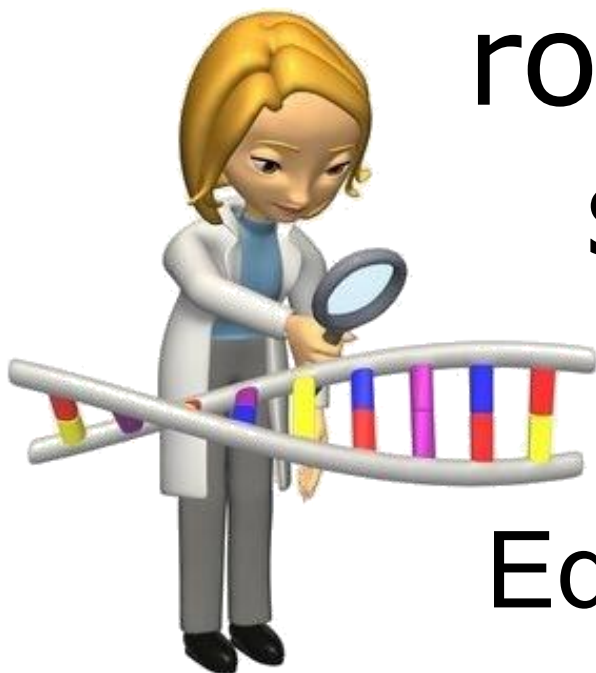


Úvod do genetiky ve vztahu k onemocnění roztroušenou sklerózou



Eduard Kočárek

Eduard Kočárek



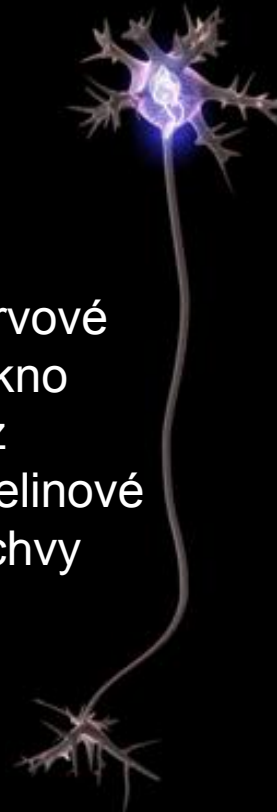
- Ústav biologie a lékařské genetiky 2.LF UK a FN Motol
- eduard.kocarek@lfmotol.cuni.cz

Co je RS?

- Imunitní systém produkuje protilátky proti proteinům, které jsou tělu vlastní.
- Dochází k **autoimunitnímu poškození** myelinové pochvy u nervů.

Šíření akčního potenciálu v postiženém a ve zdravém nervovém vlákně

Nervové vlákno bez myelinové pochvy



Zdravé nervové vlákno s myelinovou pochvou



Co zajímá pacienta?

(resp. na co by se pacient zeptal genetika)

Je roztroušená skleróza dědičná?

Od koho jsem jí zdědil?

Budou postiženi touto chorobou i moji potomci?

Genetika je prý všemocná...
umí testovat, popř. vyléčit
roztroušenou sklerózu?

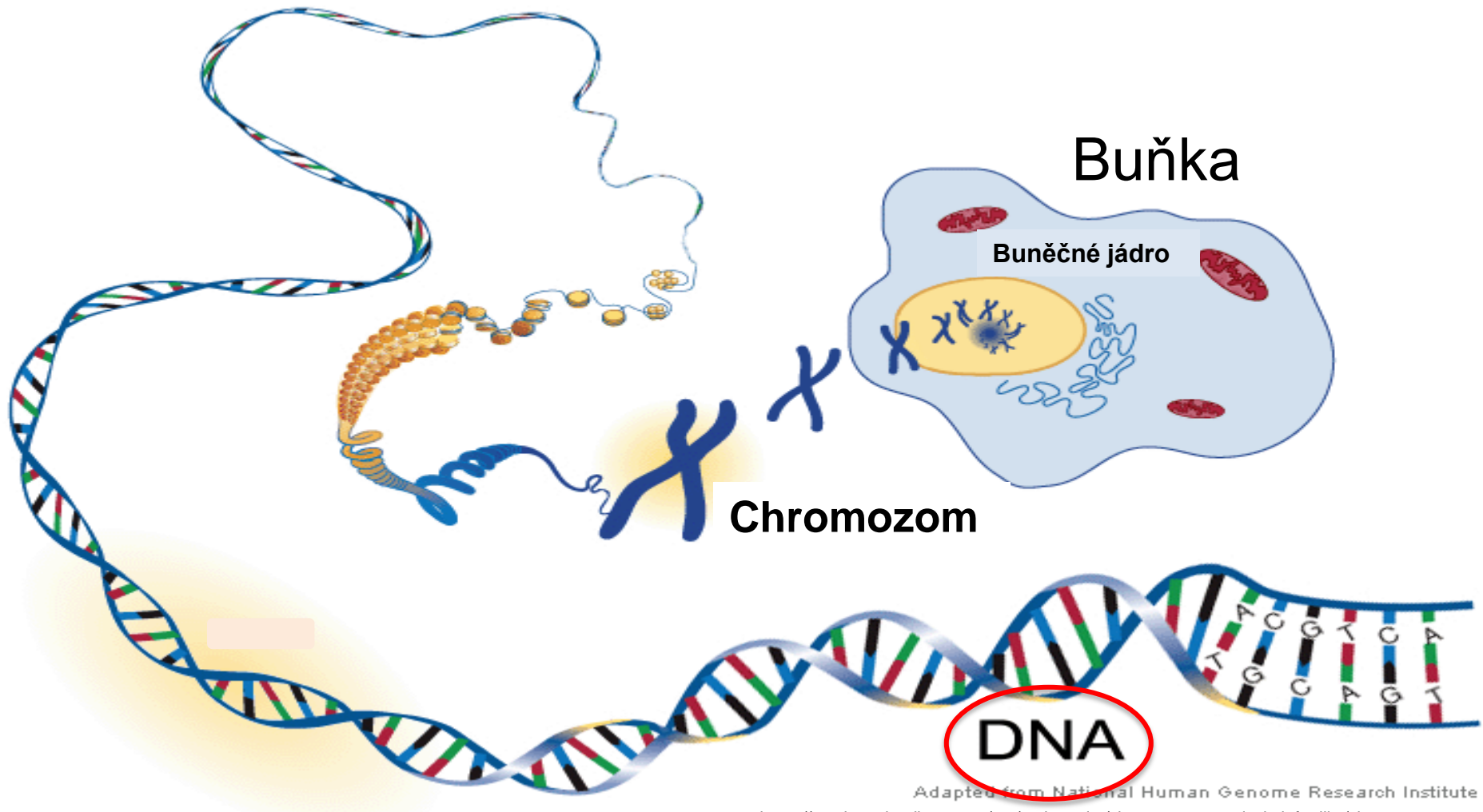
Kdo je genetik? Co je genetika?

