



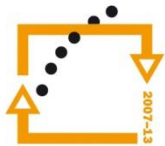
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace předmětu

Genetika člověka

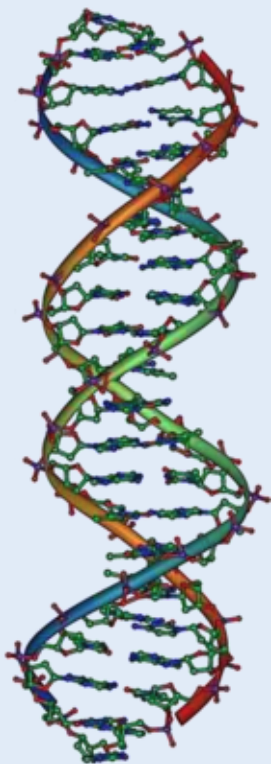
GCPSB

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

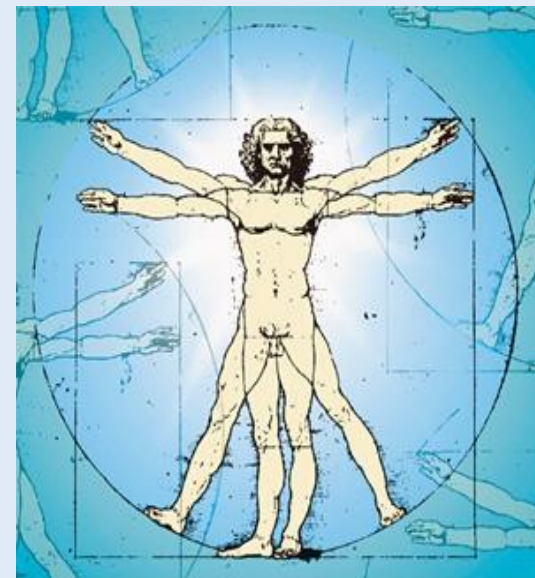
Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032

Genetika člověka / GCPSB

1. Historie, Prenatální diagnostika

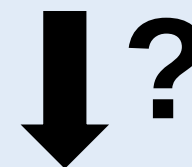
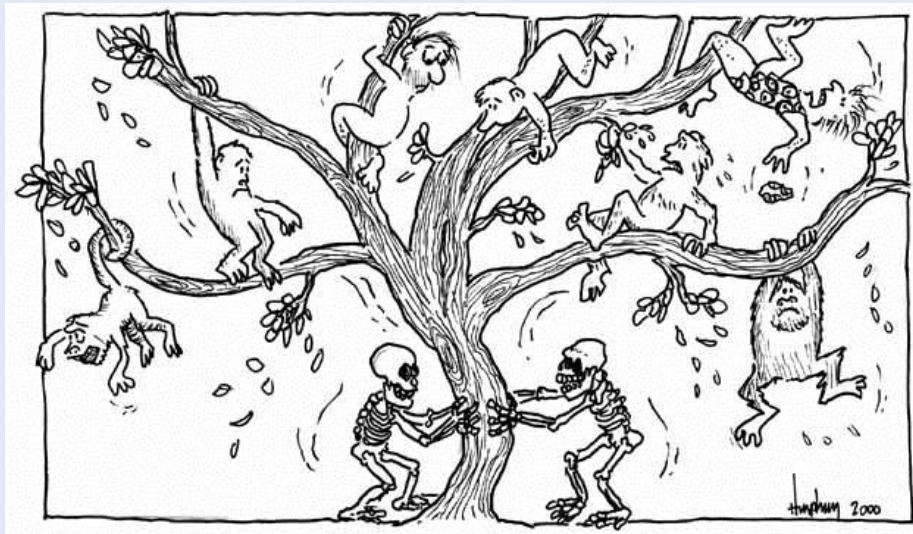


Radim Vrzal
2015



Historie genetiky

Prenatální diagnostika



Historie genetiky člověka I.

- **Tisíce let zpátky** - lidské nemoci infekčního původu či jako následky malnutrice – izolované skupiny
- **Posledních 1 000 let** – infekce fatální pro hustá osídlení (Španělská chřipka 1917-1920, cca 50 milionů mrtvých)



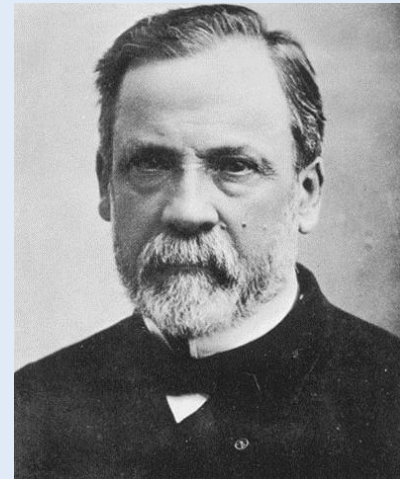
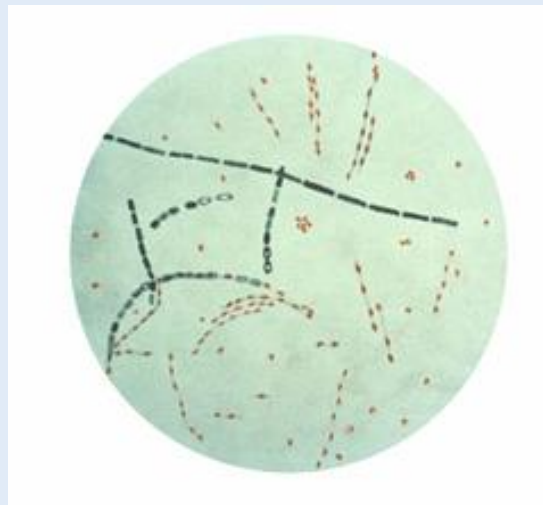
- 18. st.** - systematický přístup
- aseptické techniky
 - lepší vybavení
 - anestézie
 - publikovaný výzkum



Sjednocení nemocí na základě symptomů !

Historie genetiky člověka II.

- **1876** – R. Koch – *Bacillus anthracis* – původce antraxu (1905 Nobelova cena)
- **1881** – L. Pasteur vakcína



- **Začátek 20.st.** – identifikace biologických příčin nemocí – syfilitida, cholera, tyfus, aj. ➔ vakcíny, léčiva

Historie genetiky člověka III.

- Kolem **1900** – zaměření na nemoci rodinného původu
- znovuobjevení práce **J.G.Mendela** – Zákony dědičnosti

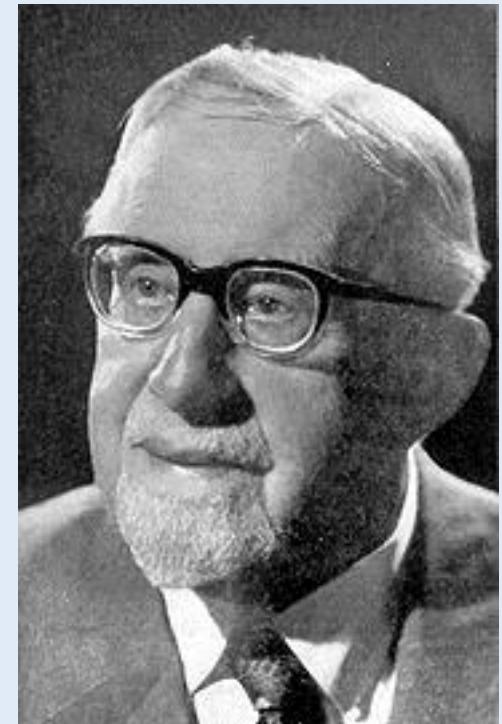
Hugo de Vries



Carl Correns



Erich von
Tschermak



Historie genetiky člověka IV.

- Kontinuita forem a struktur které organismy vykazují v generacích = **dědičnost**
- Problém variace uvnitř druhu
 - Co určuje neměnnost druhu ?
 - Jak se příslušníci stejného druhu stanou odlišnými jeden od druhého?



