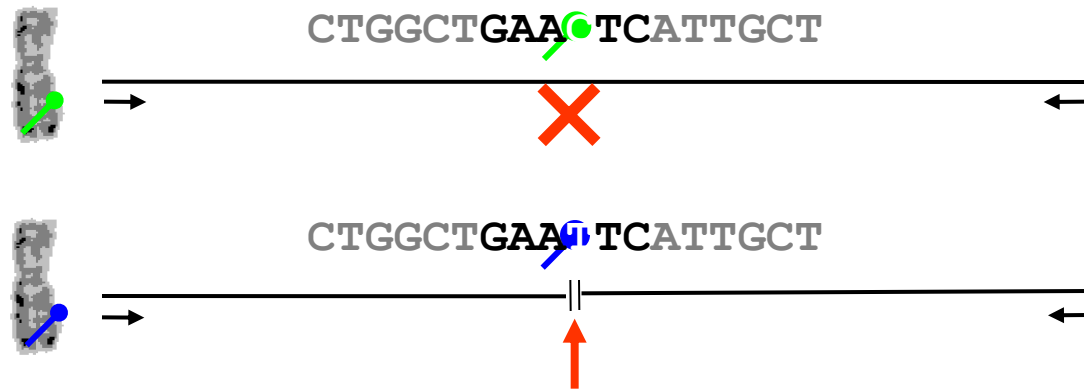




# F8 - hemofilie A

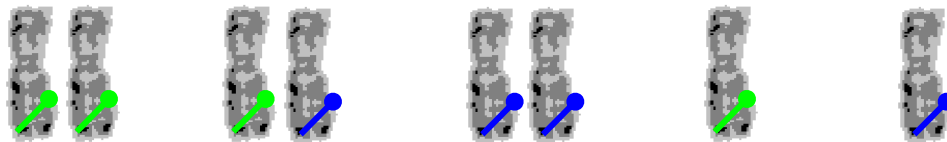
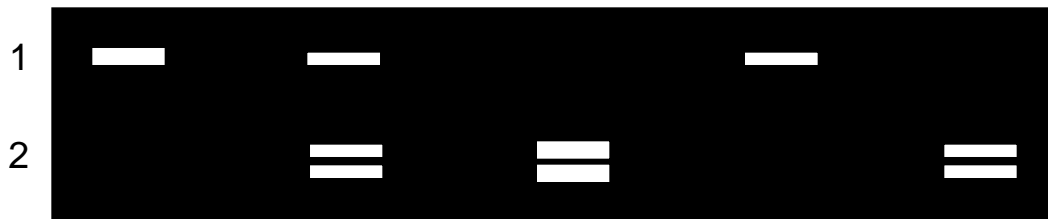


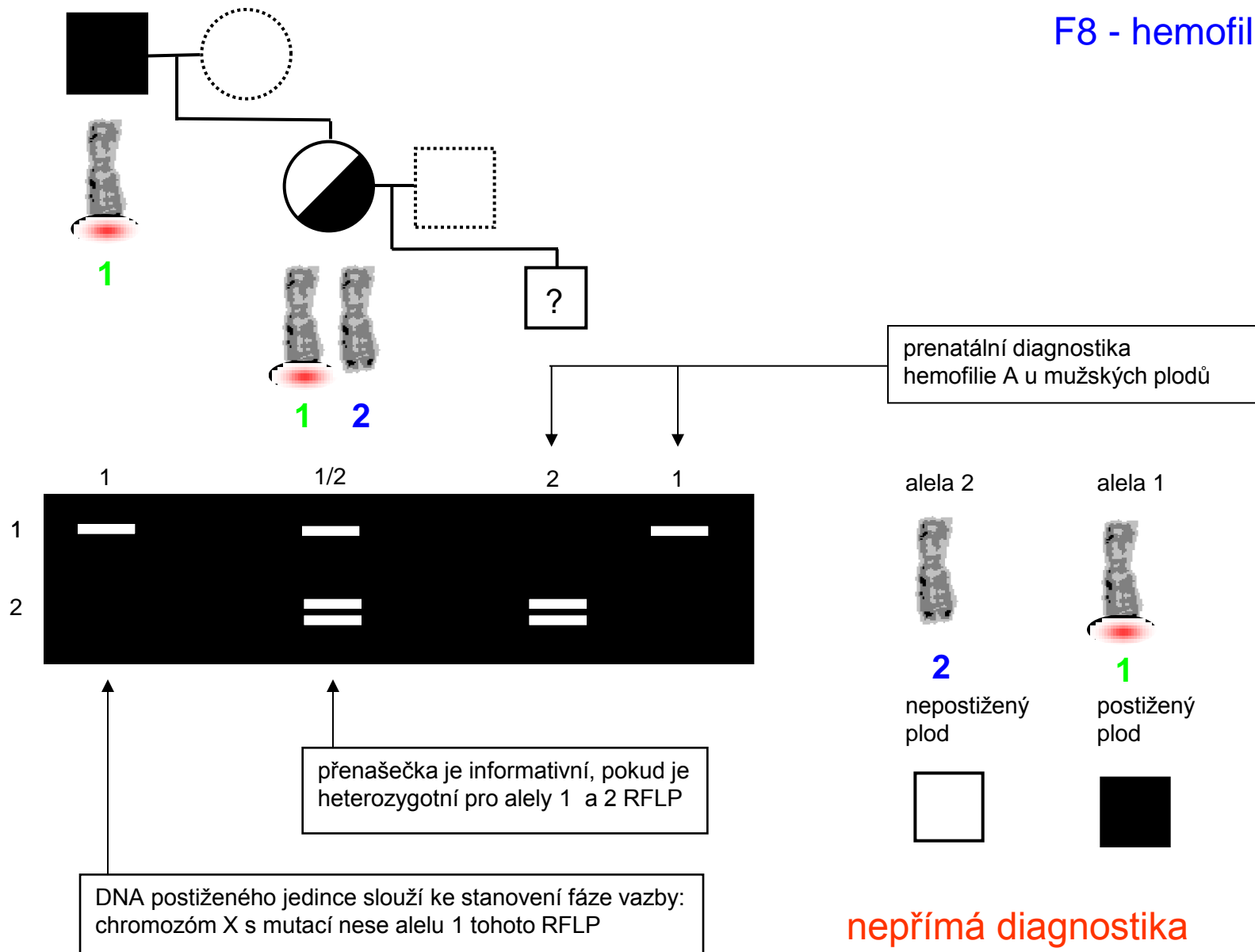
# polymorfismus typu SNP (Single Nucleotide Polymorphism) mění restriční digest - RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)



alela 1  
štěpné místo nepřítomno  
produkt PCR neštěpen  
(na gelu 1 proužek)

