

# Geneticky podmíněné choroby

RNDr. Michaela Klementová, 2017/9

## Všechny lidské choroby lze rozdělit na:

- geneticky podmíněné
- způsobené zevními vlivy
- vyvolané kombinací obou faktorů

Pokroky v molekulárně genetickém výzkumu → genetická složka u mnoha „negenetických“ nemocí (vnímavost vůči bakteriálním infekcím, imunologická odpověď modifikovaná genetickými faktory)

## Důležité pojmy

- hereditární = zděděný po rodičích
- familiární = přenášená z generace na generaci a postihující více členů rodiny
- kongenitální = přítomná při narození

ne všechny genetické choroby jsou kongenitální (Huntingtonova chorea: 3-4 dekáda)

ne všechny kongenitální nemoci mají genetický původ (kongenitální syfilis, toxoplasmóza)

## Hlavní skupiny genetických chorob

### Monogenně podmíněné (mendelistické) choroby

- mutace jednoho genu s výrazným efektem
- vzácné choroby (metabolické vady, střádavé choroby)
- obvykle hereditární a familiární

### Choroby s multifaktoriálním (polygenním) typem dědičnosti

- porucha více genů s malým efektem + zevní vlivy
- některé běžné choroby (arteriální hypertenze, diabetes mellitus)

### Cytogenetické choroby (chromozomové a genomové abnormality)

- odchylky počtu nebo struktury chromozomů

# Monogenně podmíněné choroby

- více než 5000 chorob
- mnohé velmi vzácné
- představují jako celek 1% hospitalizací dospělých a 6-8% hospitalizací dětí

## Typy dědičnosti

- autosomálně dominantní
- autosomálně recesivní
- vázaná na chromozom X

**polymorfismus:** mnohočetné alelické formy jednoho genu

**pleiotropie:** mutace jednoho genu vede k různým fenotypickým projevům (Marfanův syndrom: postižení skeletu, oka a kardiovaskulárního systému)

**genetická heterogenita:** mutace různých genů vedou ke stejnému fenotypickému efektu (retinitis pigmentosa)

## Autosomálně dominantní choroby

- manifestace u heterozygotů (mutována jen jedna alela)
- postižen alespoň jeden z rodičů
- nová mutace: oba rodiče zdraví
- postižená osoba + zdravá osoba → postiženo 50% dětí
- mohou být postižena obě pohlaví
- obě pohlaví mohou přenést mutaci do další generace

**klinické příznaky:** 50% snížení normálního genového produktu

- strukturální proteiny, receptory, transportní proteiny
- enzymy obvykle nepostiženy (50% pokles aktivity enzymu může být kompenzován)

klinické příznaky mohou být ovlivněny:

**sníženou penetrancí:** některé osoby s mutovaným genem jsou fenotypicky normální (mechanismus není jasný)

**různou expresivitou:** všechny osoby s mutovaným genem jsou postiženy, ale v různém rozsahu (NF1: od kožních pigmentací po mnohočetné nádory a skeletální deformity)

# Marfanův syndrom

- defekt fibrilinu 1 (glykoproteinová složka elastických vláken)
- gen FBN1 (15q21), dosud známo více než 500 mutací
- výskyt 1 : 20 000
- v 75% familiární
- systémové postižení pojiva
- nejdůležitější klinické projevy: skelet, oko a kardiovaskulární systém

## Projevy na skeletu

- útlá a vysoká postava, dolichostenomelie (abnormálně dlouhé končetiny), arachnodaktylie (abnormálně dlouhé prsty)
- vysoko klenuté (gotické) patro
- hyperextensibilita kloubů
- deformity páteře (kyfoskolióza)
- deformity hrudníku (pectus excavatum, ptačí hrudník)



## Oční poruchy

- oboustranná ektopie čočky (oslabení závěsného aparátu; zonula Zinnii se sestává výhradně z fibrilinu)