- Genetika je věda o dědičnosti (hereditě) a proměnlivosti (variabilitě) organismů.
- Klinická genetika se zabývá geneticky podmíněnými chorobami. Jejím hlavním cílem je genetické poradenství.

Co je geneticky podmíněná choroba?

- ~~• „Je to dědičná choroba – přenáší se z prarodičů na rodiče, pak z rodičů na děti...?“~~
- Nemoc, která vzniká na základě mutace – poruchy genetického materiálu.

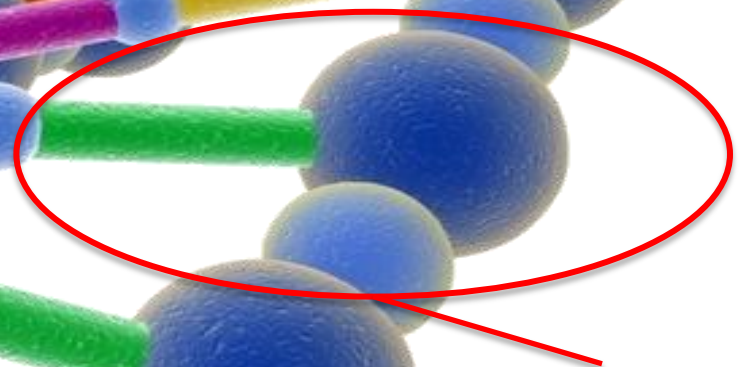
Co je genetický materiál?



Adapted from National Human Genome Research Institute

DNA

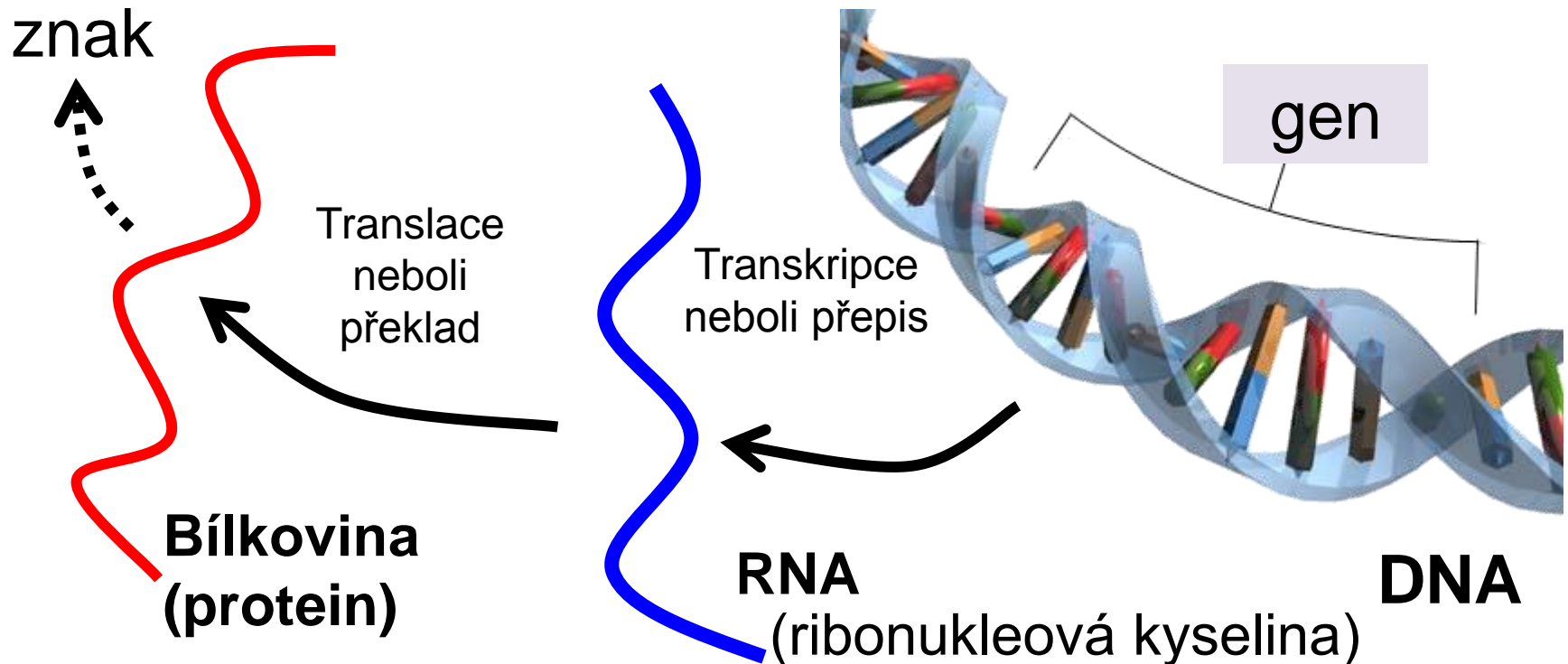
- = **D**eoxyribo**N**ucleic **A**cid
- = Deoxyribonukleová kyselina
- Polymer – řetězec nukleotidů



Nukleotid

Gen je úsek DNA

- = „návod“ pro tvorbu bílkoviny



Podle „návodu“ v genu vzniká RNA, podle „návodu“ v RNA pak vzniká bílkovina, která ovlivňuje vznik určitého znaku.