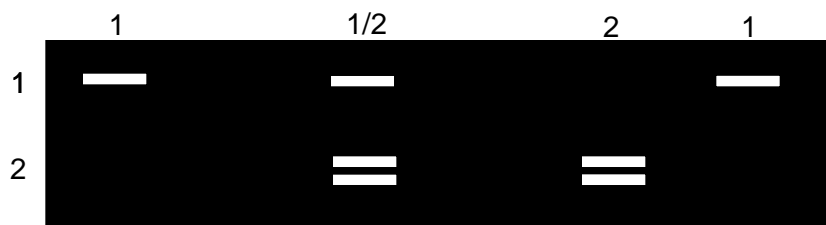
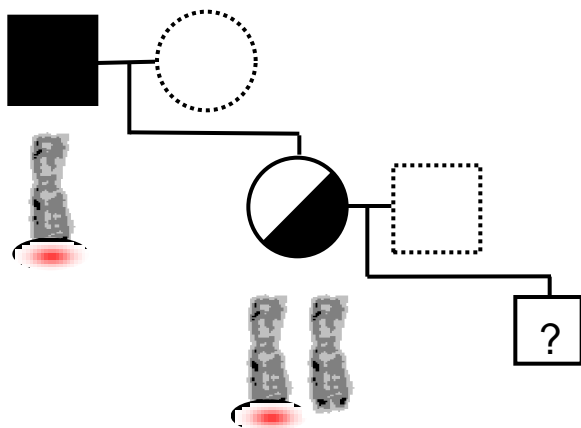
alela 2  
štěpné místo přítomno  
produkt PCR štěpen  
(na gelu 2 proužky)





**nepřímá diagnostika**  
 nepřímé sledování přenosu  
 mutované alely v rodině  
 pomocí polymorfního DNA markeru

rodina A



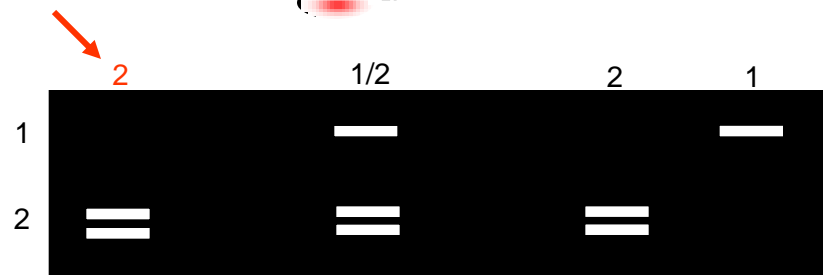
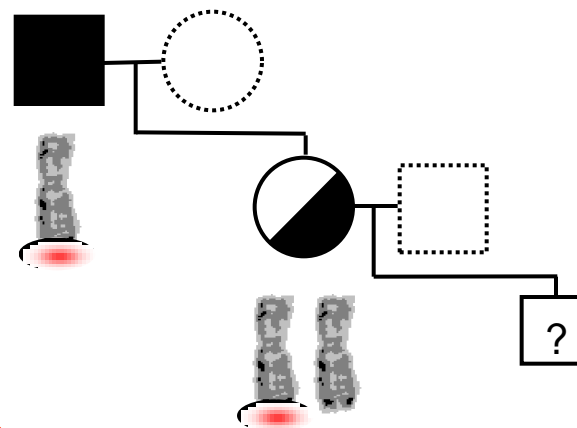
fáze vazby