Historie genetiky člověka V.

- Využití dědičnosti v dávných dobách: zlepšování vlastností zvířat, rostlin křížením = **domestikace**



- Mnoho nemocí rodinných („**run in family**“)

Talmud - obřízka → výjimky → hemofilici

- Rodinné nemoci nebyly studovány systematicky – d'áblové, křížení člověka se zvířaty.

Historie genetiky člověka VI.

- **1644** – Kenelm Digby – přírodní filosof - 8 členů z 5 generací jedné rodiny mělo extra palec na levé ruce = rodinná **polydaktylie**

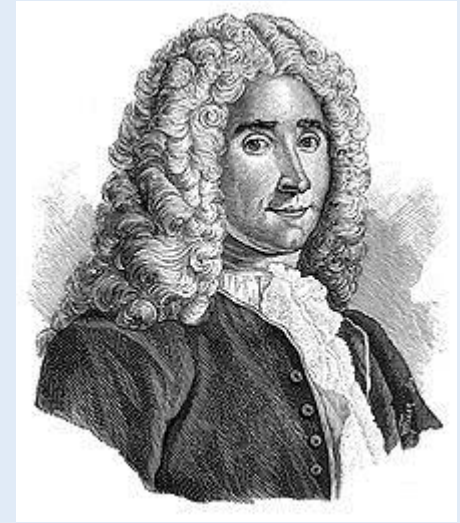


- **zmínka v Bibli** (Filištínský šampion) –
„A byl tam muž veliké postavy, kterýž měl u rukou a u noh po šesti prstech, všech čtyřmecítma, a byl také syn toho obra.“

(2 kniha Samuelova, kapitola 21, verš 20)

Historie genetiky člověka VII.

- **18.st.** – René Antoine Ferchault de Réaumur = **polydaktylie** – rozpoznány typy dědičnosti = každý potomek měl alespoň jednoho rodiče se stejným stavem, stejný počet mužů a žen bylo ovlivněno → znaky **autozomálně dědičné nemoci**



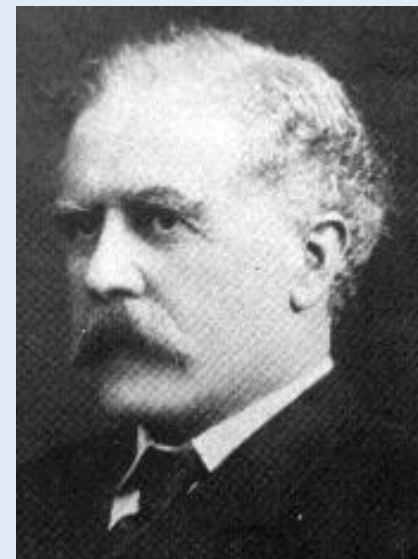
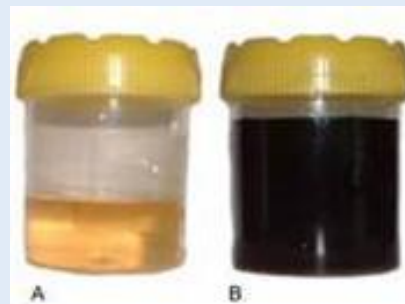
- **později v 18.st.** – rozpoznání hemofilie a barevného vidění → **X-vázaná choroba**

- **1900** – znaky organismu určeny jednotkami dědičnosti (geny) – přenášeny z generace na generaci s matematickou přesností → **typy dědičnosti lze určit z rodokmenů !!!**

Historie genetiky člověka VIII.

-1908 – Archibald Garrod – některé nemoci způsobeny chybnými fermenty (enzymy) -
Vrozené poruchy metabolismu

- 1902 – **alkaptonurie** → není vážná,
v pozdním věku vznik **ochronózy**
- Moč se zbarví do černa stáním na vzduchu
- Nadbytek homogentisové kyseliny (alkaptonu) se hromadí v moči



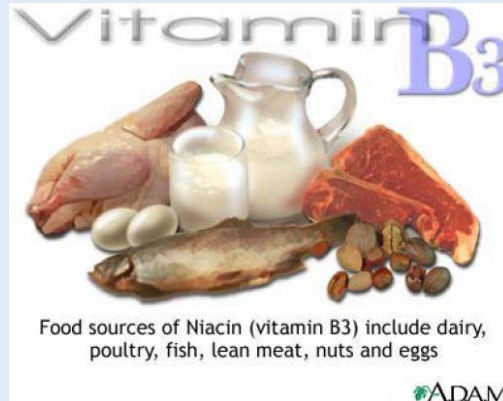
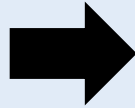
Sir Archibald Garrod,
around 1910.

- Značná část případů z manželství mezi bratranci a sestřenicemi – rodiče neměli příznaky → **Mendelův dědičný znak**

Historie genetiky člověka IX.

- První čtvrtina 20.st. – veřejnost/věda – **cokoliv je genetické podstaty**
- Mendelovské zákony brány umírněně či **ignorovány !!!**
- faktory sociální/prostředí byly zanedbávány (např. jih USA, zač. 20.st. – **Pellagra**- infekční či genetická podstata????)

Nutriční
deficit - niacin



Přítomnost jakéhokoliv
znaku v následujících
generacích **není důkaz**
genetické podstaty !!!

Historie genetiky člověka X.

Kolem 1920 – **lidské** (bída, zbožnost) a **sociální** (kriminalita, intelligence) **vlastnosti** = **geneticky podmíněné**

- Civilizace (zámožní, pocházející ze severní Evropy) je v nebezpečí !!!!
„zlé“ geny převažují nad „dobrymi“ geny

↓
„zlé geny nutno zastavit“ ➡ **EUGENIKA**



Historie genetiky člověka XI.

- Populární – vliv na imigrační zákony (1921 - Emergency Quota Act, 1924 - Johnson-Reed Act)
- **1927** – Nejvyšší soud US prosadil práva států zahrnout sterilizaci (soudce O. W. Holmes – „Three generations of imbeciles are enough.“)

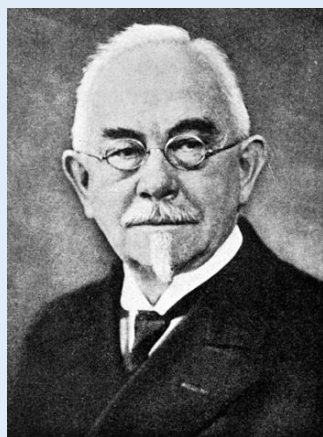


Principy eugenického hnutí prosazované nacisty

➔ **ztráta věrohodnosti**

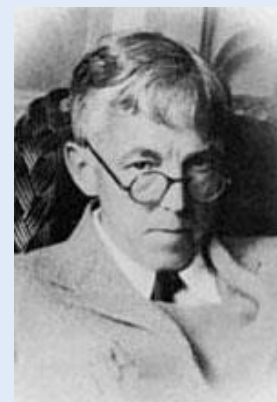
Historie genetiky člověka XII.

- **1908** – Hardy + Weinberg – alelové a genotypické frekvence zůstávají stabilní v populaci vzniklé náhodným pářením ($p + q = 1$)



- **1909** – Johanssen – pojem „gen, genotyp, fenotyp“

- **1910** – Dungen/Hirszfeld – ABO jsou dědičné dle Mendelových zákonů

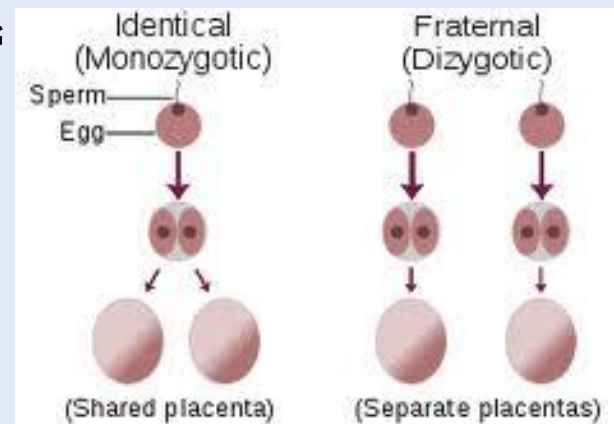


- **1919** – Haldane – pojem „centimorgan“

- **1930-32** – Haldane, Wright, Fischer - základy populační genetiky

- **30.léta** – Newman - studie znaků u dvojčat

- **1944** – Avery, MacLeod, McCarthy - DNA je genetický materiál



Historie genetiky člověka XIII.