## Poruchy kardiovaskulárního systému

- nejzávažnější
- fragmentace elastických vláken v tunica media
- aneurysma aorty → ruptura (nejčastější příčina smrti)
- disekce aorty
- dilatace prstence aortální chlopně (ztráta opory medie) → aortální insuficience → městnavé srdeční selhání
- myxoidní degenerace mitrální chlopně → prolaps chlopně a mitrální insuficience → městnavé srdeční selhání

# Ehlers-Danlosův syndrom

- porucha struktury nebo syntézy kolagenu
- 30 typů kolagenu kódované různými geny
- 6 variant E-D syndromu (mutace různých genů kódujících kolagen)

## Molekulární podklad E-D syndromu

- porucha syntézy kolagenu III (mutace genu COL3A1)
- porucha přeměny prokolagenu I na kolagen (mutace genů COL1A1 a COL1A2)
- chybění enzymu lysyl hydroxylázy (porucha tvorby můstků mezi molekulami kolagenu) – autosomálně recesivní dědičnost!

## Klinické projevy (společné včem typům):

- hyperelastická a snadno zranitelná kůže
- hypermobilita kloubů
- zhoršené hojení ran
- ruptury střeva a velkých tepen
- diafragmatická hernie
- oční poruchy (ruptura rohovky, odchlípení sítnice)



# Familiární hypercholesterolemie

- poměrně častá (1 : 500)
- mutace genu pro **LDL receptor** (19p), více než 900 různých mutací
- porušený katabolismus LDL → hromadění LDL v plasmě
- Zvýšený přesun cholesterolu do makrofágů a cévní stěny → časný rozvoj **aterosklerózy**, mnohočetné **xantomy** (nahromadění pěnitých makrofágů v kůži a v okolí šlach)
  
- heterozygoti: 2-3násobné zvýšení hladiny LDL
- homozygoti: 5násobné zvýšení hladiny LDL (infarkt myokardu před 20. rokem věku)

# Neurofibromatóza

## Neurofibromatóza 1 (von Recklinghausenova nemoc)

- mutace genu pro neurofibromin (17q)
- poměrně častá (1 : 3 500)
- mnohočetné neurofibromy, kožní pigmentace (skvrny barvy bílé kávy), hamartomy duhovky (Lischovy uzlíky)

## Neurofibromatóza 2

- mutace genu pro merlin (22q)
- mnohem vzácnější (1 : 25 000)
- oboustranné neurinomy akustiku (poruchy sluchu), mnohočetné meningeomy, kožní pigmentace

# Huntingtonova chorea

- degenerace striata (nucleus caudatus a putamen)
- mutace genu pro **huntingtin** (4p16.3): expanze mnohočleným opakováním trinukleotidu CAG
- výrazná atrofie nucleus caudatus (ztráta neuronů, glióza)
- začátek klinických projevů obvykle ve 4. dekádě (čím více CAG kopií, tím dříve)
- mimovolní kroutivé hyperkinetické pohyby (chorea), demence
- smrt za 15 let od začátku příznaků

# Leidenská mutace

- bodová mutace v genu pro hemokoagulační faktor V (OMIM 612309)
- dochází k poruše koagulačního systému – krevní srážlivost je zvýšená, tzv. trombofilní stav
- projevuje se trombofilními komplikacemi, nejčastěji trombózami žil dolních končetin s rizikem následné plicní embolie
- vyšší riziko pro dívky s leidenskou mutací vzniká při užívání hormonální antikoncepce

# Adultní polycystóza ledvin

- poměrně častá (1 : 500 až 1000), 10% případů chronického renálního selhání
- 85-90% mutace genu PKD1 (16p) pro polycystin-1
- 10-15% mutace genu PKD2 (chromosom 4) pro polycystin-2
- polycystin-1 a 2 tvoří heterodimery (působí společně): stejný fenotyp u obou mutací
  
- patogeneze nejasná, pravděpodobně defekt polycystinu -1 → porucha proliferace, adheze a sekrece tubulárních epitelů → tvorba cyst
- případy s mutací polycystinu -2: pomalejší průběh
  
