



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace předmětu

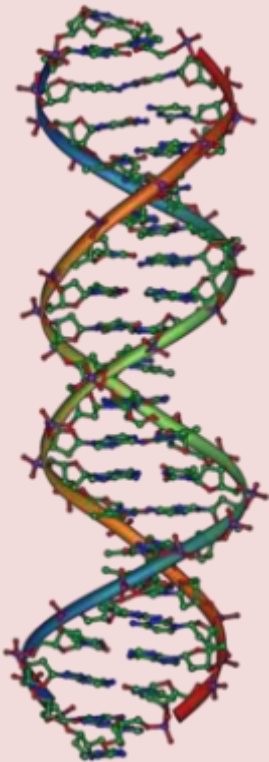
Genetika člověka GCPSB

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

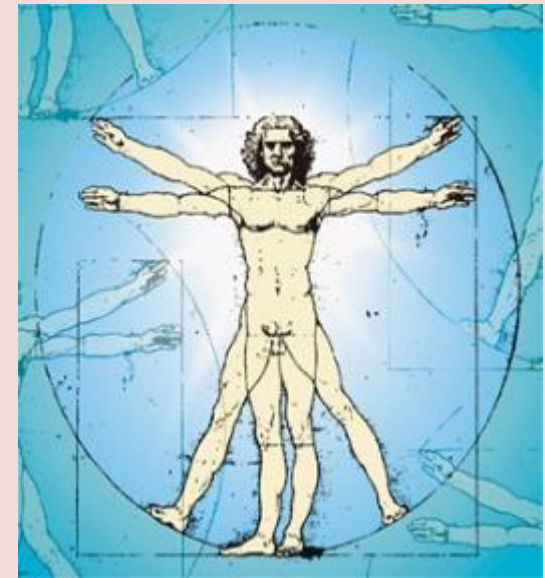
Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032

Genetika člověka / GCPSB

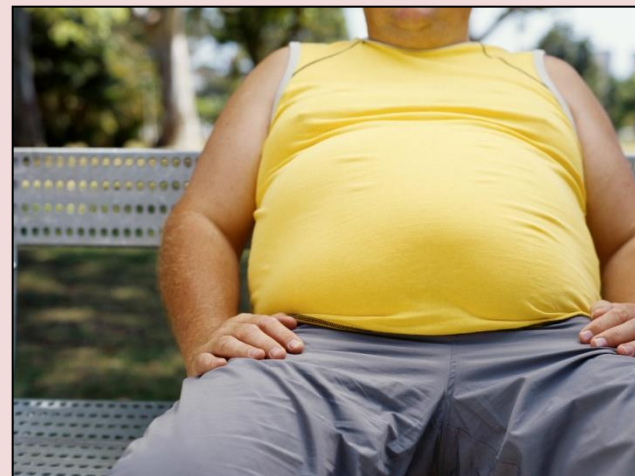
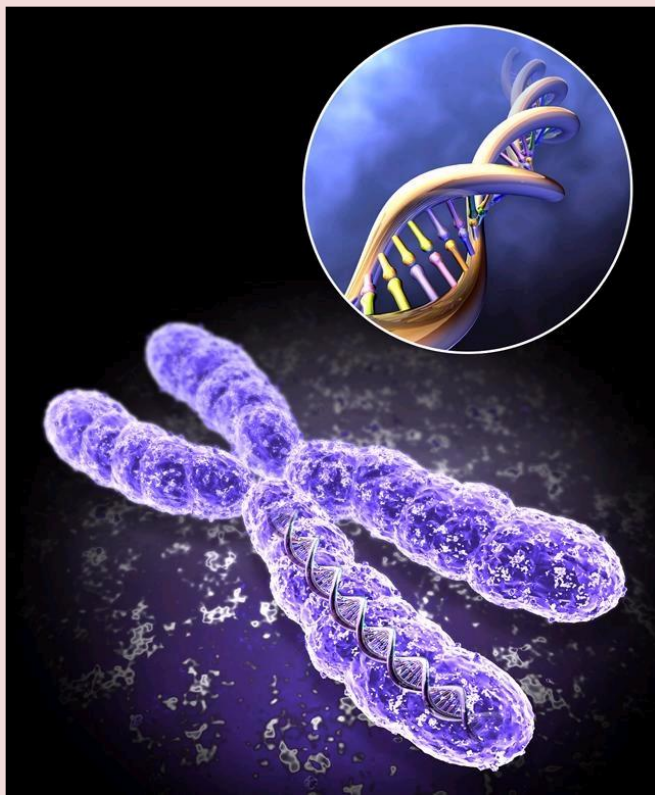
11. Genetika obezity



Radim Vrzal
2015



Genetika obezity



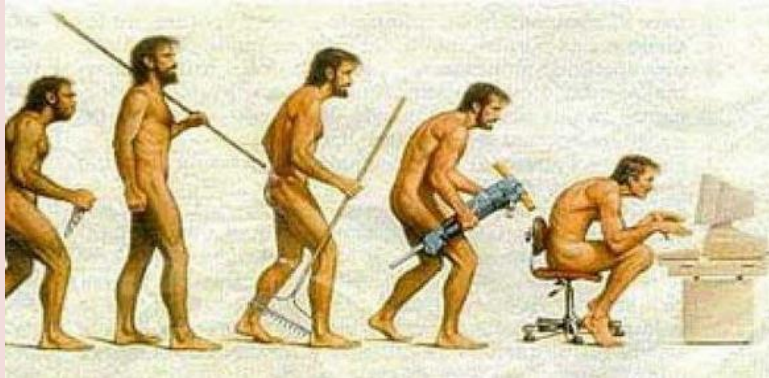
Obezita



- Abnormální či nadbytečná akumulace tuku
- Kategorizace lidí dle BMI = hmotnost (kg) / výška ²(m²)
 - BMI > 30 kg.m-2 = obézní jedinec
 - BMI > 40 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 ???