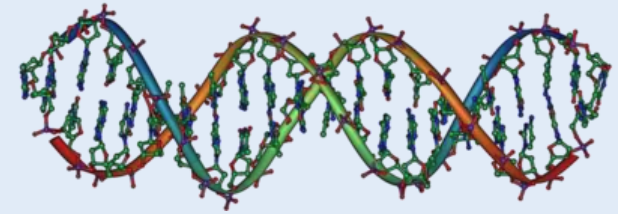
1953 - Watson



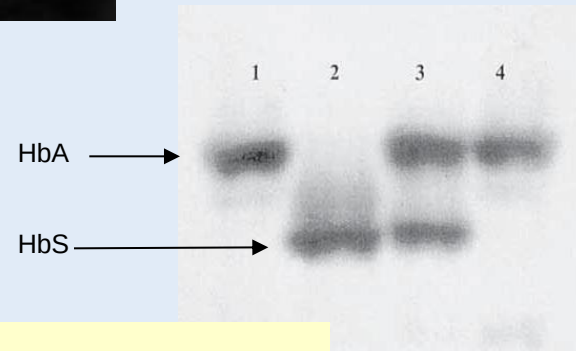
Crick



– struktura DNA



1949 - Teorie jeden gen =
jeden protein/enzym – rozdíl
v pohyblivosti HbS vs. HbA



1957 - Ingram – HbS vs.
HbA – rozdíl 1 AK
v β -řetězci hemoglobinu,
Val místo Glu

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

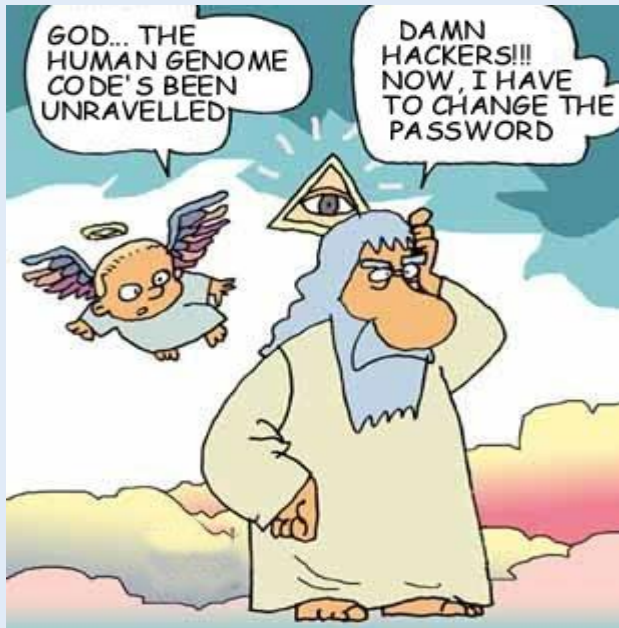
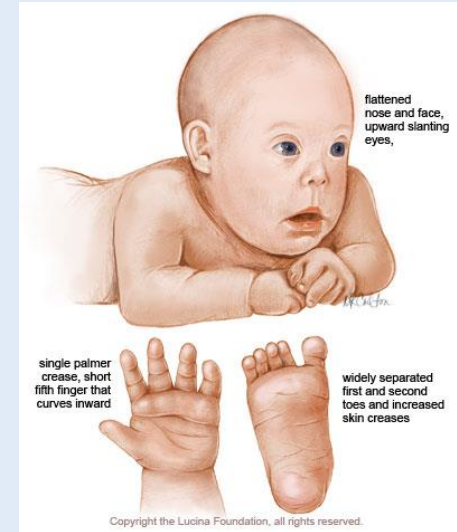
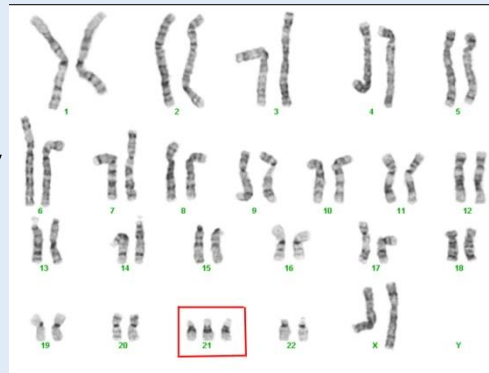
HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9



Historie genetiky člověka XIV.

- **1959** – Lejeune – trisomie chromosomu 21 = Downův syndrom
- **1971** – Q-banding
- **1983** – lokalizace genu pro Huntingtonovu chorobu na chromozomu 4



- **1986** – Mullis – PCR
- **1987** – charakterizace genu pro Duchenovou muskulární dystrofii pomocí pozičního klonování
- **1990** – HUGO spouští HGP v USA
- **2003** – mapa lidského genomu je dokončena

Geny a fenotyp – Do jaké míry ovlivňují geny lidskou podstatu?

- T. Akvinský - vnitřní podstata člověka může být dědičná
- současnost – **každá osobnost je součet vlivů genetických a vnějšího prostředí**
 - 1) děti vyrůstající bez rodičů jen v přítomnosti zvířat
 - 2) děti s neléčenými příznaky na fenylketonurii

Role a rozsah genetických faktorů na komplexní znaky (intelligence, osobnost, sociální chování) není známý.

Dvě skupiny – vlivy prostředí určují variabilitu v lidském chování („všichni lidé jsou si rovni“)

- **nejdůležitější faktor v lidském chování jsou geny**

Geny a fenotyp – Do jaké míry ovlivňují geny lidskou podstatu?

Obtížnost určení kontribuce obou vlivů

$$F = G + P = 1 \quad (F - \text{fenotyp}, G - \text{geny}, P - \text{prostředí})$$

Př.1. Virová infekce v dětství může způsobit mentální handicap → $G = 0, F = P = 1$

Př.2. Fenylketonurie zanechá mentální poruchu bez léčby → $P = 0, F = G = 1$

Ale i při léčbě je pozorovatelný opožděný mentální vývoj → $F = G + P$

Znalost lidského genomu - identifikace genetických příčin nemocí → znalost vede k lepší léčbě

Sledování oddělených dvojčat - jisté znaky chování jsou spojeny s geny - v mnoha případech je znak determinován větším počtem genů

Lékařská genetika (Human Genetics)

- **Diagnóza genetických poruch** (historie, vyšetření, laboratorní zhodnocení)
 - **prenatální** – týká se vyšetření nenarozeného jedince
 - **postnatální** – týká se jedinců narozených
 - vyšetřuje se i nosičství
- **Péče o jednotlivce s genetickou poruchou/chorobou**
 - **registrace** pacientů za účelem lepšího podvědomí o stavu populace a úspěšnosti prenatální diagnostiky
 - **léčba**
- **Poradenství / konzultace** (prognóza, riziko opětovného výskytu, sdružení)
- **Klinický výzkum** (molekulární podstata genetických poruch)

Genetická konzultace

Talmud: Matka by se měla zdržet obřízky syna, pokud 2 předchozí synové zemřeli na následky obřízky.