Od DNA k proteinu...



Translace
(„příprava
hotového jídla“)



Bílkovina
(protein)

warm up oven to 400°F

RNA

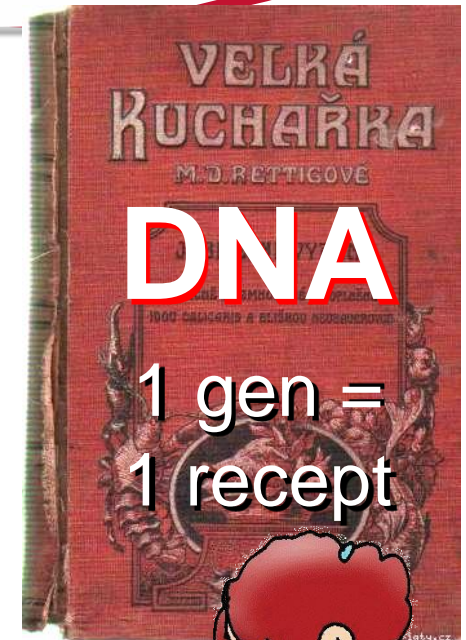
mix together:

- 1/4 c Flour
- 3/4 c Corn Meal
- 1/4 c sugar
- 2 teaspoons baking powder
- 1/4 teaspoon salt

then stir in:

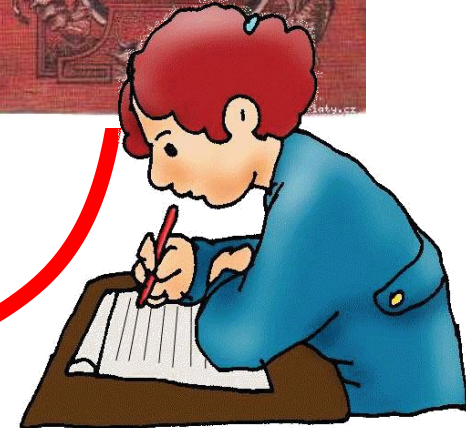
- 1 c milk
- 1/4 c olive oil
- 1 egg (beaten)

pour batter into a greased pan, and
bake for 25 minutes. The pan can be
a 8" or 9" baking pan. My favorite is a
pan with corn cob shapes. If I use it, I
don't bake them as long.