heterozygozita

předpověď



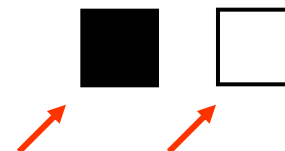
rodina B



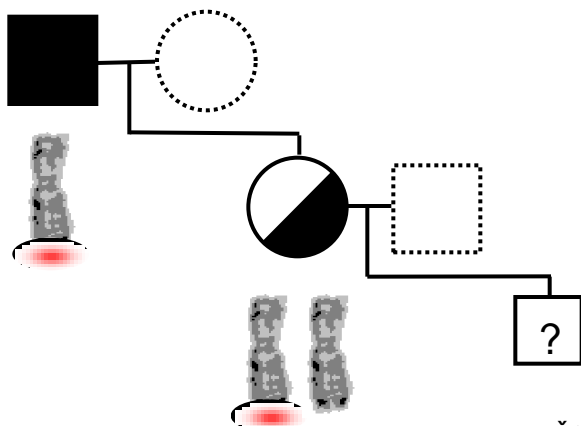
fáze vazby

heterozygozita

předpověď



rodina C

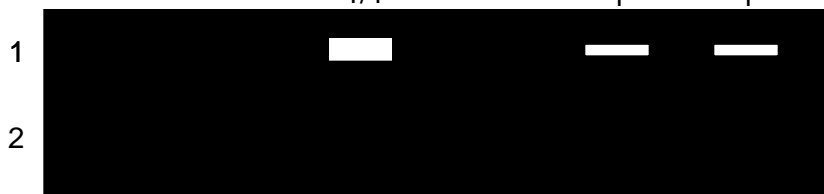


všechny mužské plody

1/1

1

1



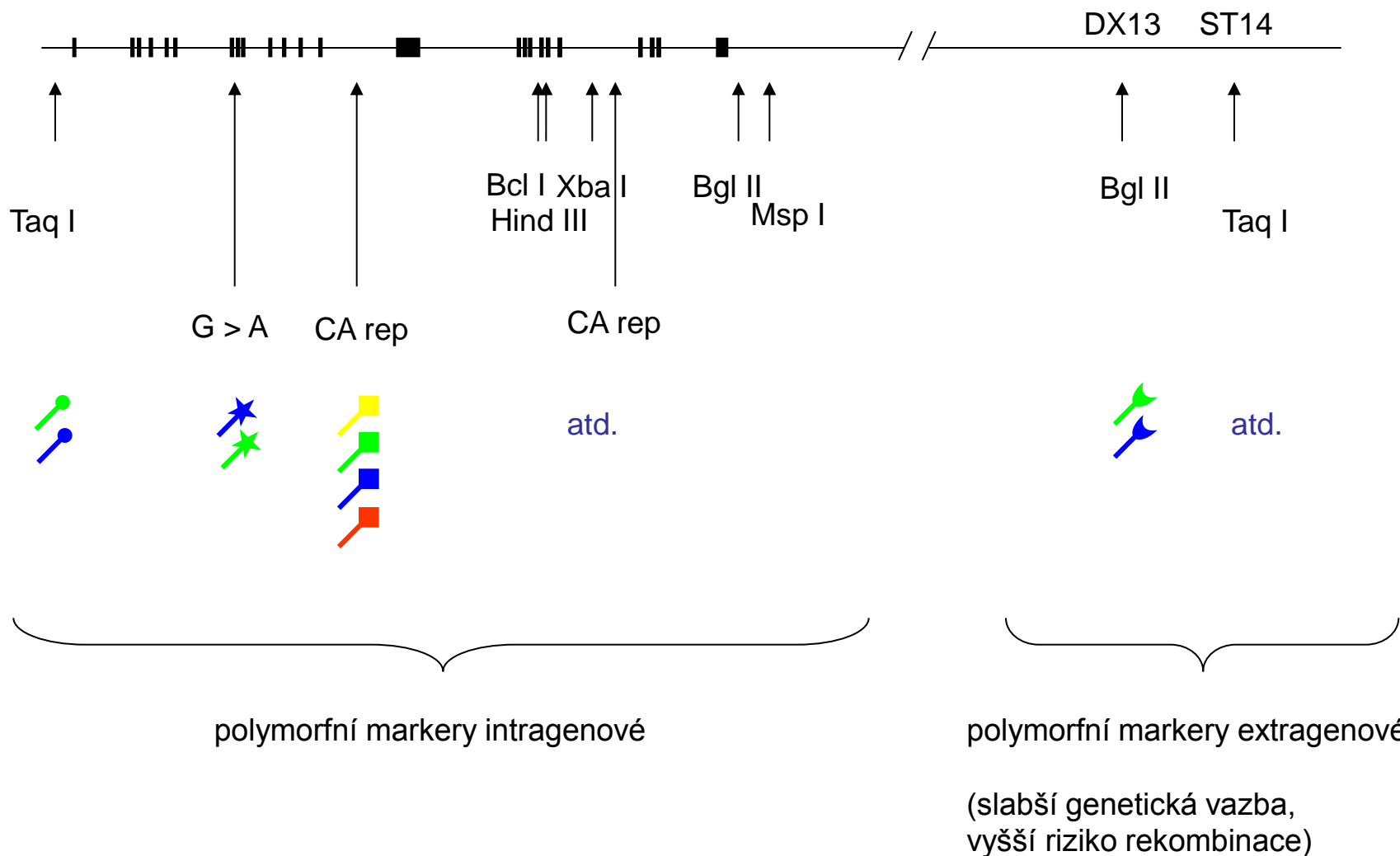
homozygozita

předpověď nemožná



rodina není informativní pro tento polymorfismus,  
polymorfismus není informativní v této rodině

gen pro faktor VIII (26 exonů)



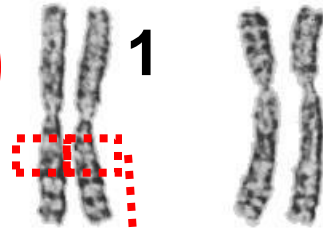


1500x

monogenní choroba – modifikující geny

GIT

**MUC1** mucin 1



VNĚJŠÍ PROSTŘEDÍ

plicní infekce



tumour necrosis factor  $\alpha$

**TNFA**



mannose-binding lectin 2

**MBL2**



**NOS1**

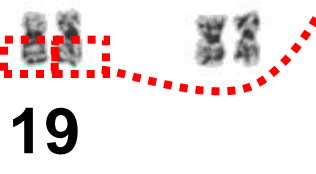
nitric oxide synthase 1

plicní funkce

MI

CF modifier 1

**CFM1**



glutathione-S transferase P1

**GSTP1**



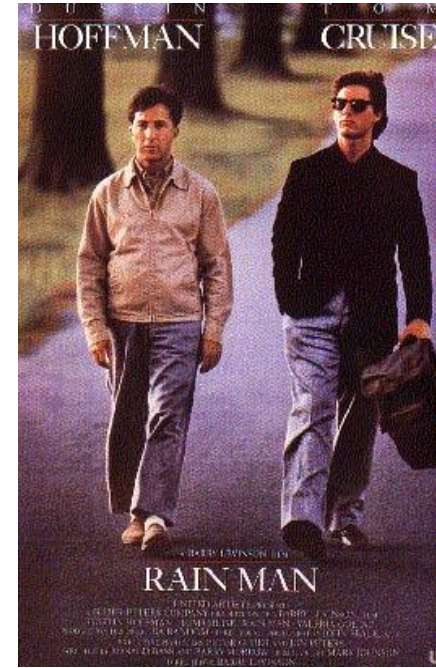
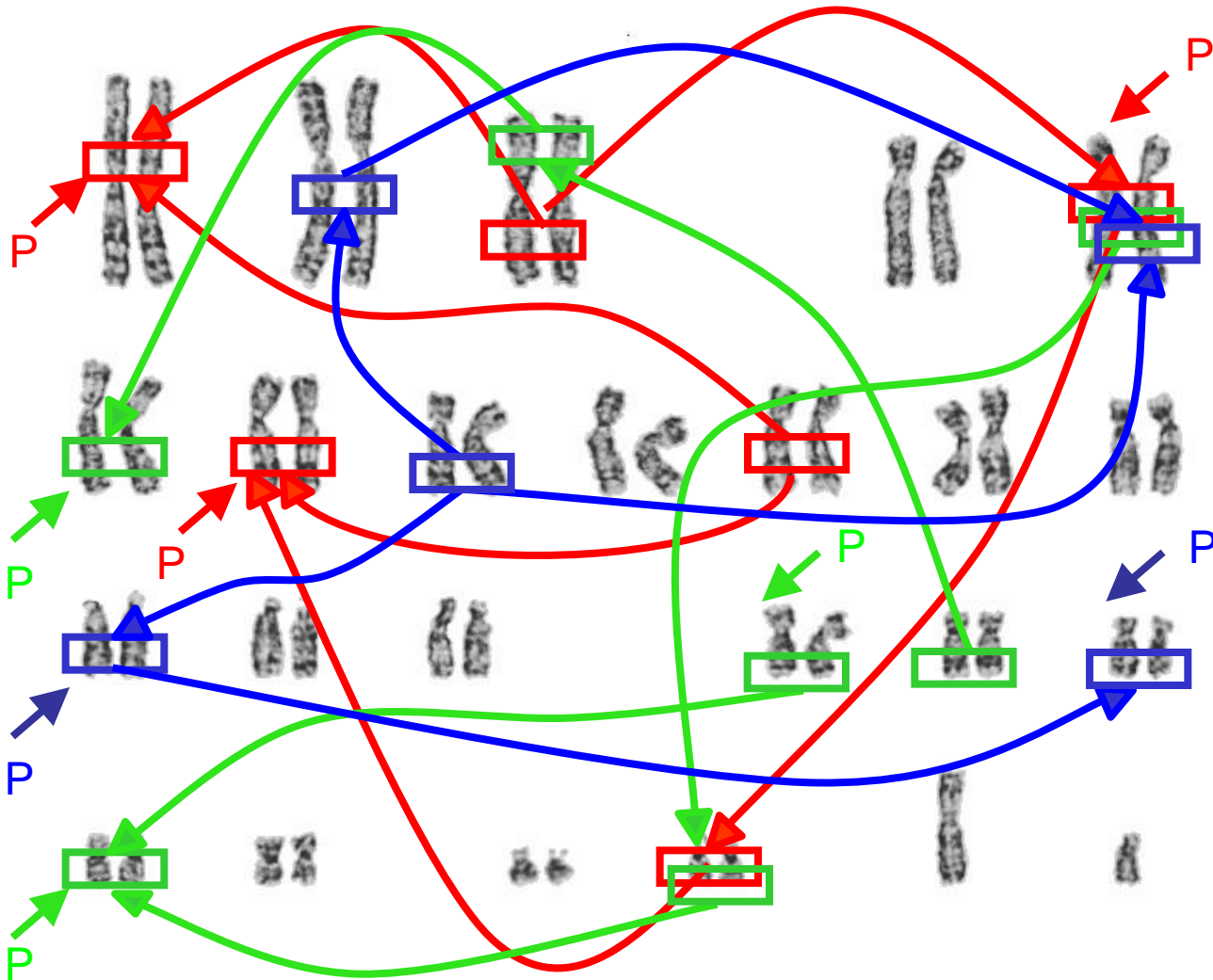
játra