Klinický genetik

- medicínské aspekty
- sociální a psychologické následky (pocit viny, hněv, popírání)
- kalkulace rizika

Otázka času – delší doba pro vysvětlení spojitostí a následků pro *ne-lékařsky* vzdělané osoby (1 - 3 sezení)

= komunikační proces řešící problémy spojené s výskytem či rizikem výskytu genetické choroby

Genetická konzultace

Pro osoby s chorobou či rizikem genetické choroby:

- těhotné ženy (seznámení s metodikami vyšetření a **rizikem abortu**)



- riziko pro dítě
- možnosti prenatálního testování
- prediktivní molekulární testování
- management dědičných chorob (nové postupy léčby, zabránění společenské izolovanosti)

Rady pro páry:

- neplodnost či vracející se potraty
- pokročilý věk ženy/muže
- **asistovaná reprodukční terapie**
- vdavky mezi příbuznými (pokrevní příbuzenství/consanguinity)
- expozice teratogenům před či během těhotenství

Genetická konzultace

- Lze očekávat :

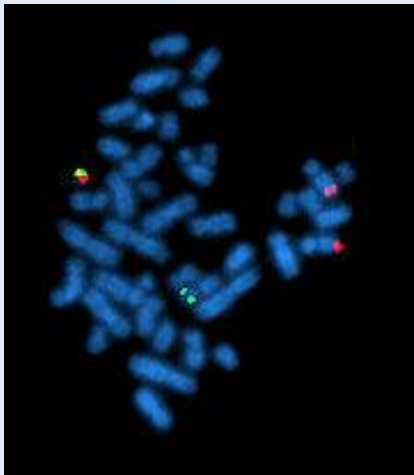
rodinná anamnéza - tvorba rodokmenu

u zemřelých příčina smrti

u nádorových onemocnění bližší určení
choroby

specializovaná vyšetření (prenatální diagnostika)

postnatální diagnostika – odběr krve k vyšetření karyotypu



molekulárně-genetické
vyšetření (FISH)



(b)



mikrobiologická vyšetření
(Gutrieiho test)

Prenatální diagnostika

1966 – Mark Steele, Roy Bregg = **kultivace buněk amniotické tekutiny → chromozomální konstituce**

- Screening krve matky
- Zobrazovací metody
- Amniocentéza
- Sběr choriových klků
- Preimplantační diagnostika

Každé těhotenství = 3% riziko pro vrozenou abnormalitu !!!!

Prenatální diagnostika (neinvazivní)

Biochemický screening

- vyšetření krve matky – gestační stáří pro validní výsledek

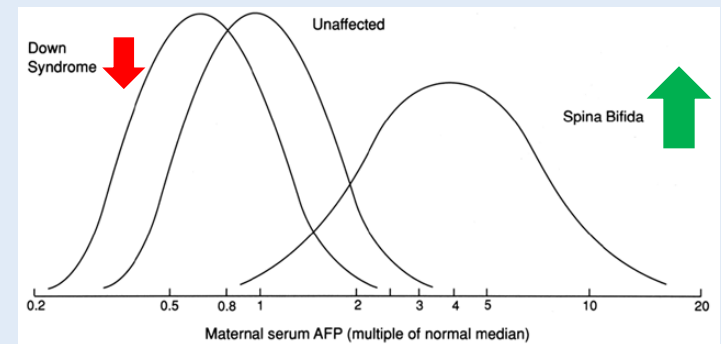
α -1-fetoprotein (AFP) – tvořen plodem – žloutkový vak, játra
- fetální protějšek sérového albuminu (oba geny přítomny v tandemu na chr. 4)

- váže estradiol

- **zvýšen** u defektů neurální trubice (rozštěp páteře - spina bifida)

- **snížen** u Downova syndromu
- II. trimestr (15. - 20. týden)

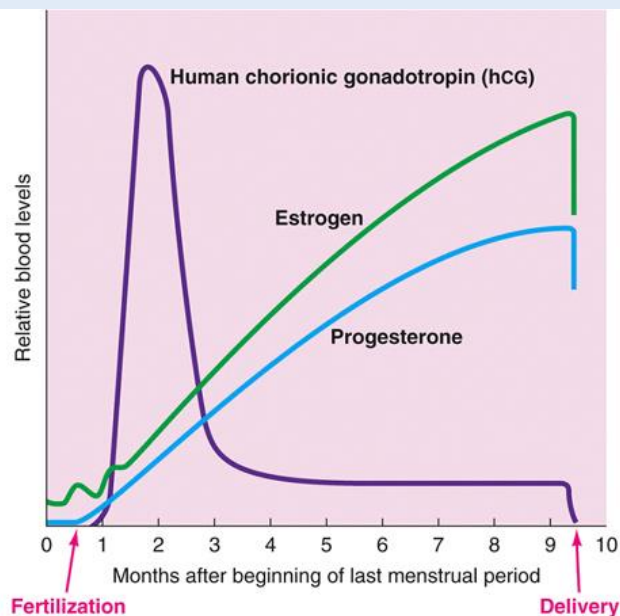
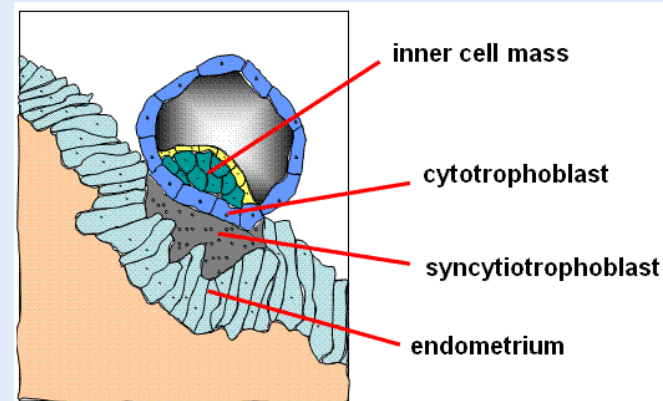
Prevence – kyselina listová
- vyvarovat se léků způsobujících rozštěp (na záchvaty)



Prenatální diagnostika

- choriový gonadotropin (HCG)

- produkce - syncytiotrofoblast
- působí na žluté tělísko
- max. hodnot mezi 80.- 90. dnem těhotenství, pak pokles a cca 7. den po porodu končí vylučování močí
- **zvýšená** hladina – trisomie 21
- **snížená** hladina – trisomie 18



Prenatální diagnostika

- **PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A; pappalysin)**

- metaloproteináza štěpící proteiny vázající insulinu-podobné růstové faktory

Nízké hodnoty:

- Downův syndrom

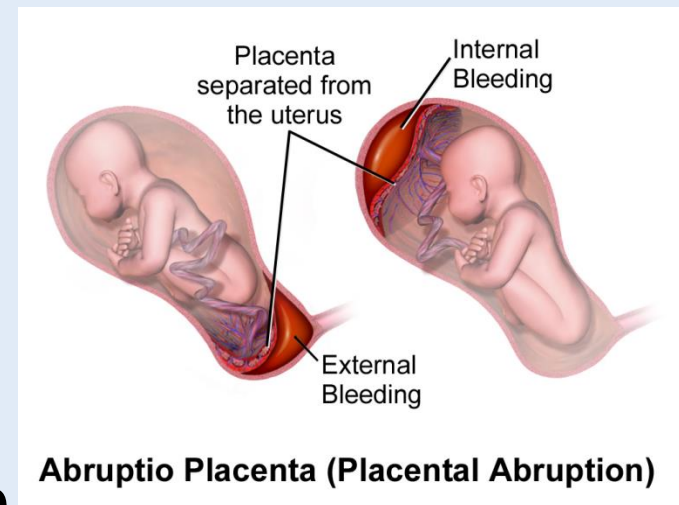
- Preeklampsie (zvýšený krevní tlak matky s únikem bílkovin do moči)

- **Předčasné odlučování lůžka**
(Placental abruption)

- předčasný porod

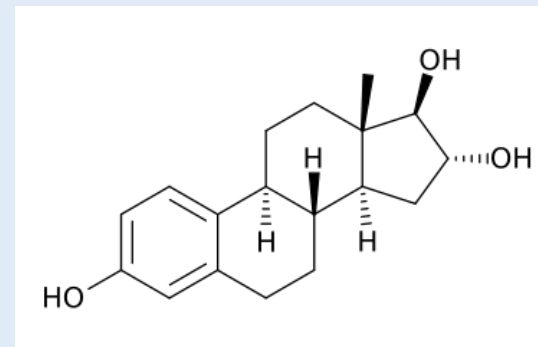
- smrt plodu

- intrauterinní růstová retardace
(intrauterine growth restriction)



Prenatální diagnostika

- **nekonjugovaný estriol (uE^3)**
 - produkován placentou
 - **nižší** hodnoty pro trisomii 21 a trisomii 18



AFP + hCG + uE3 → Triple test
(Quadruple/quad test = Triple + Inhibin A)

Absolutní přesnost testů neexistuje !!!