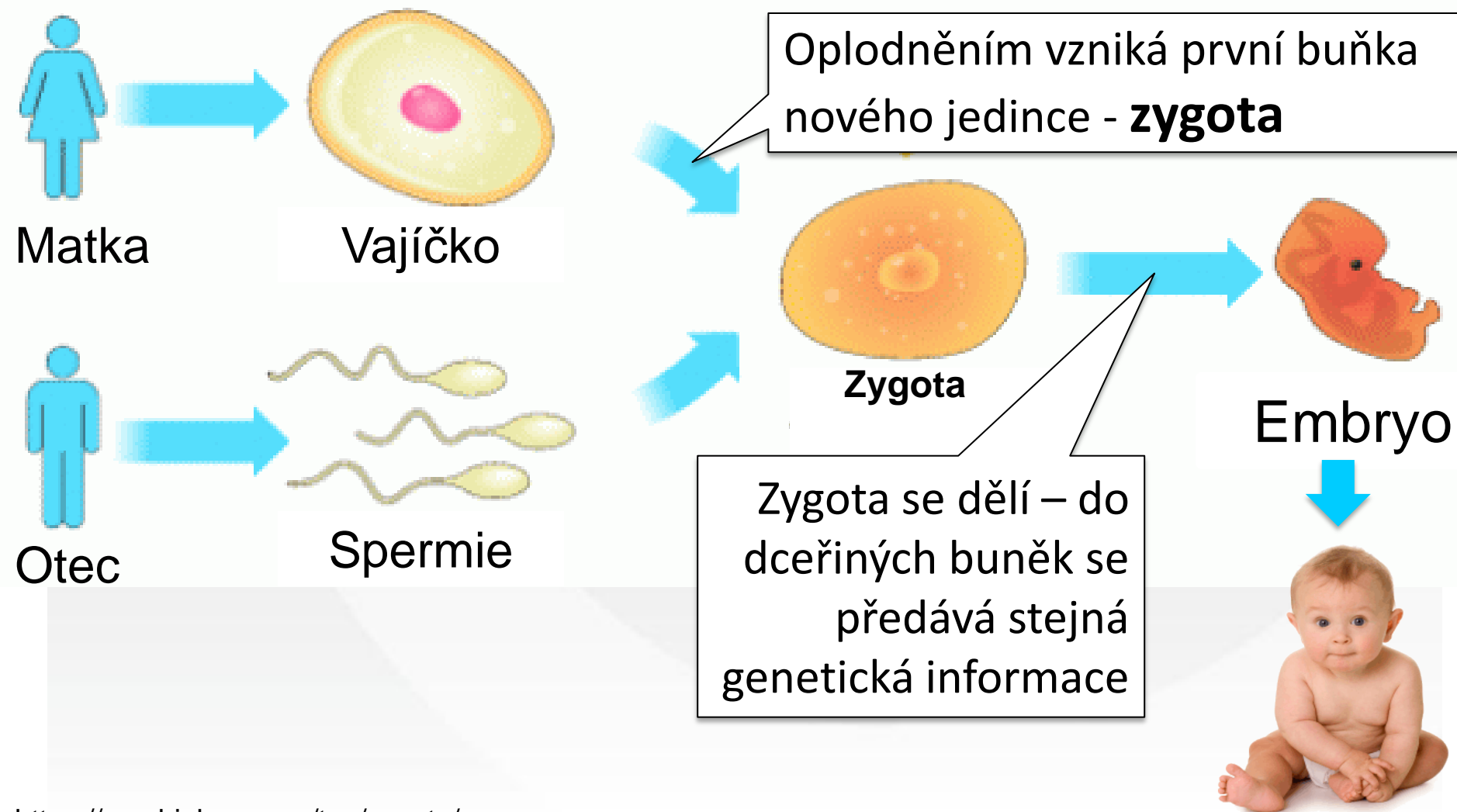
DNA

1 gen =
1 recept

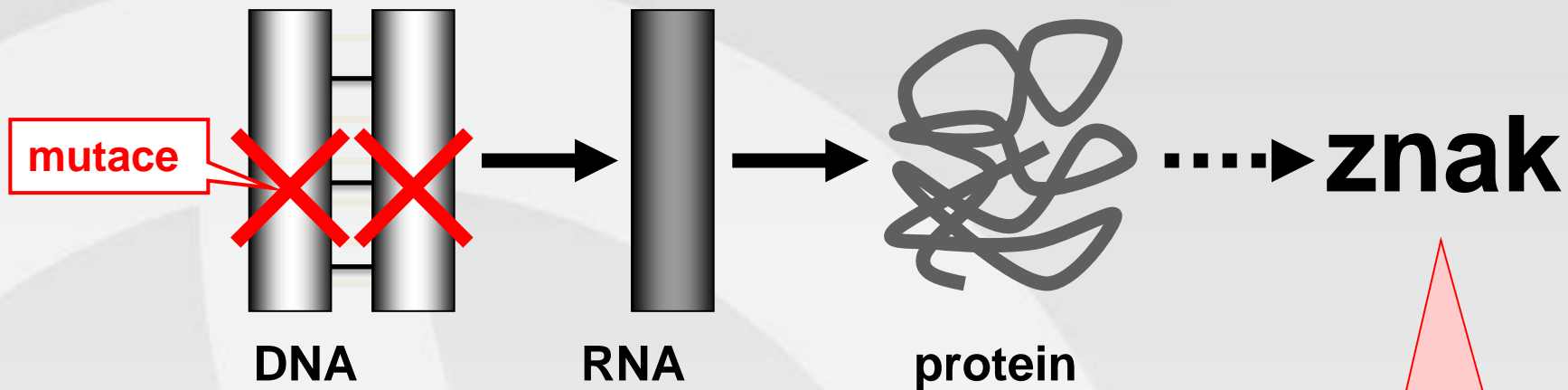


Transkripce
(„přepis receptu“)

Každý jedinec získává polovinu genetického materiálu od otce a polovinu od matky



Jak vzniká geneticky podmíněné onemocnění?



Změna genu (genová mutace) nebo změna struktury, resp. počtu chromozomů (chromozomová mutace)

Zjednodušené schéma
přenosu genetické
informace

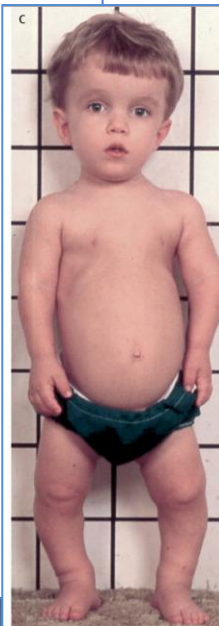
Vrozené vady orgánů,
poruchy metabolismu,
poruchy růstu, poruchy
mentálního vývoje,
poruchy reprodukce,
poruchy imunity,
nádorové choroby atd.

Geneticky podmíněné choroby

- **Monogenní** – způsobeny **mutací** jednoho genu.
- **Chromozomové** – způsobeny změnou počtu nebo struktury chromozomů (= **chromozomovou aberací**)
- **Multifaktoriální** – uplatňuje se genetické pozadí (více změněných genů) spolu s vlivem vnějšího prostředí – **typické pro roztroušenou sklerózu**