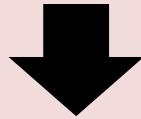
- Industrializace



Sedavý způsob života



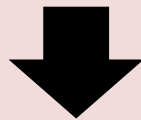
Snadný přístup k potravě



Snížený energetický výdej
Zvýšený energetický přísun

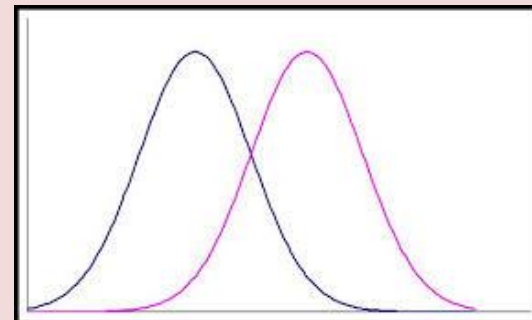
vstup + ~~z~~oj = výstup + akumulace

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)

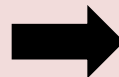
- „Obezogenní“ prostředí způsobilo geneticky citlivým (predisponovaným) jedincům aby se stali **EXTRÉMNĚ obézní !!!**

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



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

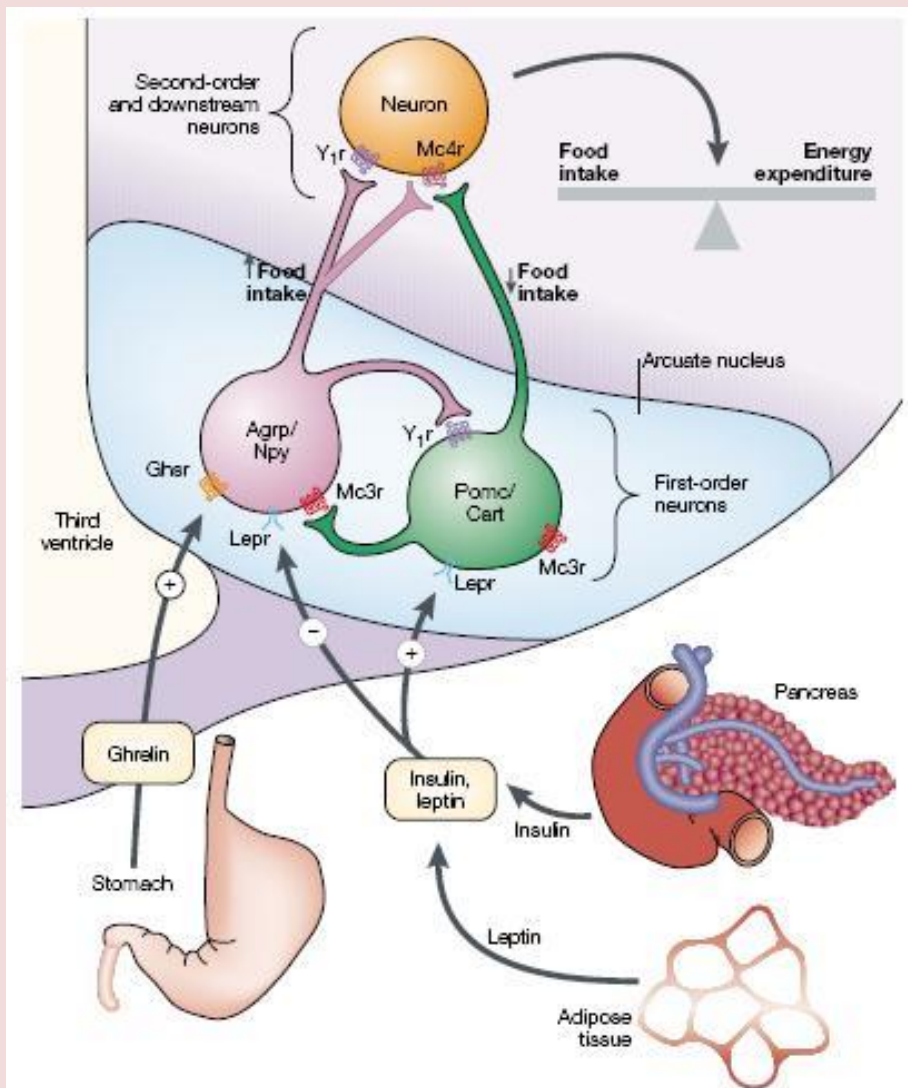
- Pima indiáni
- Obyvatelé tichomoří
- Afroameričané, Hispánci v USA



Nelze jednoduše vysvětlit životním stylem, environmentálními faktory !!!