- **falešně pozitivní/negativní**

		Reality	
		True	False
Measured/ Perceived	True	Correct 😊	Type I False Positive
	False	Type II False Negative	Correct 😊



- časná snaha o detekci, nízká citlivost testu, nevhodná metoda

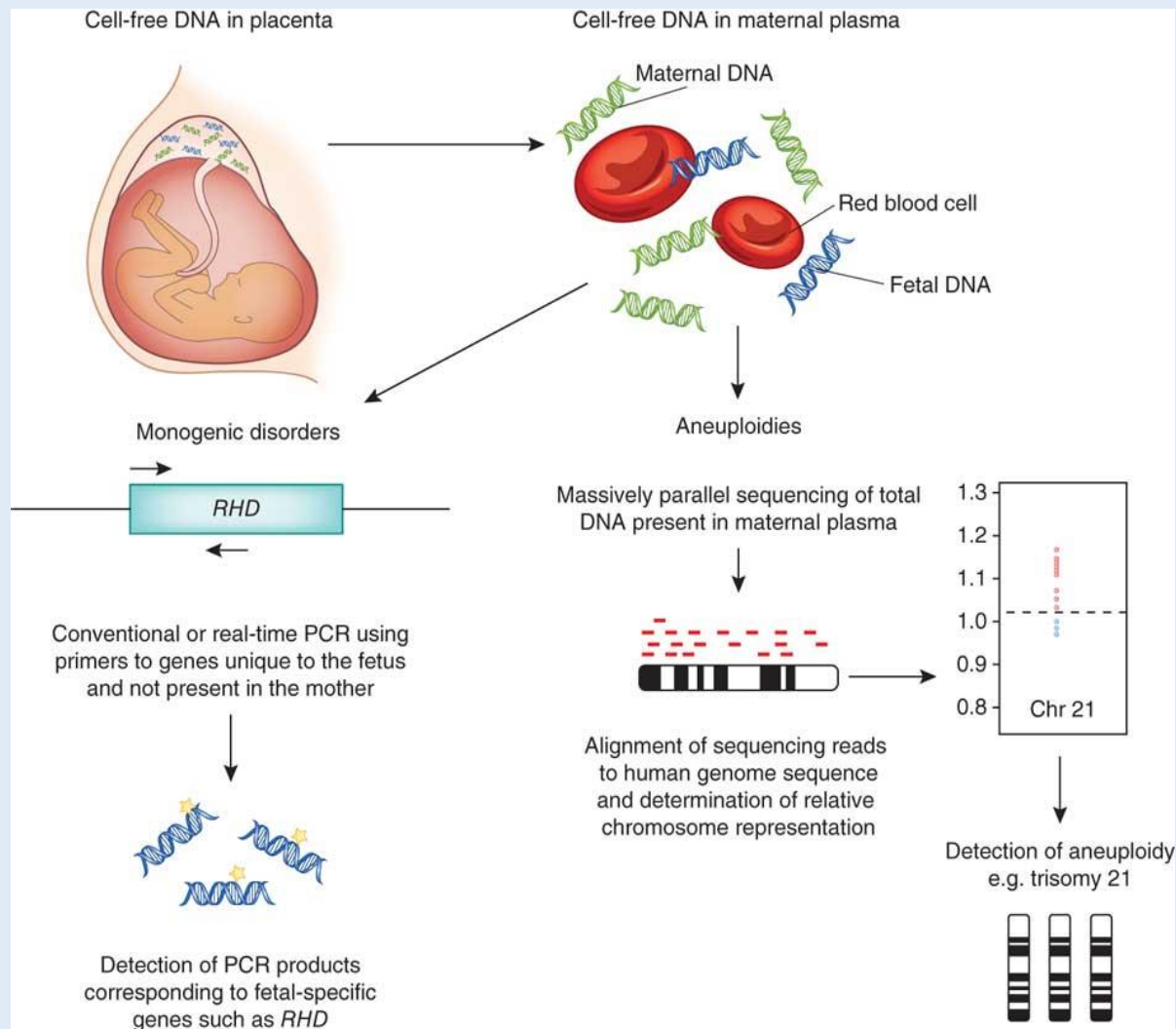
Prenatální diagnostika

Detekce fetálních buněk v krvi matky

- Aneuploidie
- Výskyt „nevhodných“ genů – např. *RHD*



Rutina v Dánsku



Prenatální diagnostika

- Ultrazvukové vyšetření

- **neinvazivní**, probíhá v 6., 18., 32. týdnu těhotenství
- informace o plodu
 - přesné určení doby těhotenství
 - vícečetná těhotenství
 - placentální lokalizace plodu
 - zachycení některých vrozených vad
 - hydrocefálie (vodnatost mozku)
 - spina bifida (rozštěp páteře)
 - poruchy srdce
 - fetální tumory

Patologické nálezy často naznačují potřebu fetální chromozomové analýzy !

Prenatální diagnostika

- měření NT (**nuchální translucence**; šíjové projasnění = tloušťka vodnaté tkáně krku plodu)
 - v 11.- 13⁺6 týdnu těhotenství – normální hodnota mezi 1,2 - 2,7 mm (certifikace Fetal Medicine Foundation)
 - NT > 2,5 mm a chybějící nosní kost → Downův syndrom (75% plodů s trisomií 21)