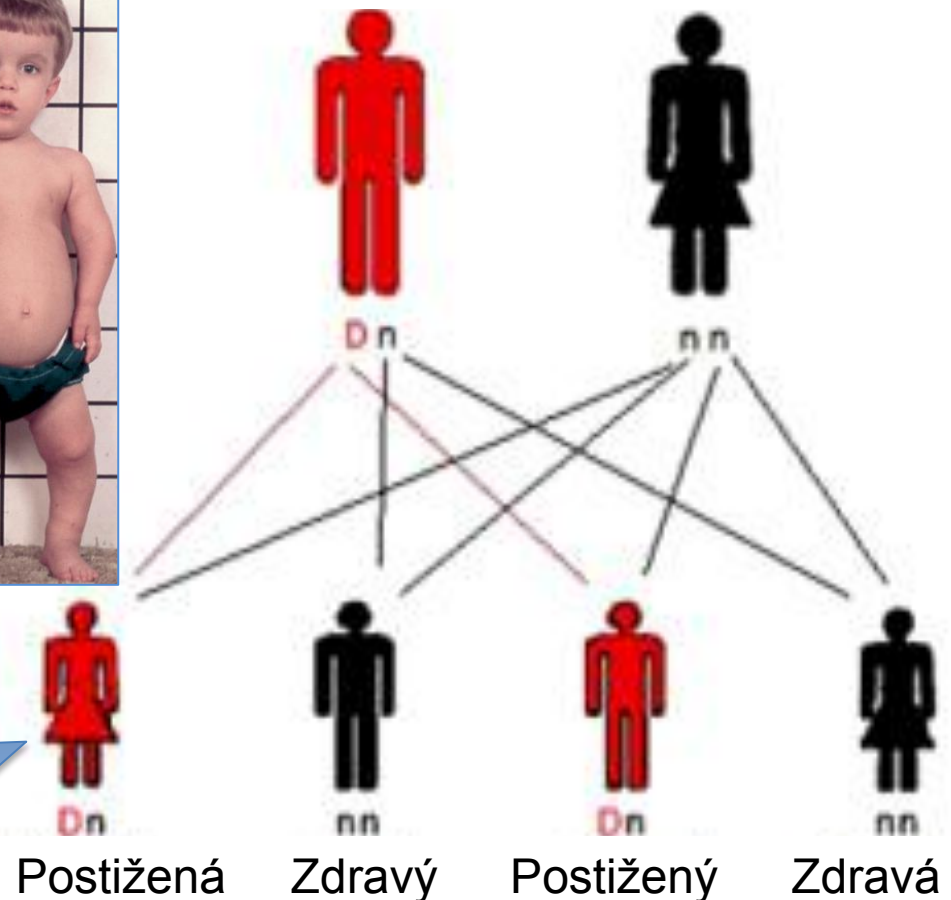
Monogenní choroba

- Způsobena mutací jednoho genu.
- Umíme zpravidla vypočítat riziko pro potomstvo.
- Poměrně vzácný typ choroby



Příklad: Achondroplázie (autozomově dominantní choroba)

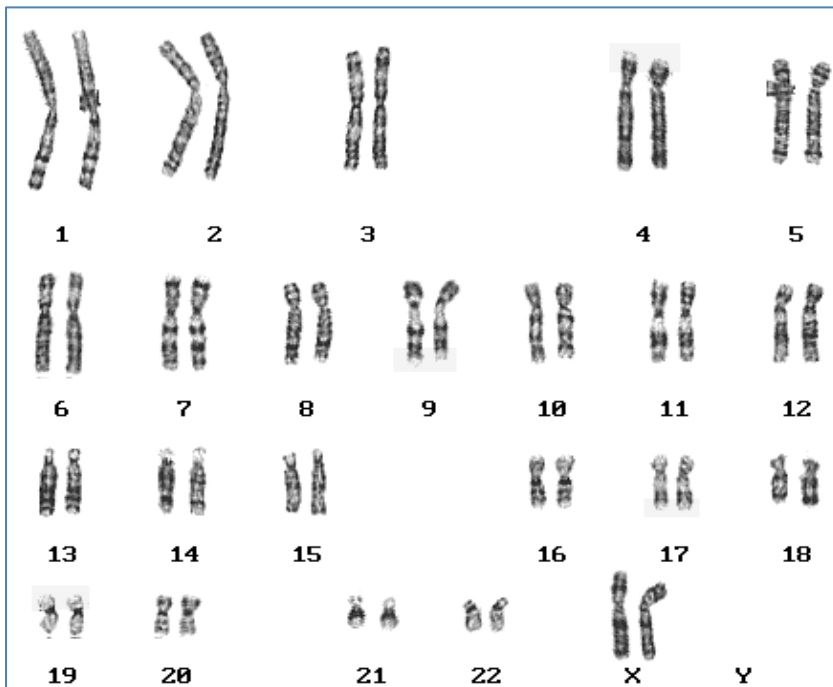
Postižený otec Zdravá matka



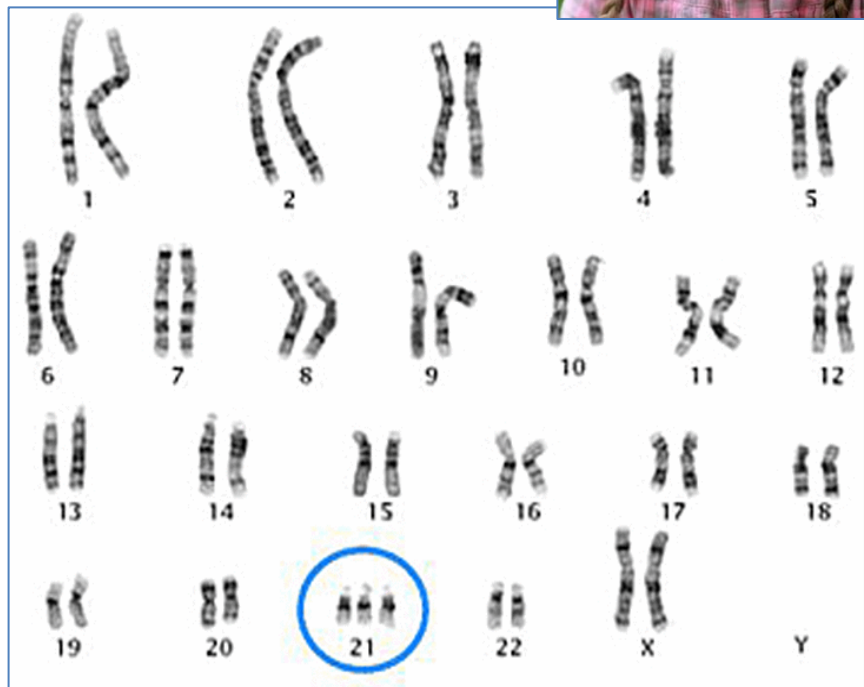
Riziko:
50% zdravých
50% postižených

Chromozomová choroba

- Způsobena chromozomovou aberací.
- Poměrně vzácná onemocnění
- Většinou izolovaný výskyt v rodině