- cysty se začínají tvořit krátce po narození, ale klinické projevy až ve 4. dekádě
- bolesti v bedrech, arteriální hypertenze, selhání ledvin kolem 50. roku
- vakovité aneurysma Willisova okruhu (10-30%) → vysoká incidence subarachnoidálního krvácení
- obrovské ledviny (až 4 kg jedna), mnohočetné cysty (průměru až 4 cm), téměř žádný parenchym mezi nimi

## Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

- mutace genu APC (chromosom 5q21): tumor supresorický gen
- obvykle 500 až 2500 tubulárních adenomů sliznice tlustého střeva (minimálně 100 pro stanovení diagnózy), mnohočetné adenomy v dalších částech trávicí trubice (hlavně duodenum)
- začátek zpravidla v adolescenci nebo časně dospělosti
- 100% riziko maligní transformace (kolorektální adenokarcinom) ve středním věku (profylaktická subtotální kolektomie)

## Osteogenesis imperfecta

- mutace genových sekvencí kódujících  $\alpha_1$  a  $\alpha_2$  řetězce kolagenu I  $\rightarrow$  porucha syntézy kolagenu I
- 4 subtypy s výrazně rozdílnou závažností klinického obrazu
- výrazná lomivost kostí, mnohočetné fraktury, těžké deformity v jejich důsledku
- modré skléry (málo kolagenu I  $\rightarrow$  vyšší transparence  $\rightarrow$  prosvítá cévnatka)
- porucha sluchu (postižení středoušních kůstek  $\rightarrow$  převodní nedoslýchavost)
- malé deformované zuby (deficit dentinu)

## Achondroplasia

- mutace genu pro FGFR<sub>3</sub> (fibroblast growth factor receptor 3)  $\rightarrow$  aktivace FGFR<sub>3</sub>  $\rightarrow$  inhibice proliferace chondrocytů
- disorganizované a hypoplastické epifyzární růstové ploténky  $\rightarrow$  trpaslictví, výrazné dysproporcionální zkrácení horních končetin, ohnutí dolních končetin

# Autosomálně recesivní choroby

- největší skupina mendeliánských chorob
- postiženy musí být obě alely mutovaného genu (nemoc se projeví jen u homozygotů)
- rodiče nejsou obvykle postiženi (jsou ale heterozygoti, nosiči)
- děti dvou heterozygotů: 25% postiženo (homozygoti), 50% heterozygoti (nosiči), 25% zdraví

## Rozdíly oproti autosomálně dominantním chorobám:

- uniformní exprese (všechny osoby jsou postiženy stejnou měrou)
- častá kompletní penetrance (všichni homozygoti postiženi)
- začátek klinických příznaků obvykle brzy po narození
- enzymopatie (metabolické choroby)
- hematopoetické choroby (thalasémie, srpkovitá anémie)

# Cystická fibróza (mukoviscidóza)

- velmi častá autosomálně recesivní choroba bílé rasy (1 : 3200), vzácná u černochoů (1 : 15000) a Asiatů (1 : 31000)
- vysoká koncentrace nosičů (1 : 25-30)
- mutace genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- chromosom 7p31.2, dosud známo přes 800 mutací („lehké“ a „těžké“), nejčastější mutace  $\Delta F508$  („těžká“, 70% pacientů)

## Patogeneze

- **porucha transportu chloridových iontů přes buněčné membrány epiteliálních buněk**

Potní žlázy:

- pokles reabsorpce chloridů a sodíku → hypertonický pot

Respirační a trávicí trakt:

- snížení až ztráta vylučování chloridových iontů do lumen a zvýšená absorpce sodíku z lumen → zvýšená pasivní reabsorpce vody → zahuštěný viskózní hlen



## Patologie

- postižení řady orgánů

### Pankreas (85-90%)

- ucpání vývodů zahuštěným hlenem → cystická dilatace vývodů, atrofie exocrinního pankreatu, progresivní fibróza
- Langerhansovy ostrůvky ušetřeny