normální



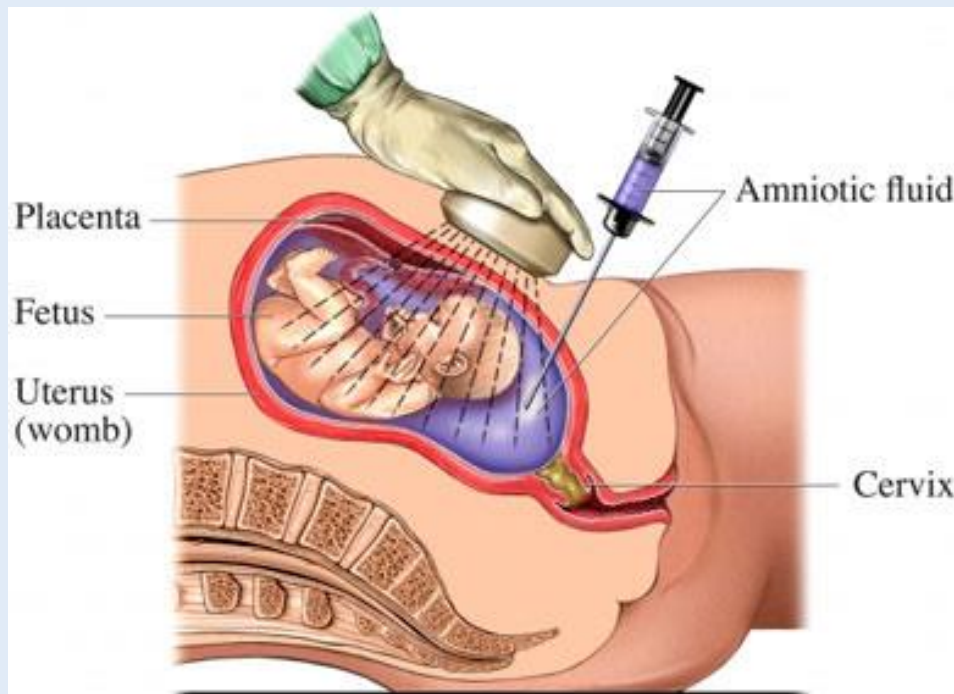
zvětšená



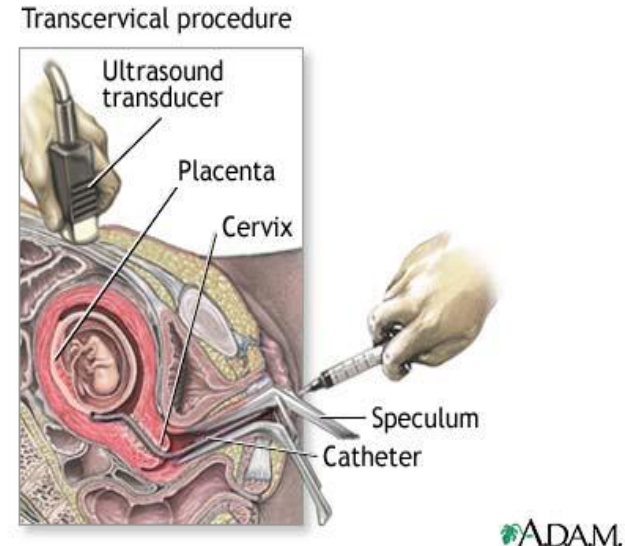
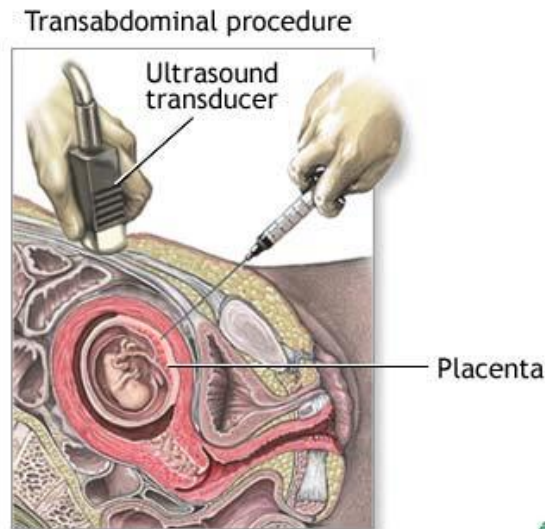
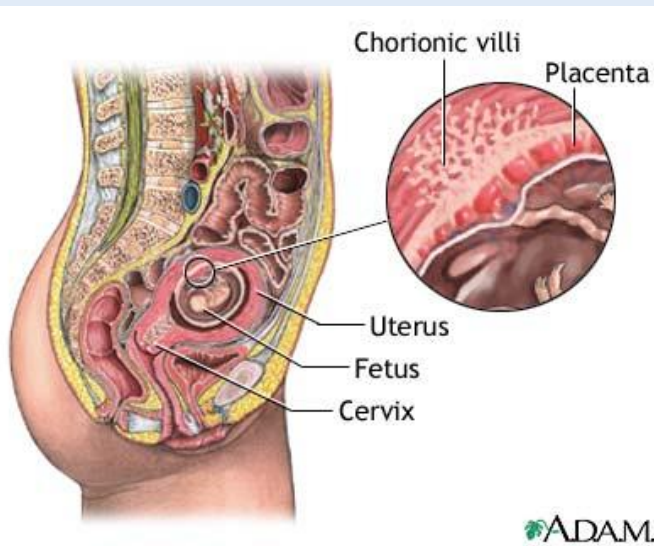
Prenatální diagnostika (Invazivní)

Amniocentéza (AMC) – invazivní způsob odběru plodové vody přes břišní stěnu tenkou jehlou → buňky plodu !!!
→ kultivace a chromozomální/biochemické vyšetření
- 15. - 24. týden

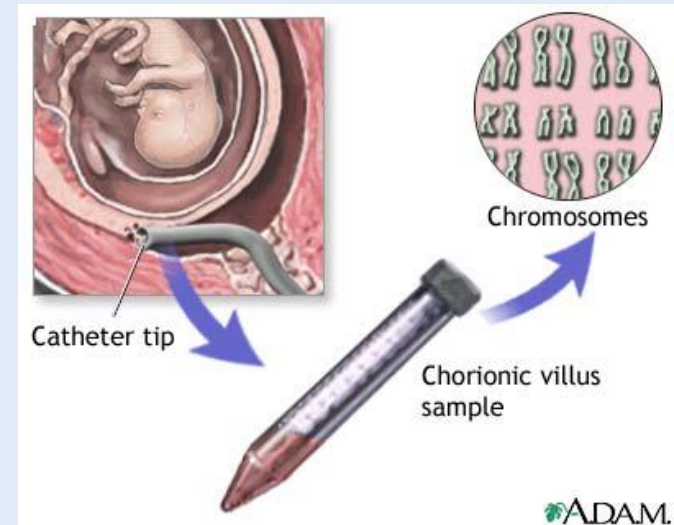
Použití Amnio-PCR – na rozdíl od karyotypu výsledky do 2 dnů – odhalí chromosomové numerické aberace (dle použitých sond)



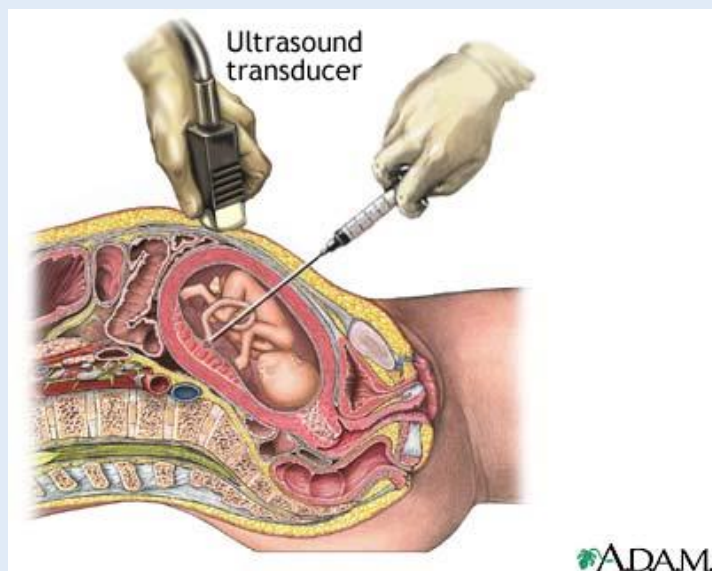
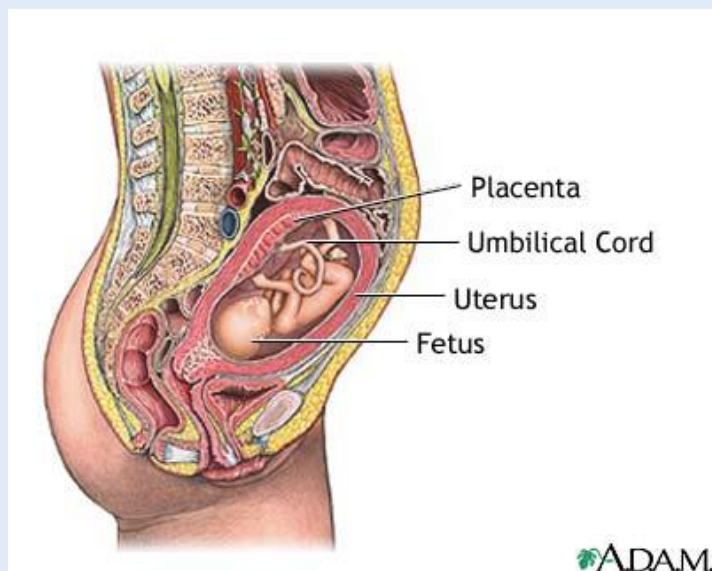
Prenatální diagnostika