hranice mezi monogenní a multifaktoriální chorobou ?

MI  
játra

ADIPOR2 (adiponectin receptor 2), 12p; CLCA1 (Cl channel, calcium activated, 1), 1p  
SERPINA1 (serine proteinase inhibitor, A1), 14q; ABCB4 (ATP-binding cassette, B4), 7q

# multifaktoriální choroba

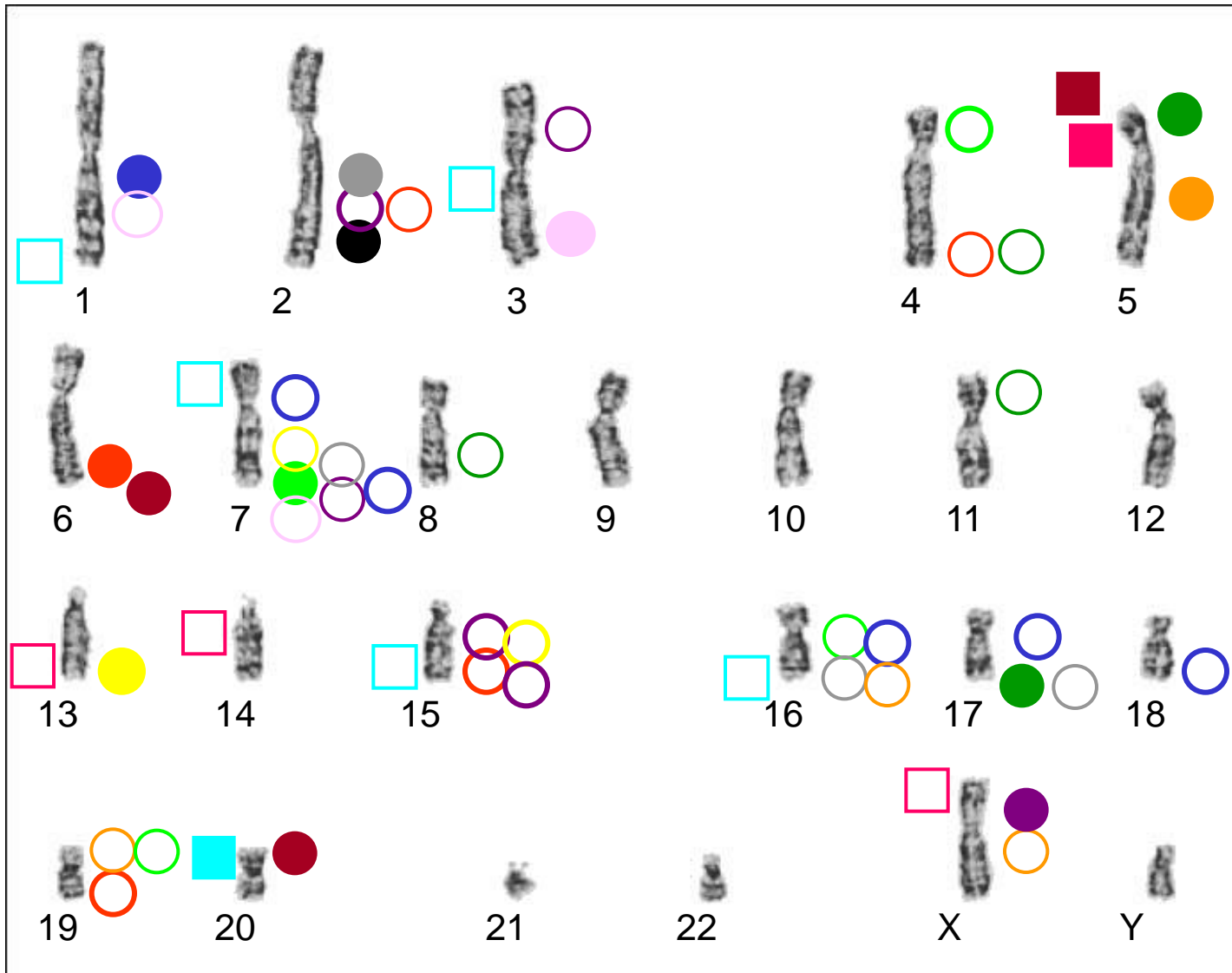


heritabilita 90%





predisponující geny



celogenomové screeny

- IMGSAC (1998)
- Philippe (1999)
- Risch (1999)
- Barrett-CLSA (1999)
- Buxbaum (2001)
- Liu (2001)
- IMGSAC (2001)
- Shao (2002)
- Auranen (2002)
- Yonan (2003)
- ...
- ...
- ...
- Weiss (2009)
- Weiss (2009)
- Wang (2009)
- Anney (2010)

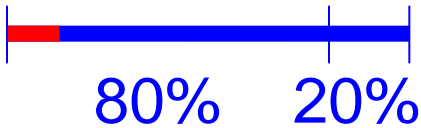
identifikace predisponujících alel je obtížná

# počopení multifaktoriálních chorob

NATURE | Vol 456 | 6 November 2008

kardiovaskulární choroby  
nádorová onemocnění  
autoimunitní choroby  
psychiatrické poruchy

výška postavy  
geny prostředí



2010:

201 SNP: 16%

mnoho variant  
vzácné varianty  
malé studie  
CNV  
regulace  
epigenetika

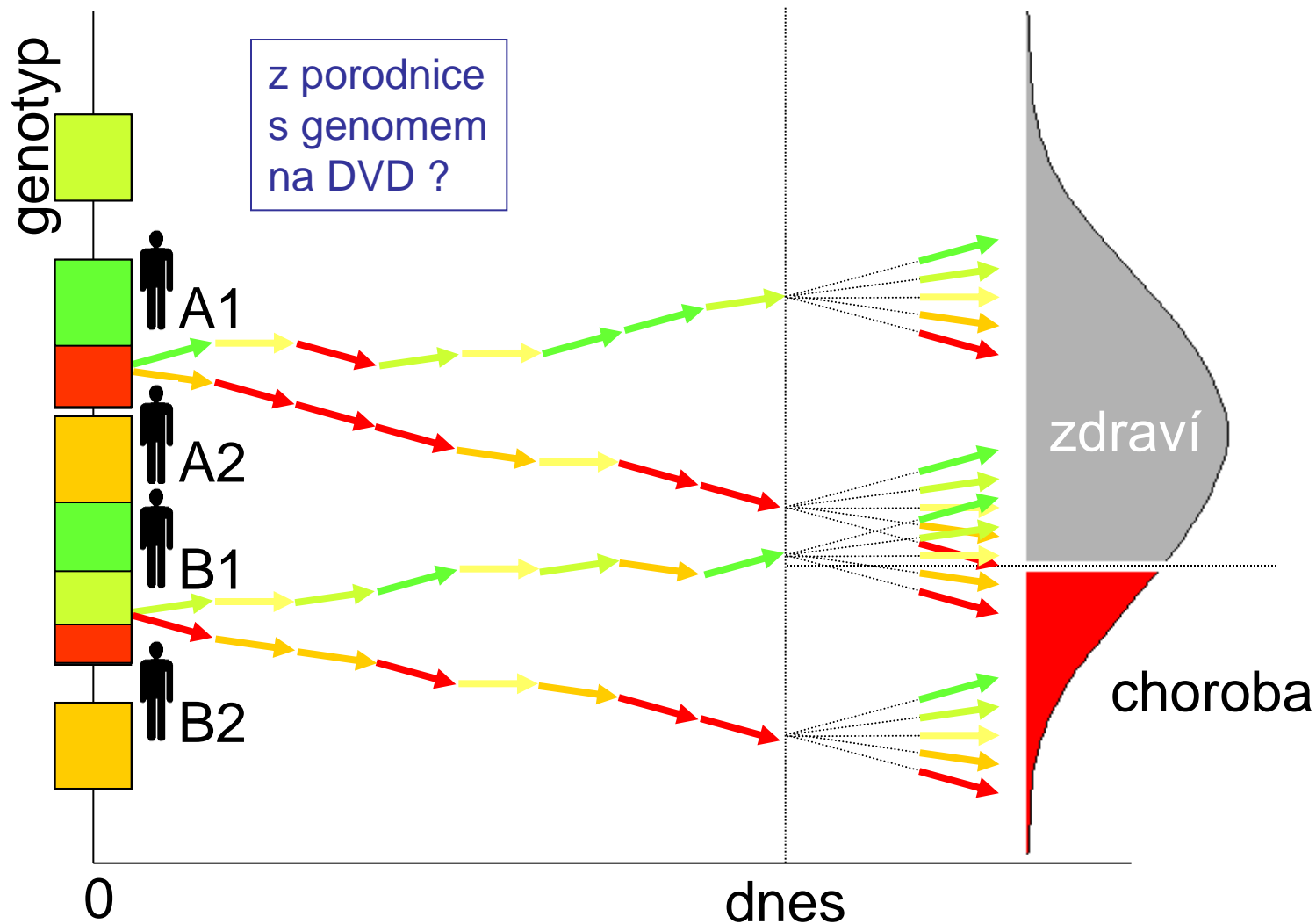
## The case of the missing heritability

gen pro Huntingtonovu choreu  
gen pro hemofilii A  
gen pro cystickou fibrózu  
gen pro syndrom fragilního X  
geny pro predispozici k nádorům  
geny pro predispozici k autismu  
(alela!)

**GENY ZDE NEJSOU OD TOHO,  
ABY ZPŮSOBOVALY CHOROBY**

---

nomenklatura genů odráží to,  
že většinou nechápeme normální  
fyziologickou funkci genu (proteinu)



Sir William Osler ('The principles and practice of medicine', 1892)  
 "... if it were not for the great variability among individuals  
 medicine might as well be a science and not an art."

# FENOTYP NÁDOROVÉ BUŇKY

nezávislost na vnějších růst stimulujících signálech  
necitlivost k vnějším růstově inhibičním signálům  
schopnost neomezené buněčné replikace  
schopnost vyhnout se apoptóze  
schopnost angiogeneze  
schopnost invaze (a tvorby metastáz)

nádorová onemocnění: heterogenní skupina chorob  
podmíněná genetickými a environmentálními faktory