### Tenké střevo (novorozenci a kojenci)

- obstrukce střeva hlenovou zátkou → mekoniový ileus

### Plíce

- nejzávažnější postižení
- obstrukce bronchiolů hlenovými zátkami → dilatace a sekundární infekce → chronická bronchitida, bronchiectasie, plicní abscesy
- obvyklá infekční agens: Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia (zvláště těžký průběh)

### Játra

- uzávěr žlučových kanálků hustým hlenem → sekundární biliární cirhóza

### Mužský pohlavní systém

- azoospermie a infertilita (95%)

## Klinické příznaky

- velmi variabilní, od lehkých po těžké, různý stupeň postižení jednotlivých orgánů
- mekoniový ileus (5-10%, krátce po porodu) → ruptura střeva, peritonitida
- exokrinní pankreatická insuficience → malabsorpce proteinů a tuků: kopiozní mastné stolice, neprospívání, hypoproteinémie, avitaminóza ADEK
- kardiopulmonární komplikace: chronický kašel, přetrvávající nebo opakované plicní infekce, obstrukční plicní choroba → cor pulmonale (nejčastější příčina smrti)

## Diagnóza

- předběžná diagnóza od matky („mé dítě je slané“)
- zvýšené hladiny sodíku a chloridů v potu (iontoforéza)
- průkaz mutace genu CFTR

## Léčba

- symptomatická
- průměrná délka života: 30 let (postupně se prodlužuje)
- naděje do budoucnosti: genová terapie

# Fenylketonurie (PKU)

- častost výskytu 1 : 12000 živě narozených dětí

## Klasická PKU (nejčastější forma)

- poměrně častá ve Skandinávii

- mutace genu pro **fenylalaninhydroxylázu** (12q), dosud známo 400 typů mutací

- chybění fenylalaninhydroxylázy → hyperfenylalaninémie a fenylketonurie (**neschopnost přeměnit fenylalanin na tyrosin**)

- homozygoti po porodu normální, v krvi vysoká hladina fenylalaninu → porucha vývoje mozku → těžká mentální retardace v 6. měsíci života

- snížená pigmentace kůže a vlasů (nedostatek tyrosinu – prekurzor melaninu)

- zápach myšiny (intermediární metabolity fenylalaninu v moči a potu)

- hyperfenylalaninémii lze předejít dietou bez fenylalaninu: rutinní screeningové vyšetření v porodnici (Guthrieho test)

## Varianty PKU

### Mateřská PKU

- žena s PKU přestane v dospělosti dodržovat dietu (již není potřeba, vývoj mozku ukončen) → hyperfenylalaninémie → transplacentální transport → plod: těžká mentální retardace a vícečetné malformace, i když je heterozygot (teratogenní efekt fenylalaninu)
- dieta bez fenylalaninu před početím

### Benigní hyperfenylalaninémie

- pouze částečné chybění fenylalaninhydroxylázy
- klinické projevy PKU chybí

### Deficit dihydropteridinreduktázy (DHPR)

- 2-3% všech případů PKU
- dieta bez fenylalaninu je neúčinná

# Galactosémie

- porucha metabolismu galaktózy, 1 : 30000
- laktóza (mléčný cukr) → glukóza + galaktóza
- galaktóza → glukóza (galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferáza)
  
- chybění **galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy** (gp) → hromadění galaktóza-1-fosfátu a galaktitolu (játra, slezina, oční čočka, ledviny, mozková kora)
- zvracení a průjmy po požití mléka
- **játra**: žloutenka a hepatomegalie (steatóza, později cirhóza)
- **oční čočka**: katarata (zákal čočky)
- **mozek**: zánik neuronů, glióza, edém → neurologické příznaky, mentální retardace
  
- dietou bez galaktózy lze předejít rozvoji změn

# Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

- porucha metabolismu mědi, vzácná (1 : 30000)
- mutace genu ATP7B (chromosom 13) pro ATP-dependentní transportér kovových iontů (hepatocyty)
- porušená inkorporace mědi do ceruloplasminu → snížená bilární exkrece → postupné hromadění mědi