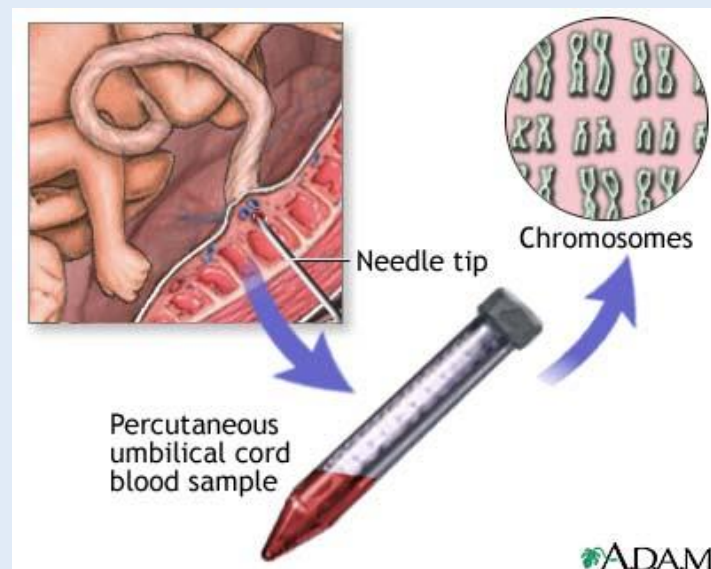
Odběr choriových klků (CVS) –
invazivní metoda odběru buněk
choriových klků (trofoblastu)
mezi 10. - 13. týdnem, lze
rychleji získat karyotyp;
nevýhoda – **placentární
mozaicismus**



Prenatální diagnostika



Kordocentéza – (protěť pupečníku) – invazivní metoda k odebrání krve plodu, získá lymfocyty pro cytogenetiku, výsledky dostupné do 48 h po zákroku, riziko potratu 2 %

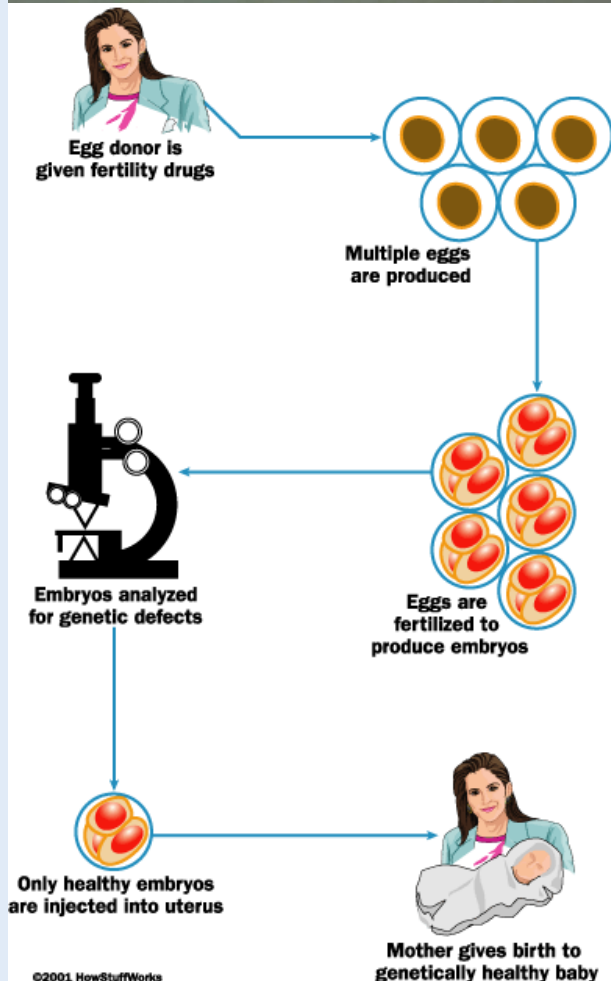


Prenatální diagnostika

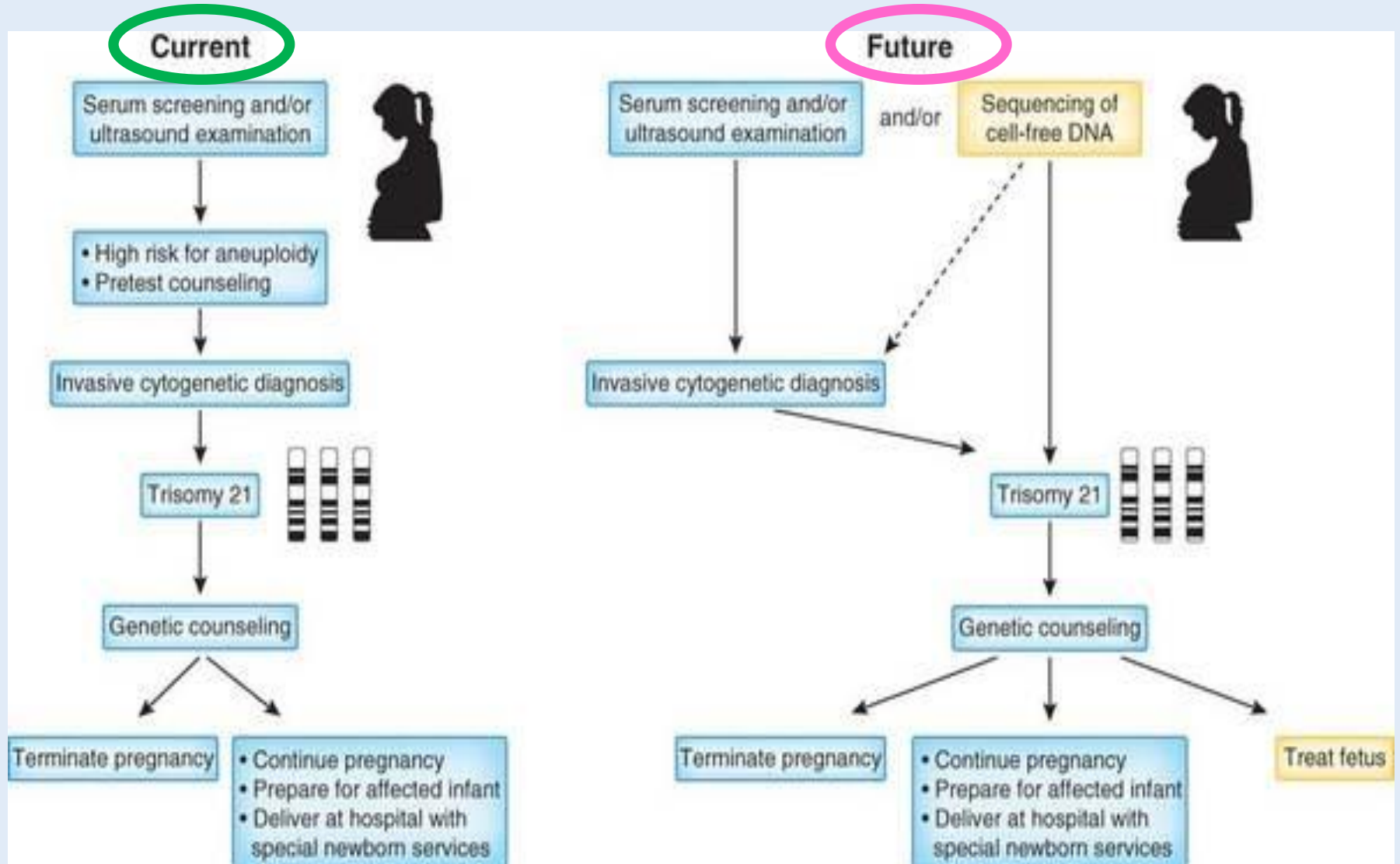
- **Fetoskopie** – invazivní, dnes málo využívaná, zavedení optického nástroje do dělohy – feto-fetální transfúzní syndrom



- **Preimplantační genetická diagnostika (PGD)** – možnost vyšetření karyotypu / genotypu před implantací do placenty – možnost jen pro mimotělní oplodnění



Prenatální diagnostika.....?