Fyziologické základy obezity

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 !!

PYY₃₋₃₆ – 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

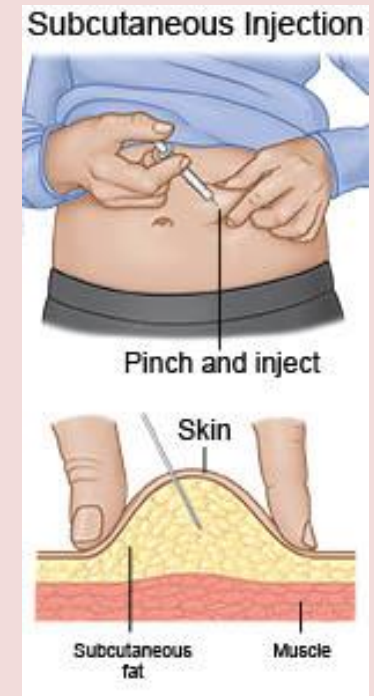
- **Klíčová role leptinu:** obézní dítě s dědičnou leptinovou nedostatečností – terapie rekombinantním proteinem pro dobu 1 roku → **kompletní zvrát obezity**

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**



Syndromatické formy obezity

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

- 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
- obezita, hyperfagie, snížená aktivita plodu, svalová hypotonie, mentální retardace, krátká postava, hypogonadotropní hypogonadismus
- po otci zděděná delece 15q11.2-q12
- Maternální uniparentální disomie

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

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 obezity, o cca 25 % méně PVN

3) Pseudohypoparathyroidismus typ 1A (PHP1A)

- mateřsky děděná mutace v GNAS1 – kóduje α -podjednotku G_s
- abnormality v příjmu potravy

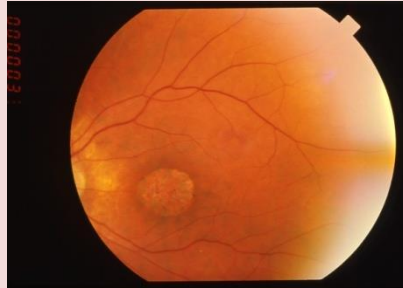
Syndromatické formy obezity

4) Bardet-Biedl syndrom (BBS)

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



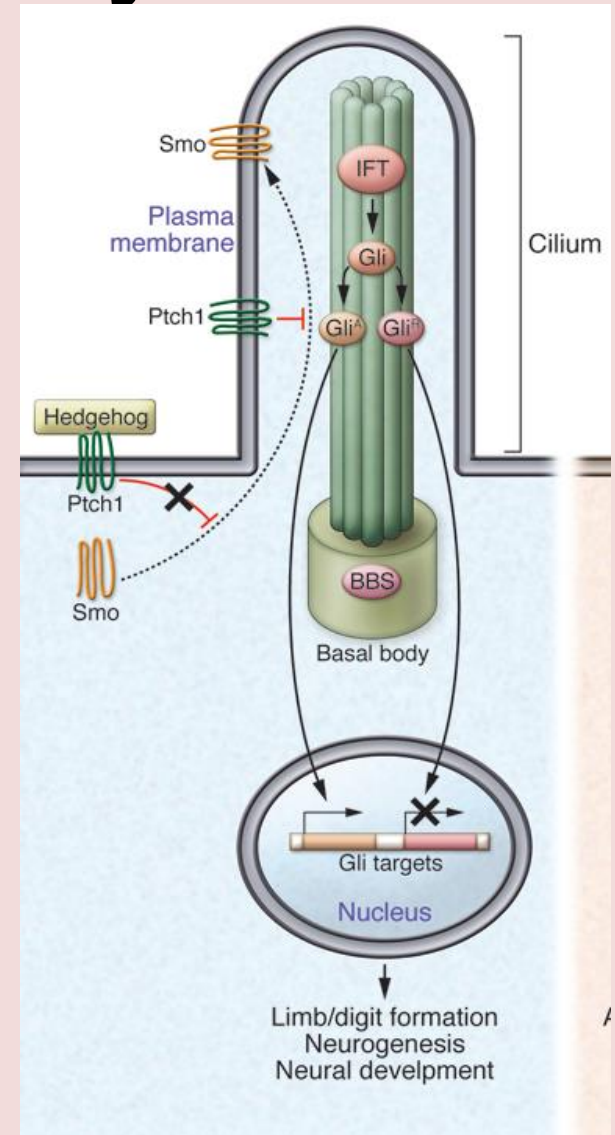
polydaktylie



dystrofie sítnice

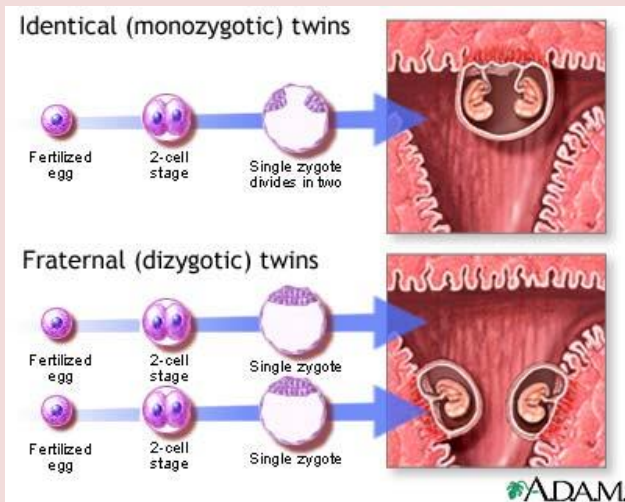
- Obezita časný nástup
- genetická podstata je často AR, ale byly popsány i trialelické typy dědičnosti