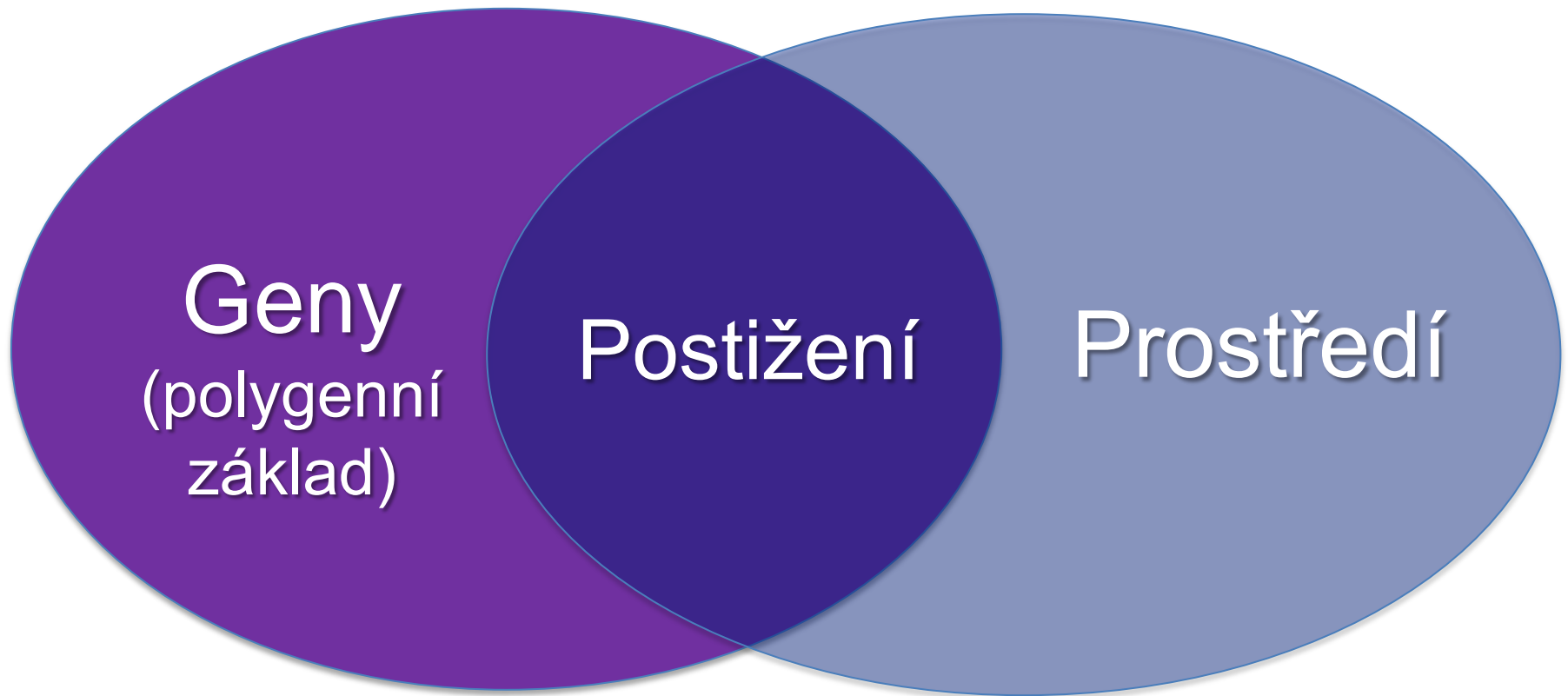


Chromozomy zdravé dívky



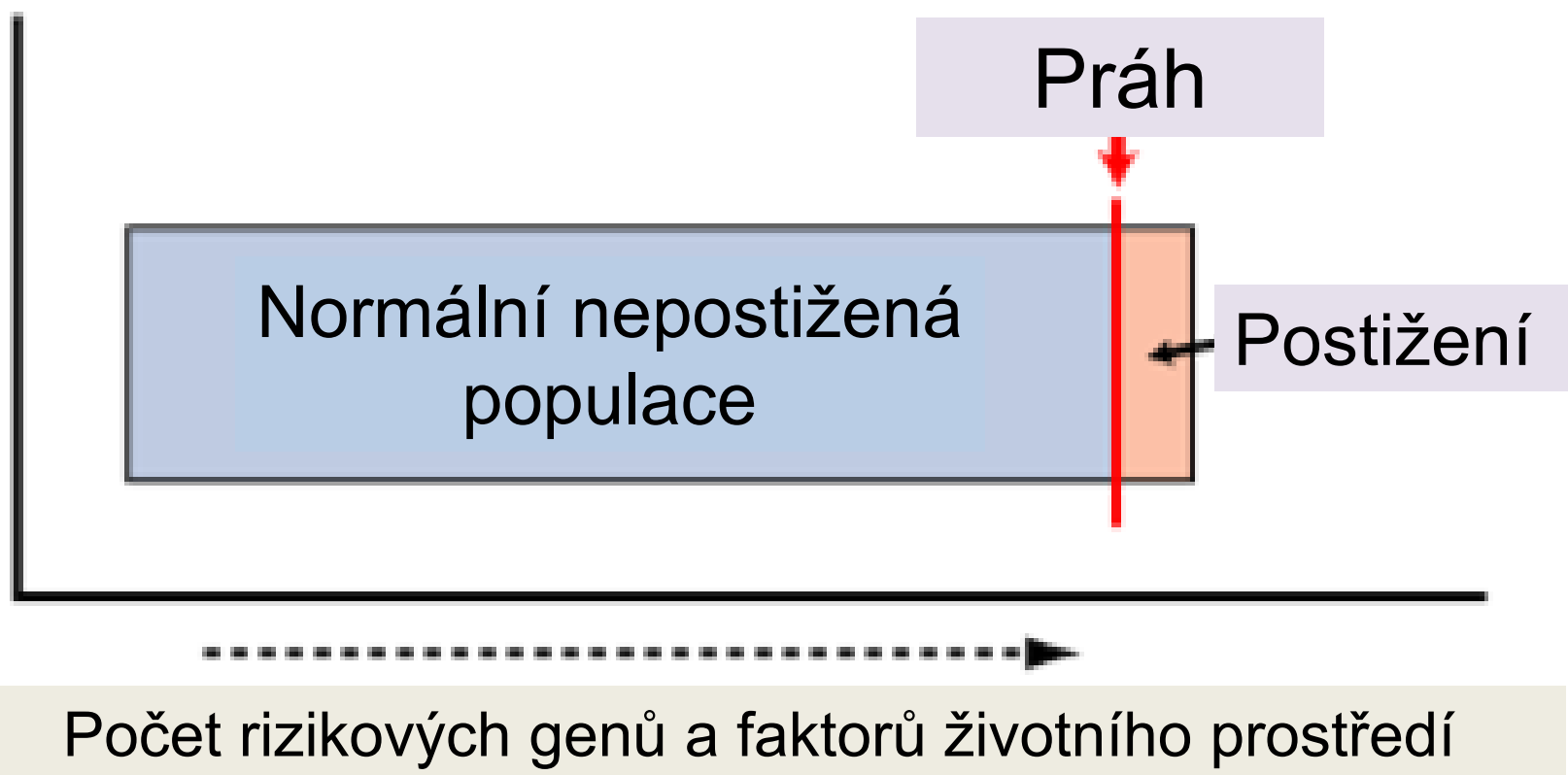
Chromozomy dívky s **Downovým syndromem**