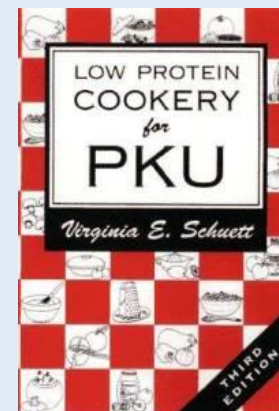


Léčba genetických vad a chorob

- převážně symptomatická

- inhibice enzymových reakcí
- speciální strava - fenylketonurie
- transplantace
- odstranění toxických molekul – dialýza, chelatace
- nahrazení defektních/chybějících produktů - hemofilie
- některé vrozené vady (srdce) lze léčit chirurgicky

- genová terapie



Léčba genetických vad a chorob

Genová terapie - dodání genetického materiálu

Vhodné choroby – monogenní

- cystická fibróza
- hemofilie A a B
- familiální hypercholesterolemie
- svalová dystrofie
- severe combined immunodeficiency disorder

(X-linked SCID)

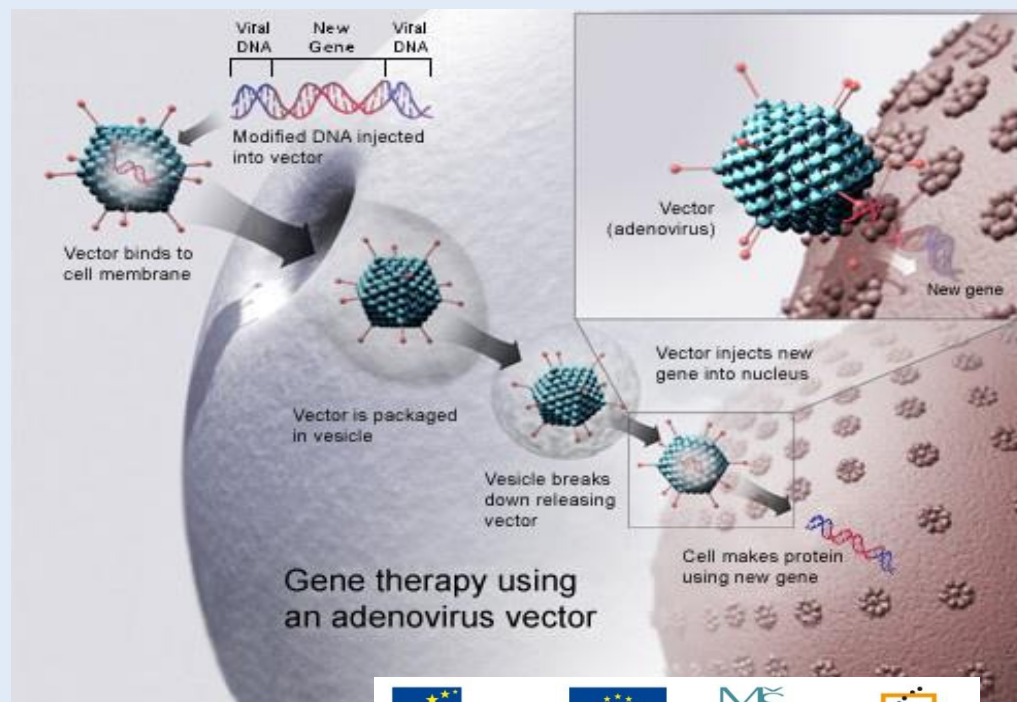
Vektory pro genovou terapii

- bezpečné
- účinné a specifické
- regulovatelné

Léčba genetických vad a chorob

Vektory pro genovou terapii

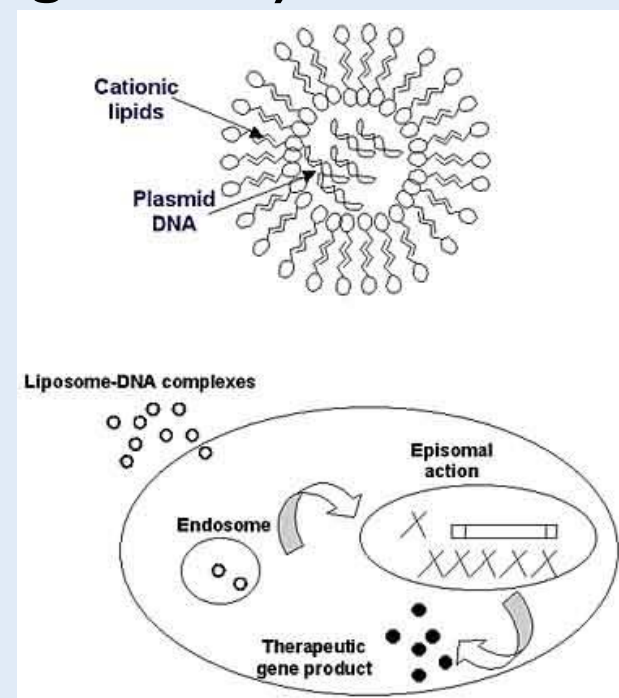
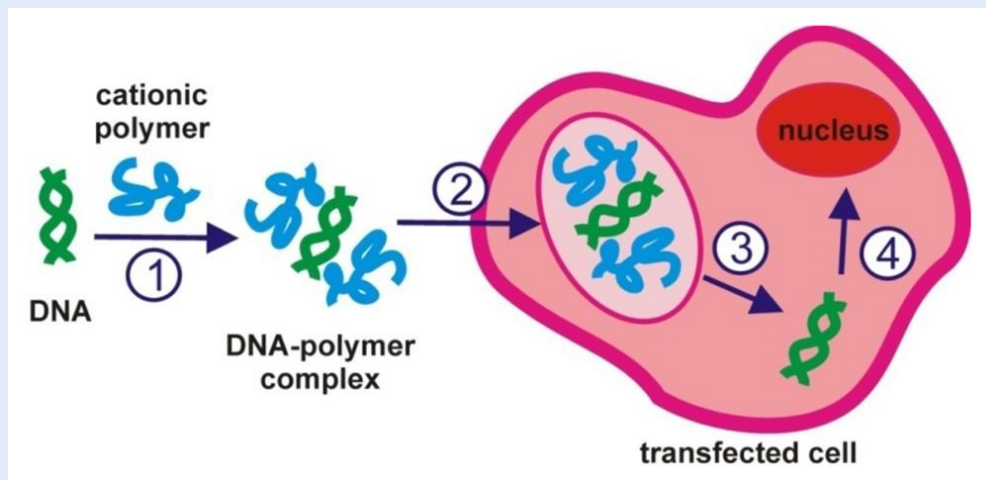
- **Virální** – geneticky modifikovaný virus se sníženou patogenicitou
 - **adenoviry**
 - + kapacita na až 36 kb velký gen
 - indukce imunitní odpovědi
 - **retroviry**
 - +/- dlouhodobá exprese po integraci



Léčba genetických vad a chorob

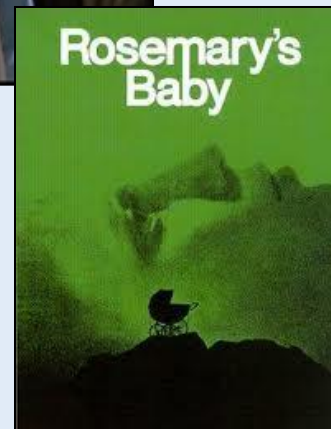
Vektory pro genovou terapii

- **nevirální** - chemicky sestavené vektory z:
 - lipidů (liposomy)
 - nukleových kyselin (⊖ rychlá degradace)
 - peptidů
 - anorganického materiálu



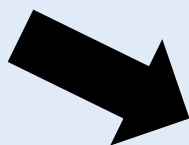
Legislativa

- zákon o umělém přerušení těhotenství č. 66/1986 Sb.
- umělé přerušení těhotenství na přání matky (i bez udání důvodu) pouze do 12. týdne těhotenství
- Ze zdravotních důvodů - např. pro těžkou vývojovou vadu plodu - je možné těhotenství ukončit až do 24. týdne těhotenství
- S výjimkou zdravotních důvodů - platí si žena sama



Slovo závěrem...

... neboj mami, to zvládnem.



© WorldWideFeatures.com