- 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

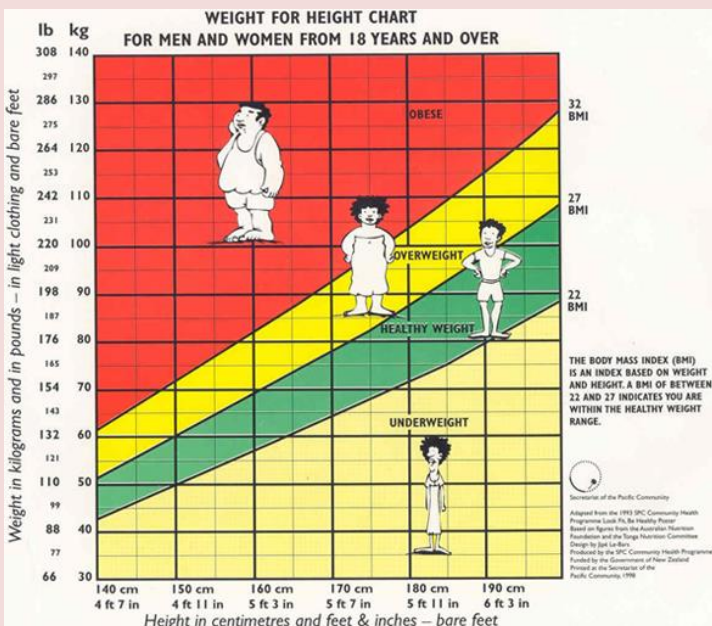


1986 – monozygotická vs dizygotická dvojčata – heritabilita = 0,78

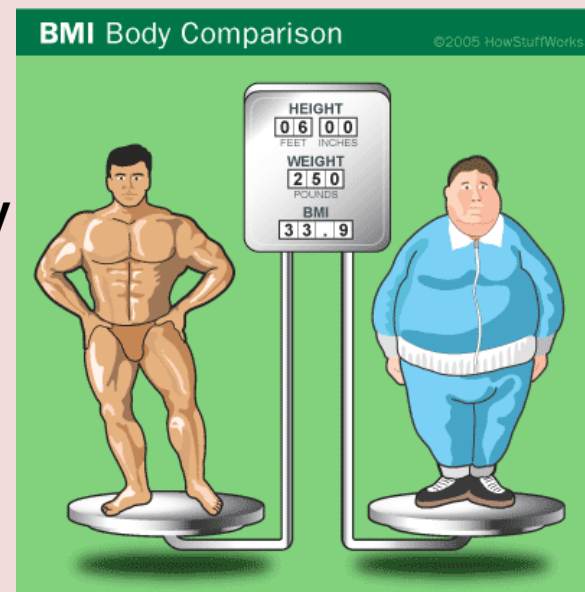
Adopční studie – podobné výsledky



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



Přístupy k identifikace genů obezity

Studie kandidátních genů

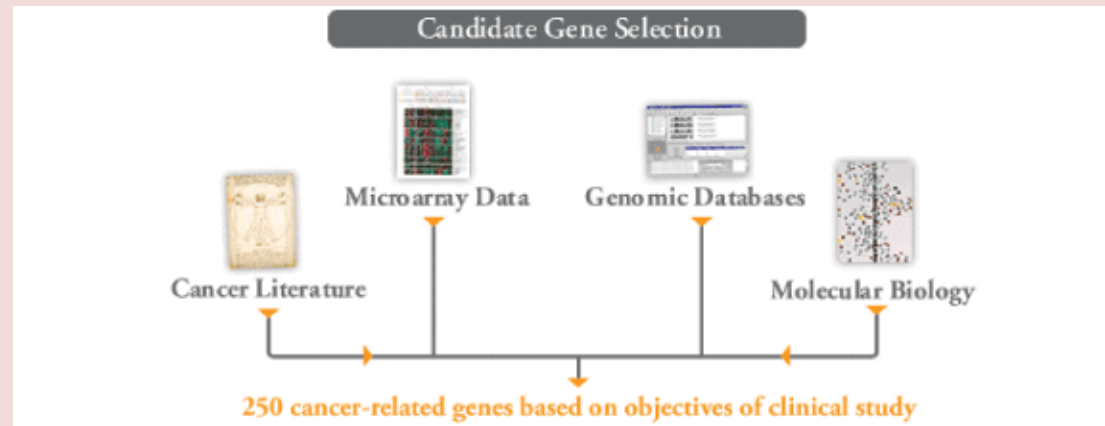
- identifikace genu – funkční (závislé na znalosti) a poziční (leží v důležité oblasti – z např. asociačních studií)

- 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 β -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, γ	3p25	BMI, weight, fat mass BMI, overweight, fat mass