vývoj nádoru je evoluční proces

genetické změny

zárodečné (germinální) x somatické

driver + passenger mutace

# GENOTYP NÁDOROVÉ BUŇKY

signalizace <sub>1</sub>

signalizace <sub>2</sub>

buněčný cyklus <sub>1</sub>

apoptóza <sub>1</sub>

apoptóza <sub>2</sub>

stabilita genomu <sub>1</sub>

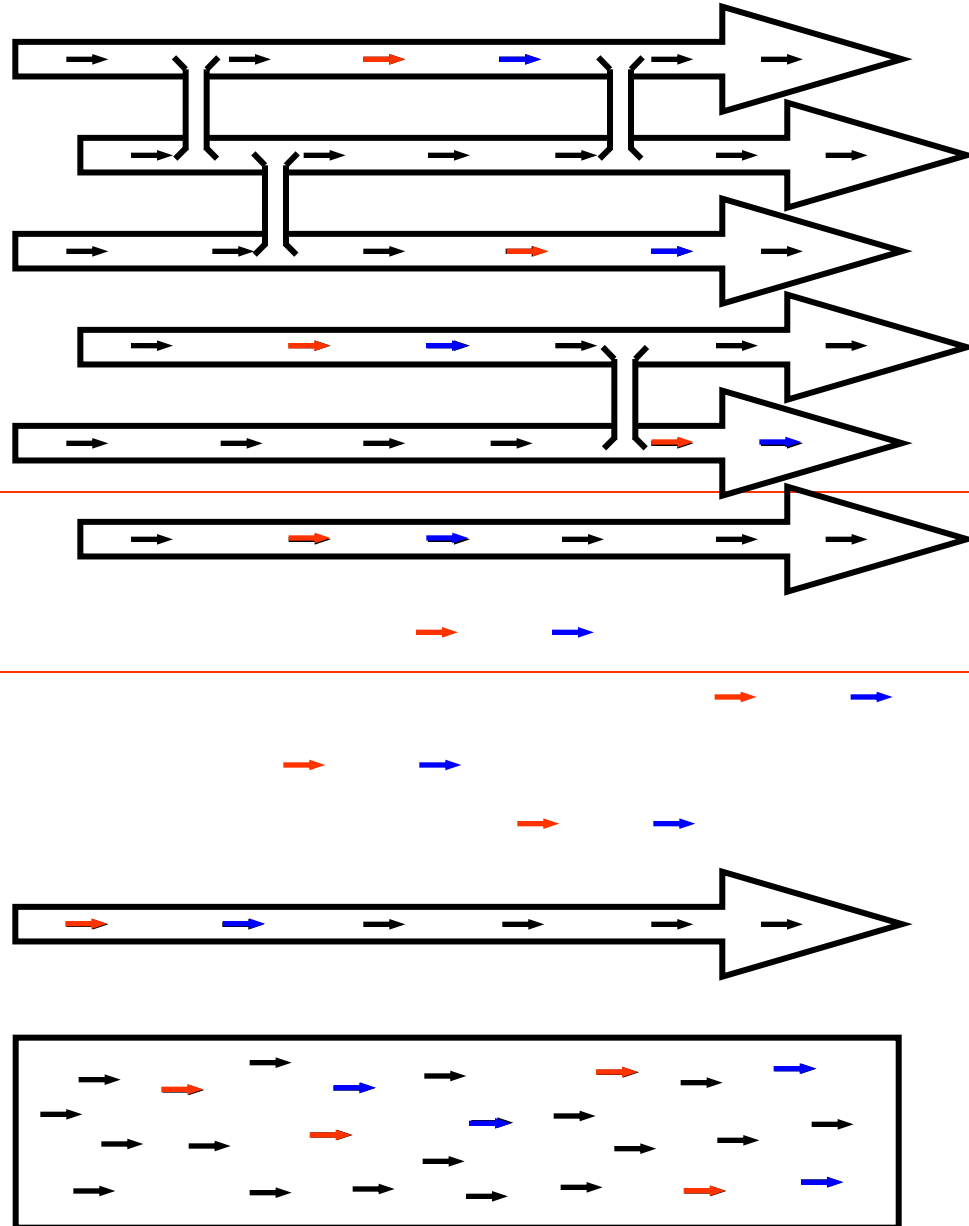
stabilita genomu <sub>2</sub>

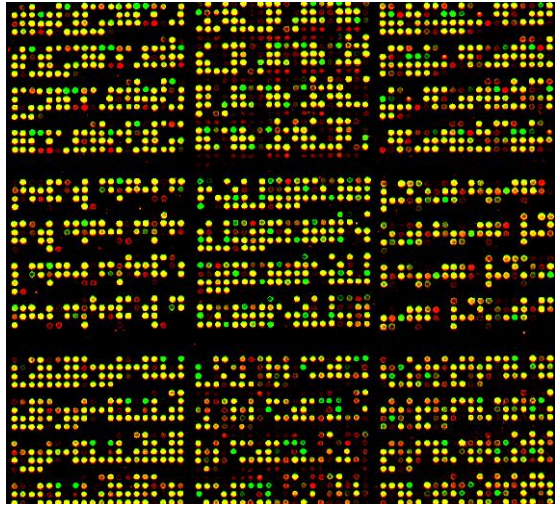
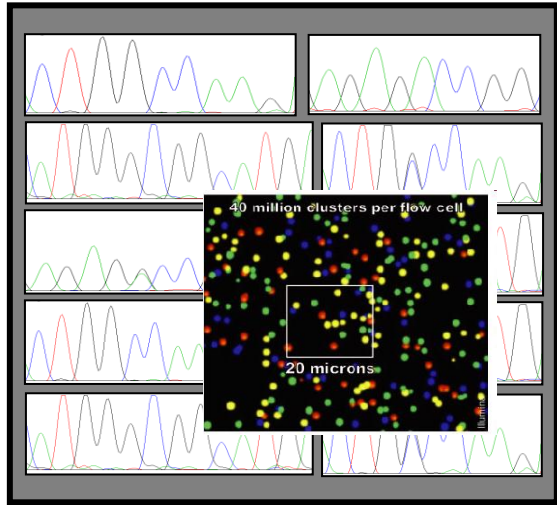
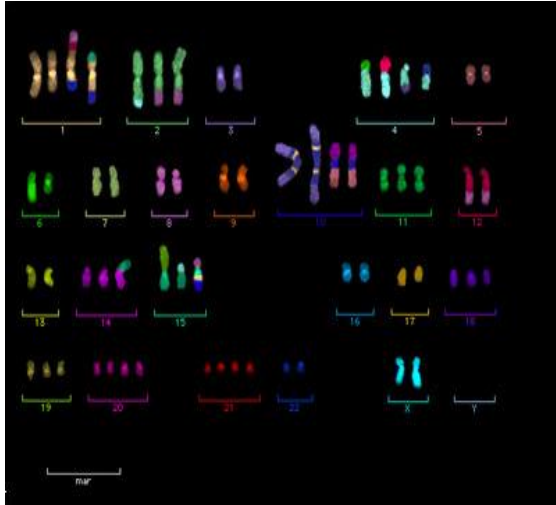
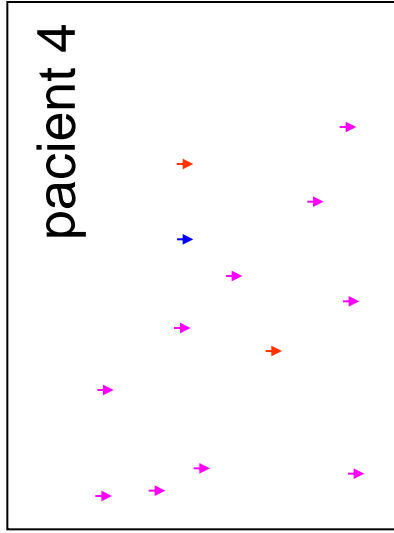
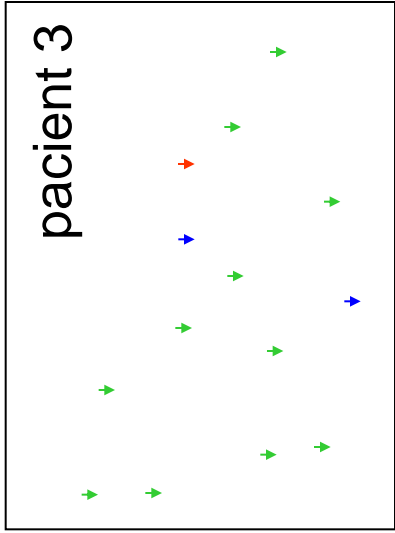
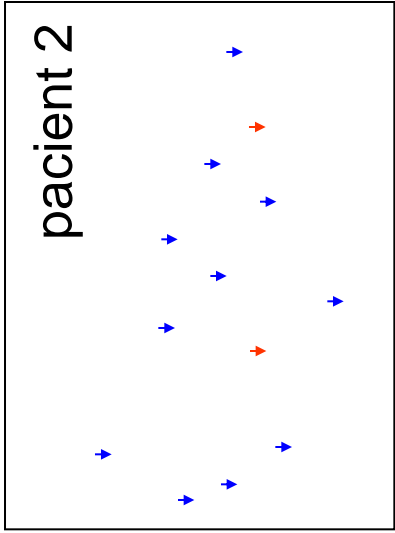
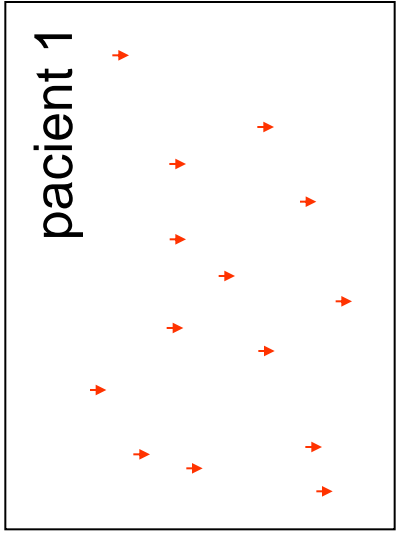
... ..