Multifaktoriální dědičnost



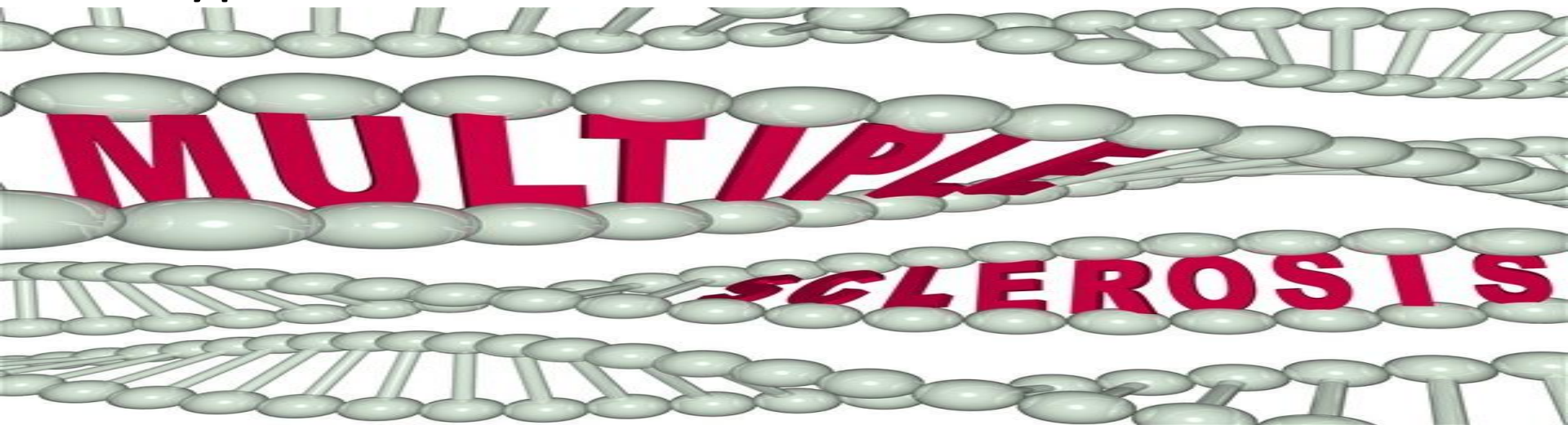
Multifaktoriálně dědičné choroby jsou nejčastější geneticky podmíněné choroby.

Čím více rizikových faktorů, tím vyšší pravděpodobnost vzniku multifaktoriální choroby:



Je RS dědičná?

- Jde o multifaktoriálně dědičnou chorobu.
- Předpokládá se asi 80 – 100 rizikových genů.
- Z generace na generaci se nepřenáší vlastní onemocnění, ale pouze určitá vnímavost k RS.
- Přesné riziko přenosu na potomstvo nelze vypočítat.



Co tedy můžeme říci o genetice RS?

- Čím více postižených v rodině, tím větší riziko pro každého dalšího člena.
- Asi 2× častěji jsou postiženy ženy.
- Když se v rodině narodí jedinec méně rizikového (tj. mužského) pohlaví je pravděpodobnost vzniku RS pro další potomky vyšší.
- U příbuzného prvního stupně pacienta s RS (dítě, sourozenec) je riziko 3–4%.
- U jednovaječných dvojčat (= mají stejné geny) se riziko pohybuje kolem 34%.

Obecně:

- Výskyt RS v naší populaci je 1/1000, proto pravděpodobnost výskytu této choroby u každého jedince odpovídá uvedené populační frekvenci (= 0,1%).
- Má-li RS pokrevní příbuzný, pohybuje se pravděpodobnost výskytu u blízkých příbuzných mezi 1:100 až 1:50 (tj. 1-2%).

RS a rasa

- Největší vnímavost ke vzniku RS mají osoby bílé rasy.
- Osoby černé rasy mají oproti bělochům poloviční riziko.
- Obyvatelé Orientu mají oproti bílé rase 10× nižší riziko.
- Vliv specifických genů nebo spíše vnějších geografických faktorů?

Víme něco více o rizikových genech?

- Primární roli v patogenezi RS hraje zřejmě imunitní odpověď, která je **geneticky determinována**.
- Za genetickou náchylnost k RS jsou odpovědné **geny řídící funkci imunitního systému** a **geny pro myelinové proteiny**, které tvoří obaly nervů.