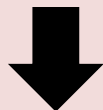
Přístupy k identifikace genů obezity

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:

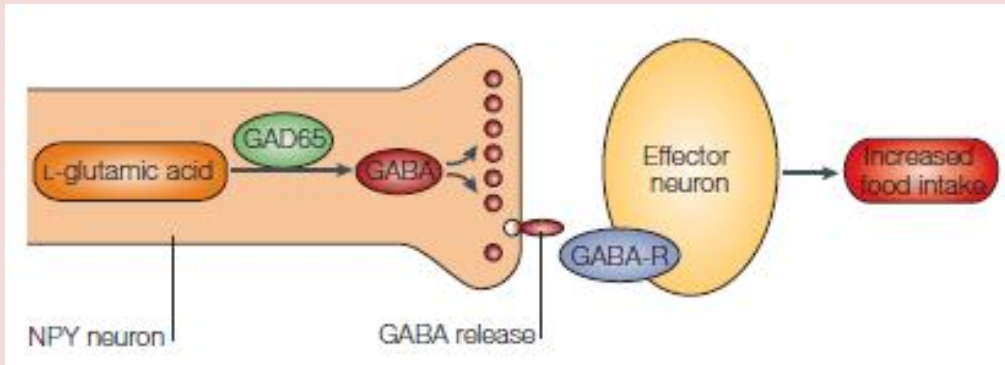
- 2p21 – Mexičtí Američani (hladina leptinu)
- 3q27 - (metabolický syndrom)
- 10p12 – (bílí Francouzi, Němci, Afroameričani a evropští Američani)
- a jiné
- **Ne vždy replikován výsledek pro jiné kohorty !!!**



Geny náchylné pro vznik obezity !!!

Identifikované lokusy

Lokus 10p – GAD2

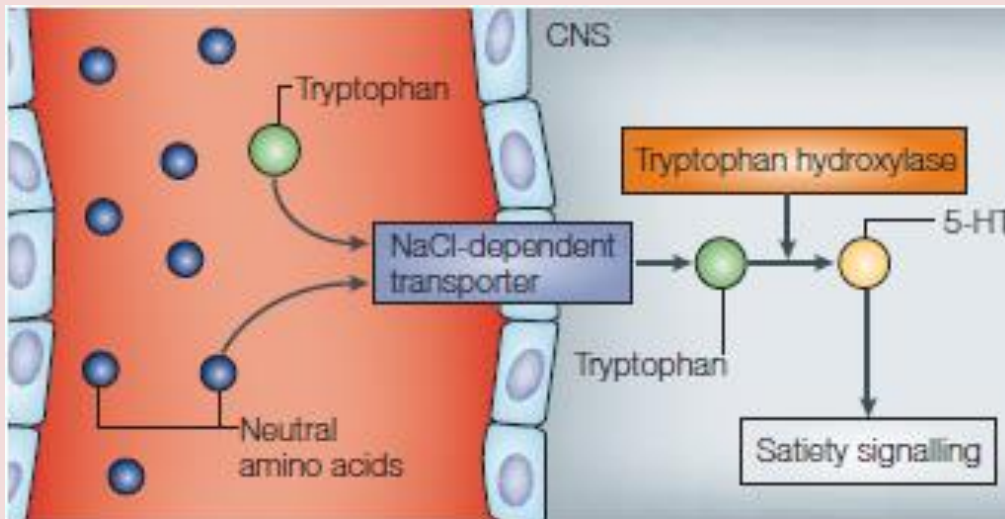


GAD65 – enzym dekarboxyluje Glu, vzniká GABA

Některé SNP zvyšují expresi

GABA má orexigenní roli

Lokus Xq24 – SCL6A14



Transportér pro neutrální a kationtové AK – afinita pro Trp

Z Trp vzniká serotonin

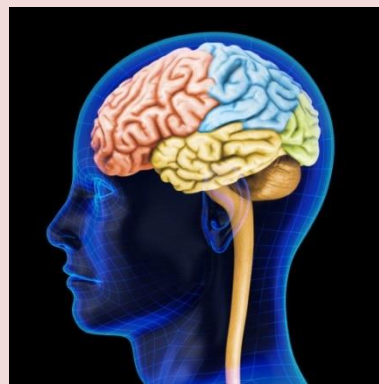
Nízká koncentrace serotoninu
→ snížení stavu sytosti

Slovo závěrem...