angiogeneze <sub>n</sub>

invazivita <sub>n</sub>

náhodné změny

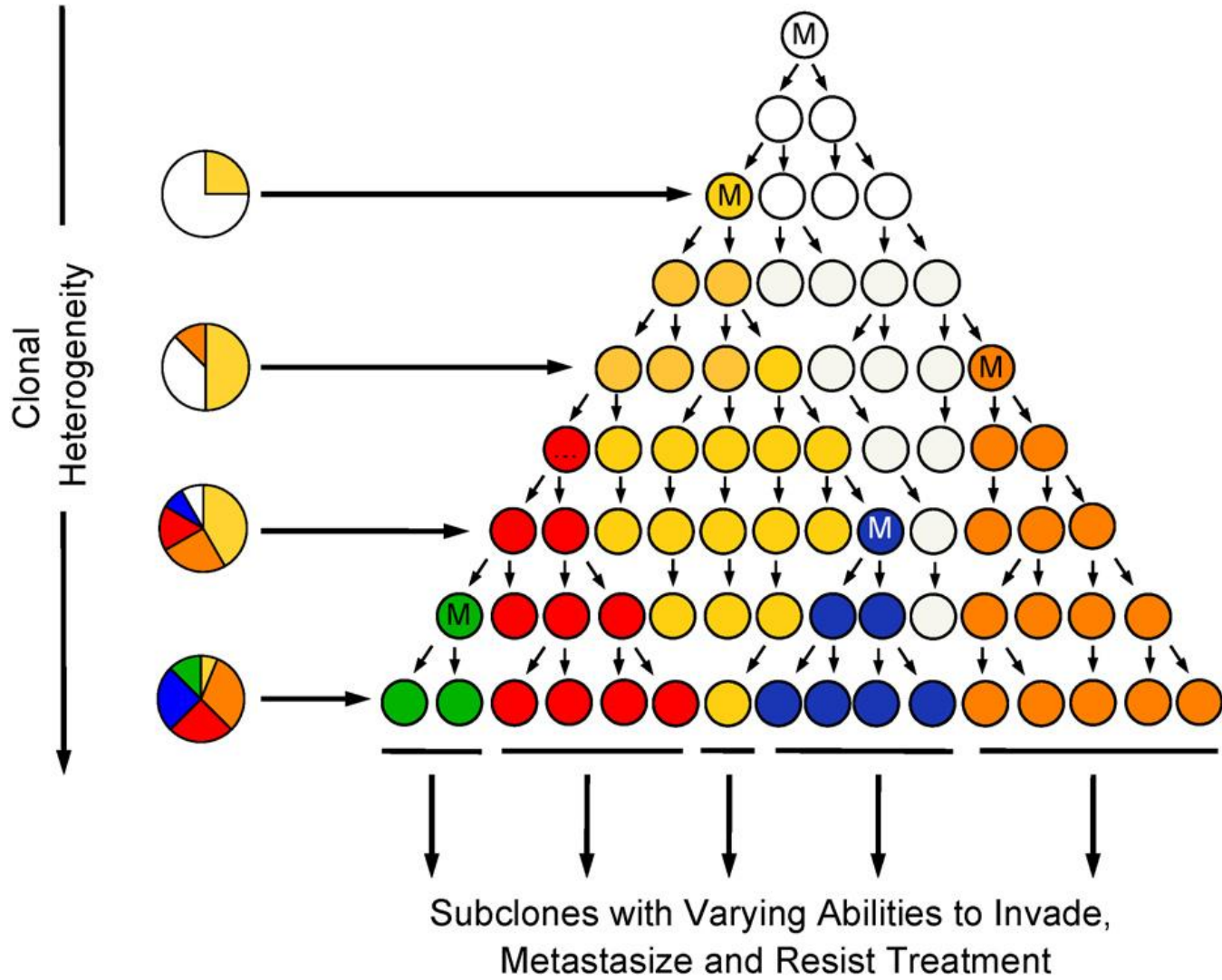




# HETEROGENITA

- každý nádor je jedinečný evoluční experiment
- několik buněčných drah musí být aktivováno, několik inaktivováno
- na molekulární úrovni toho lze dosáhnout mnoha různými způsoby (kvalitativní nebo kvantitativní změny exprese genů; změny podmíněné geneticky, epigeneticky, prostředím)
- za vysokou heterogenitou na úrovni genů je několik klíčových drah, které mohou být pro různé nádory podobné





# GENY AKTIVNÍ V NÁDOROVÉM BUJENÍ

## tumor supresorové geny

tumor supresorové geny v užším slova smyslu  
mutátorové geny - udržování stability genomu

brzdí proliferaci

vyřazení z funkce - dva zásahy

(inaktivace obou alel, recesivní na buněčné úrovni)

důležité u vrozené predispozice k nádorům

(zárodečná mutace jedné alely,

predispozice je dominantní na úrovni rodokmenu)