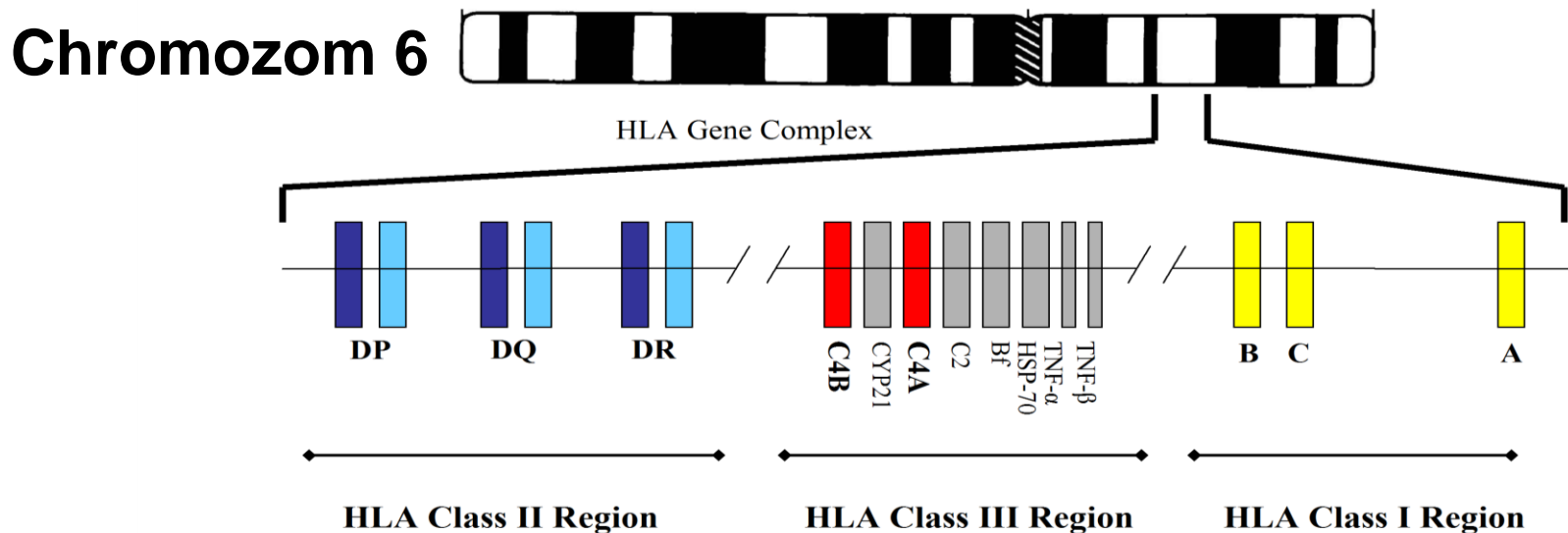
Myelinová pochva
poškozená
autoimunitní reakcí

RS a HLA

- Nejvíce studií se zaměřilo na **asociaci RS s lidskými leukocytárními antigeny** neboli HLA (*Human Leukocyte Antigenes*)
- Bylo zjištěno, že nosiči HLA-A 02 a HLA-DRB1*15 mají až 23× vyšší pravděpodobnost rozvoje RS
- Byla prokázána **zvýšená asociace** RS s antigeny:
 - **HLA-DRB1*1501**, HLA-DRB5*0101
 - HLA-DQA1*0102, HLA-DQB1*0602

Molekuly HLA

- Hlavní histokompatibilitní systém.
- „Transplantační antigeny“
- Podílejí se různým způsobem při imunitní reakci, resp. při rozpoznávání vlastních a nevlastních buněk.



Proč asociace RS s HLA?

- Antigeny HLA-DRB1*1501, HLA-DRB5*0101 a HLA-DQB1*0602 přispívají k rozvoji RS pravděpodobně zintenzivněním prezentace myelinových peptidů T- lymfocytům.

Které vnější vlivy mohou hrát roli při patogenezi RS?

- Infekce (např. virem spalniček, virem zarděnek, virem Epstein-Barrův, cytomegalovirem, chlamydiemi, *Bordetella pertussis*...) – možný spouštěcí mechanismus
- Chronický stres (aktivace imunitního systému, resp. latentních virových infekcí?)
- Geografické vlivy? (Výskyt onemocnění se zvyšuje se vzdáleností od rovníku – geografický gradient)
- Vliv slunečního záření a vitamínu D3, který podporuje imunosupresi a chrání proti oxidačním radikálům (snížený přísun D3 – vyšší riziko RS – možné vysvětlení zvýšeného výskytu RS v mírném pásmu?)
- Hormonální vlivy, potrava, kouření, urbanizace...?

*„These are not bad genes, and
it’s not a bad environment – it’s a
bad interaction.”*

Dr. David Hafler (Yale University)

Umí genetika vyléčit RS?

- Tzv. **genová terapie** (náhrada „nemocného“ genu „zdravým“ genem) byla zatím úspěšná jen u malého počtu monogenních chorob, stále existují obavy z vedlejších účinků (např. rozvoje nádorových chorob).
- U multifaktoriálních chorob (včetně RS) je genová terapie nemožná.

Co tedy může genetik udělat pro rodinu s rizikem RS?

- Může otestovat některé z rizikových genů, resp. genetických rizikových faktorů
 - Již existují testy genetických predispozic, avšak s omezenou výpovědní hodnotou.
- Může stanovit přibližné riziko, ale nemůže s jistotou říci, zda konkrétní osoba bude či nebude postižena.
- Nemůže stanovit přesné riziko pro potomka.
- Může informovat o rizikových faktorech vnějšího prostředí.

Co bude možné v blízké budoucnosti?

- Zpřesní se genetické testy k vyhledávání rizikových osob (→ bude možná lékařská intervence ve velkém předstihu před nástupem prvních symptomů).
- Bude možné zavést farmakogenomické testy určující, které léčivo a v jaké dávce je pro konkrétního pacienta optimální.

Etické problémy s prediktivními testy

- Jak pacient s výsledkem naloží?
- Nezpůsobí to u něj psychické problémy?
- Jak bude reagovat jeho okolí? (Riziko genetické diskriminace)
- Musí nezletilé osoby vědět, že jsou v riziku? Co když to vědět nechtějí? Ale co když se test udělá pozdě? (Nástup RS je možný i ve 20 letech.)



Poděkování

EEA Grants Norway Grants

Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění ve Fakultní nemocnici v Motole, reg. číslo: NF-CZ11-PDP-3-003-2014

Podpořeno grantem z Norska
Supported by grant from Norway

A Vám děkuji
za pozornost!