MC4R
POMC
CART
NPY
Agouti
GAD65



=



=



=

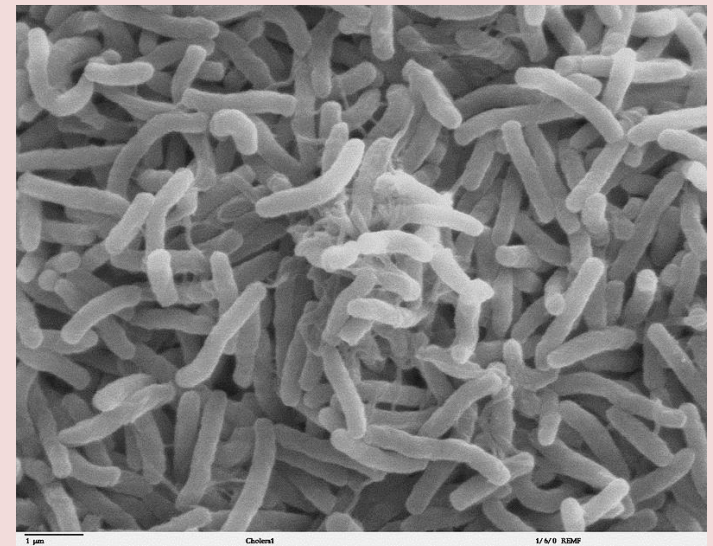
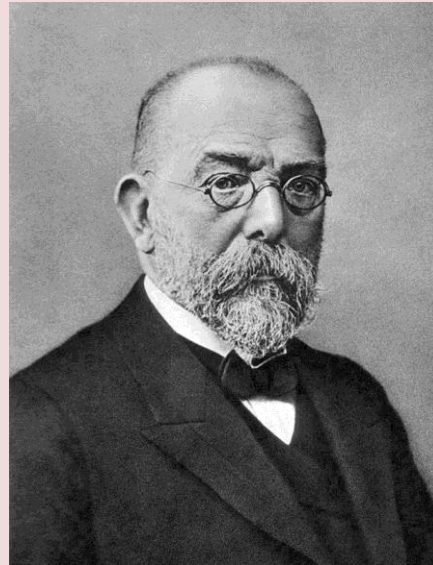


.... je to vaše volba !!!

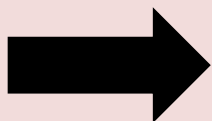
Genetika infekčních chorob

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

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

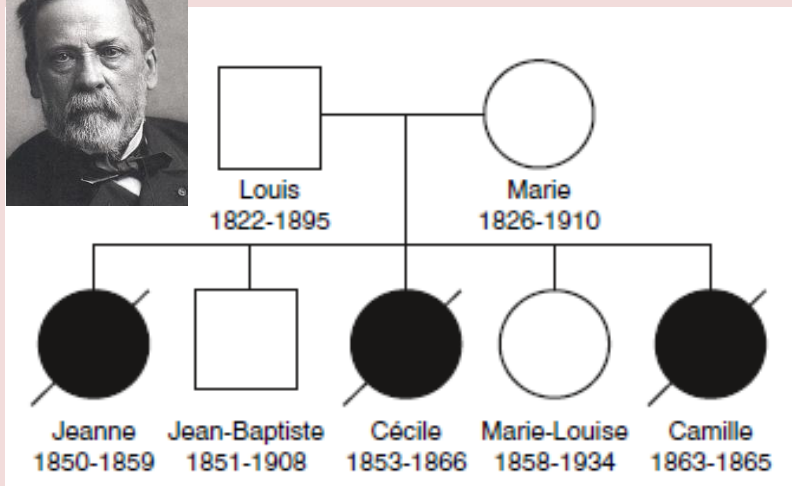


Interindividuální variabilita → Imunologická (somatická) teorie infekčních chorob (dopad vakcinace)



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

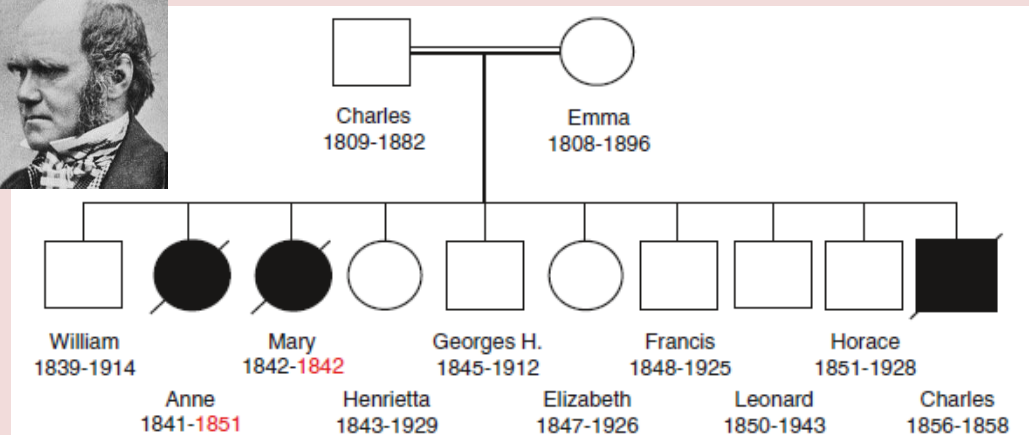
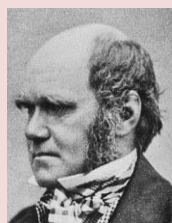
- mikrobiální teorie infekčních nemocí –