## (proto)onkogeny

podporují proliferaci

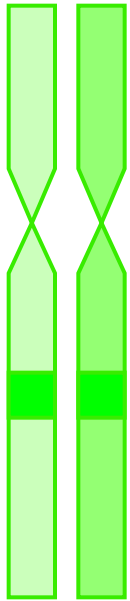
aktivace - jeden zásah

# NĚKTERÉ (PROTO)ONKOGENY

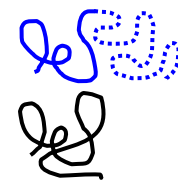
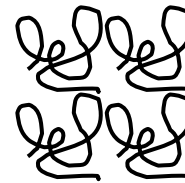
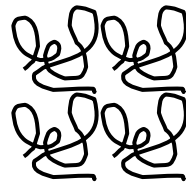
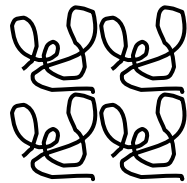
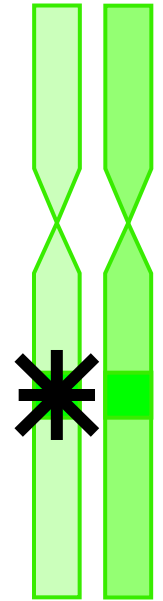
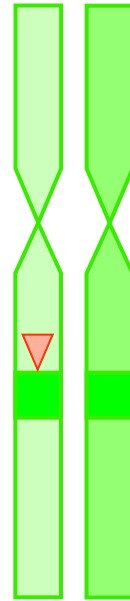
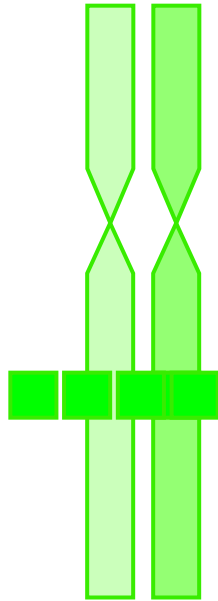
gen	chrom. lokalizace	funkce proteinu	somatické mutace	mechanismus aktivace (nejč.)
K-RAS	12p12	signalizace (G-protein)	rakovina střev, pankreatu, plic, endometria	bodové mutace
ERB-B2	17q21	signalizace (receptor)	rakovina prsu, ovarií, žaludku	amplifikace
C-MYC	8q24	transkripční faktor	Burkittův lymfom, rakovina plic	amplifikace
N-MYC	2p24	transkripční faktor	neuroblastom	amplifikace
BCL2	18q21	protiapoptotický faktor	lymfom B buněk	ch. translokace
ABL	9p34	signalizace (Tyr kináza)	leukémie	ch. translokace
MDM2	12q13	vazba p53	sarkomy	amplifikace

# AKTIVACE (PROTO)ONKOGENŮ

normální  
buňka



mechanismy aktivace v nádorové buňce  
(somatické mutace)



amplifikace

inserční  
aktivace

translokace  
- poziční  
efekt

translokace  
- fúzní  
gen

bodová  
mutace

# NĚKTERÉ TUMOR SUPRESOROVÉ GENY

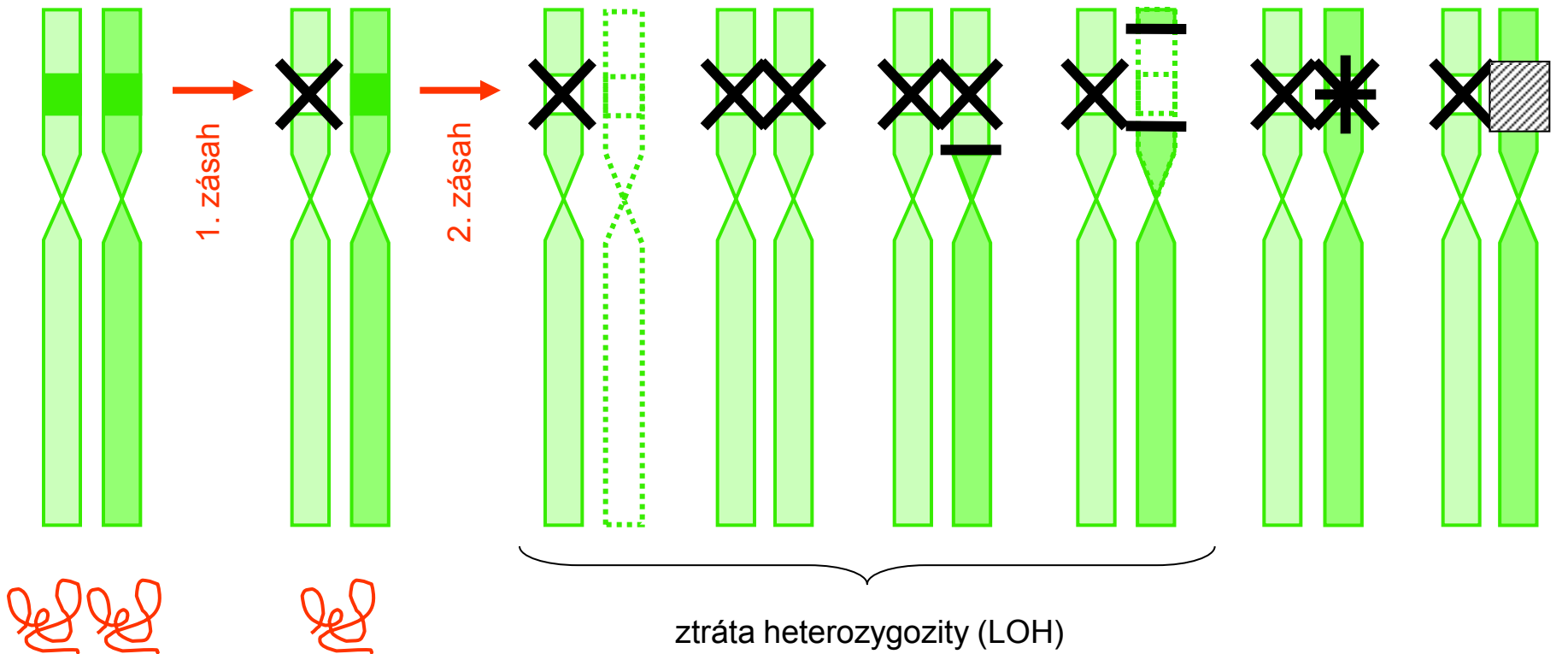
gen	chrom. lokalizace	funkce proteinu
RB1	13q14	regulace transkripce, buněčný cyklus
APC	5q21	buněčná adheze, buněčná signalizace
MSH2	2p16	reparace DNA
BRCA1	17q21	reparace DNA
TP53	17p13	regulace transkripce, odpověď na poškození DNA, apoptóza
NF2	22q12	vazba membrány a cytoskeletu
VHL	3p25	elongace transkripce
CDKN2	9p21	buněčný cyklus
PTCH	9q22	buněčná signalizace
DCC	18q21	buněčná adheze

# INAKTIVACE TUMOR SUPRESOROVÝCH GENŮ

normální buňka

inaktivace jedné alely

úplná inaktivace v nádorové buňce - dva zásahy (dvě somatické mutace)



ztráta chromozómu

ztráta a duplikace chromozómu

mitotický cross-over

delece

bodová mutace

metylace