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

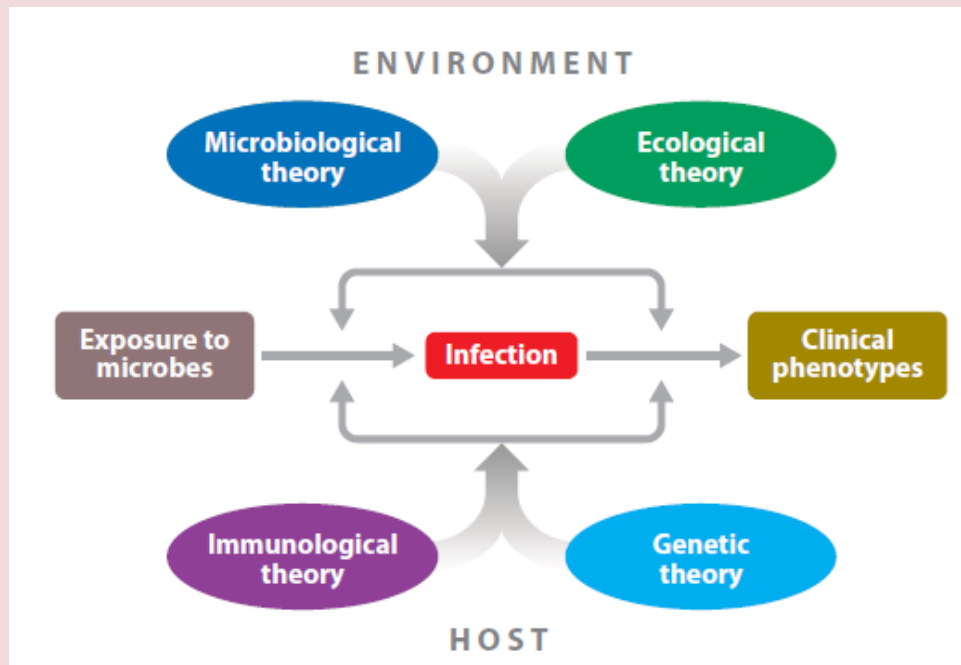
- variabilita mikroorganismů

- 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)

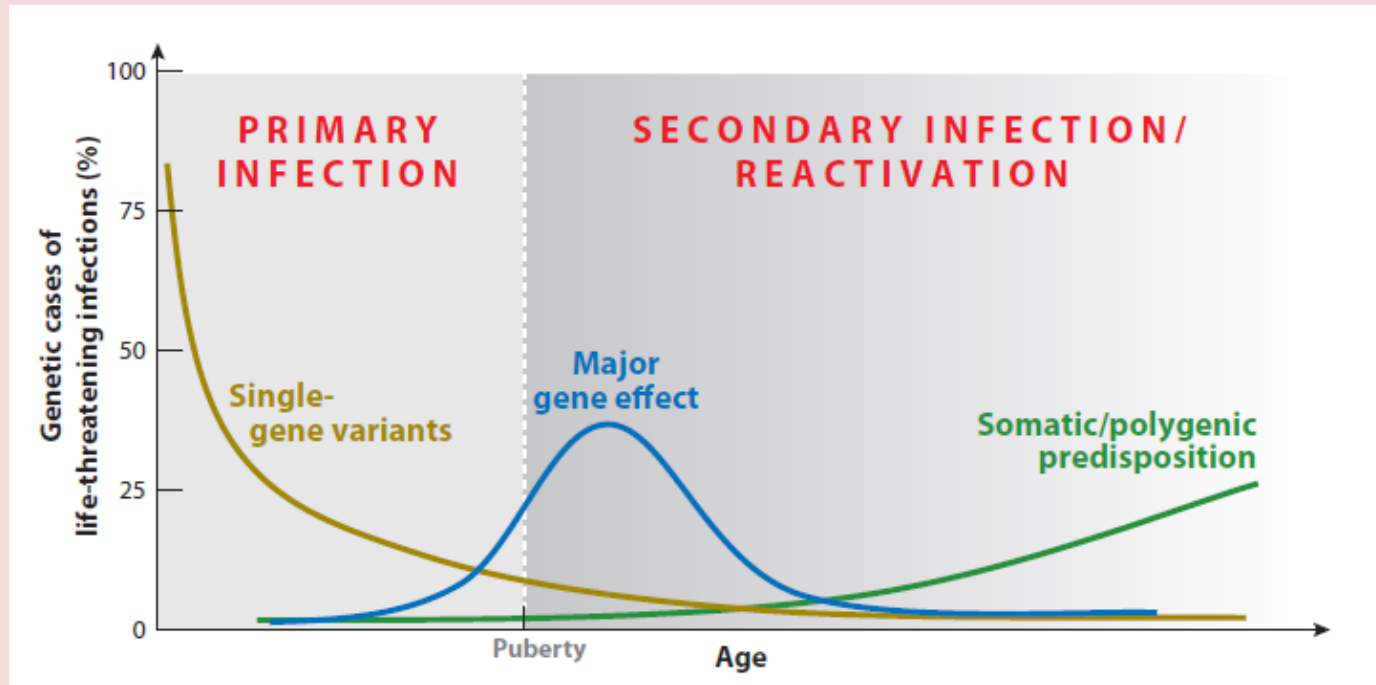
První 3 PID s predispozicí k jedné infekci:

- 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



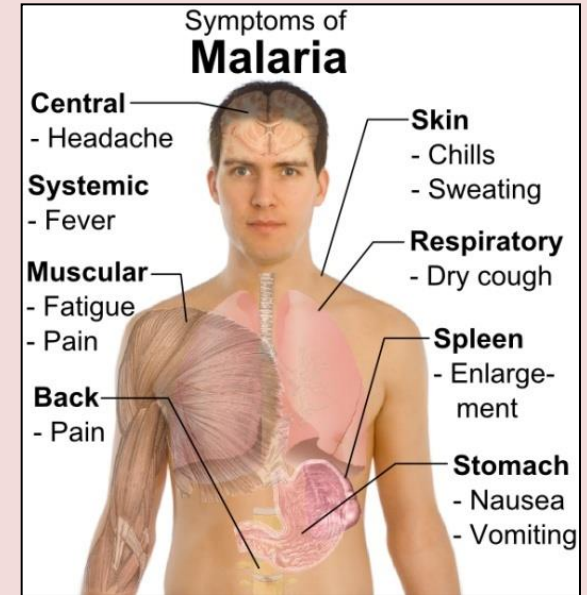
Předpokládaná genetická závislost na infekčních chorobách

- **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

- Vraccí 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



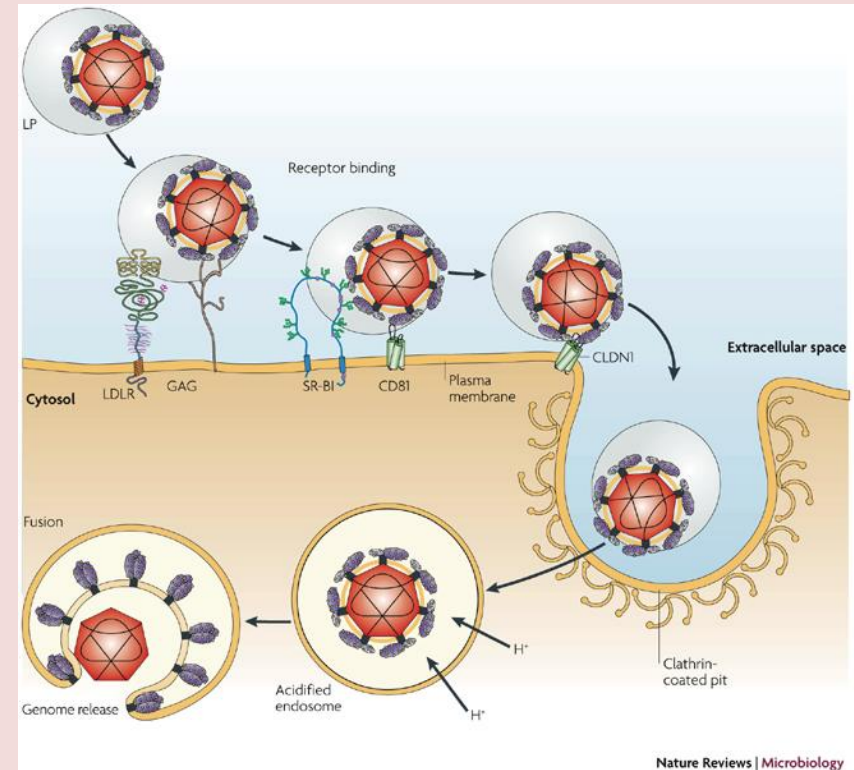
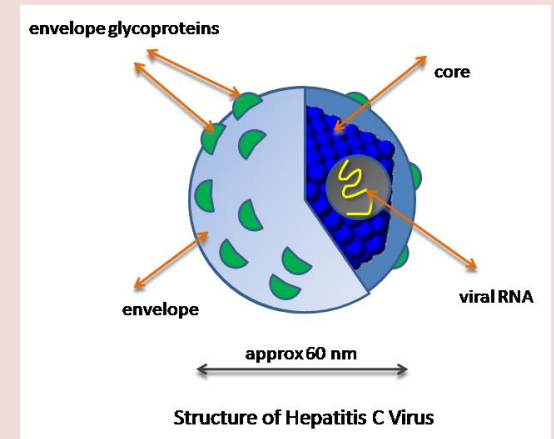
Infekce je jedna z hlavních sil

Genetika infekčních chorob

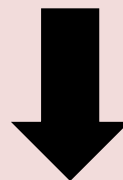
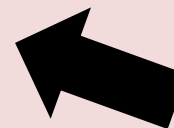
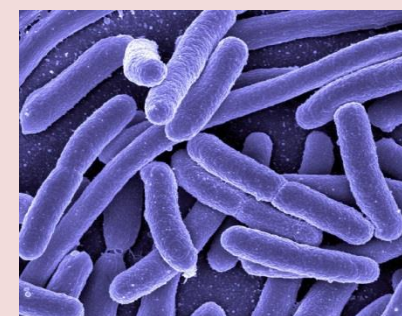
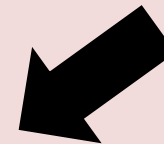
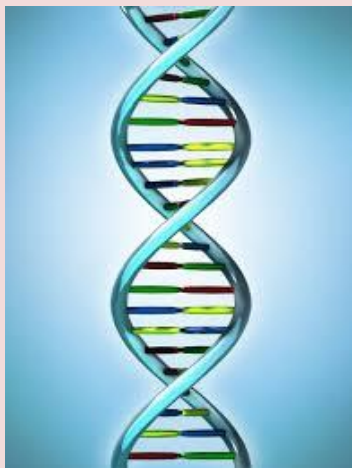
Infekce virem Hepatitidy C

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 !!!**