## Měď se hromadí v:

- **játrech:** steatóza, akutní nebo chronická hepatitida, cirhóza
- **mozku:** bazální ganglia (neurologická a psychiatrická symptomatologie)
- **oku:** hnědozelená depozita v limbus corneae (Kayser-Fleischerův prstenec)

**Diagnóza:** chemický průkaz zvýšeného množství mědi v jaterní tkáni (více než 250 $\mu$ g/g sušiny)

# Glykogenózy

- porucha syntéza nebo degradace glykogenu (chybění příslušných enzymů) → hromadění glykogenu nebo jeho abnormálních forem v cytoplasmě nebo jádře (vodojasný vzhled, speciální barvení PAS a Bestův karmín)

-12 forem (klasifikace podle chybějícího enzymu)

## Glykogenóza I (von Gierke)

- chybění glukóza-6-fosfatázy
- hepatomegalie (hromadění glykogenu)
- hypoglykémie (neschopnost štěpit glykogen na glukózu)

## Glykogenóza II (Pompe)

- chybění kyselé maltázy (lyzomální enzym)
- ukládání glykogenu prakticky ve všech orgánech, nejvíce v srdci (kardiomegalie)

## Glykogenóza V (McArdle)

- chybění fosforylázy
- snížení glykolýzy → hromadění glykogenu ve svalech (svalová slabost pro nedostatečné uvolňování energie)
- svalové křeče při fyzické námaze, myoglobinurie

# Lyzosomální střádavé choroby (thesaurismózy)

- lyzomy obsahují množství různých hydrolytických enzymů štěpících složité substráty (sfingolipidy, mukopolysacharidy) na rozpustné konečné produkty
- chybění lyzomálních enzymů → porucha katabolismu sfingolipidů a mukopolysacharidů → hromadění nerozpustných intermediárních metabolitů v lyzosomech
- přibližně 40 chorob, většina z nich velmi vzácná



## **Tay-Sachsova choroba (GM2 gangliosidóza)**

- chybění  $\alpha$ -podjednotky **hexosaminidázy A**
- vyšší výskyt mezi Židy (Aškanazim)
- **CNS, retina a periferní nervy**: hromdění GM2 gangliosidu v neuronech a glii → bohatá pěnitá cytoplasma
- **klinické příznaky**: mentální retardace, slepota, těžké neurologické postižení
- smrt ve 2-3 letech

## **Niemann-Pickova choroba**

- chybění **kyselé sfingomyelinázy** → hromadění sfingomyelinu
- makrofágy a neurony → bohatá světlá cytoplasma s jemnou pěnitou vakuolizací
- nejvíce postižené orgány: slezina, játra, kostní dřeň, lymfatické uzliny, CNS
- visceromegalie (hlavně slezina) a neurologické postižení
- smrt v prvních třech letech života

# Gaucherova choroba

- chybění **glukocerebrosidázy** → hromadění glukocerebrosidu v makrofázích
- makrofágy → **Gaucherovy buňky**: bohatá světlá cytoplasma s jemným vrásněním („pomačkaný hedvábný papír“)
- často postižené orgány: slezina (červená pulpa), játra (sinusoidy), kostní dřeň

## Typ I (chronická non-neuronopatická forma, 99%)

- hepatosplenomegalie
- postižení kostí (osteopenie, osteolytické defekty, osteonekróza)
- chybí postižení CNS
- přežití do dospělosti

## Typ II a III

- postižení CNS (v popředí neurologické poruchy), játra a slezina také postiženy
- typ II: časný začátek (během prvních 2 roků), letální
- typ III: symptomy se objeví později a jsou mírnější

# Mukopolysaccharidózy

- porucha degradace **mukopolysacharidů** → hromadění v různých tkáních
- progresivní postižení řady orgánů (játra, slezina, srdce, krevní cévy)
- zhrubělé rysy obličeje (gargoylismus), zkalení rohovky, mentální retardace
- 7 variant

# Choroby s dědičností vázanou na chromosom X

- naprostá většina **recesivní**
- přenos z heterozygotní matky pouze na syny (postiženo 50%)
- dcery mohou být jen přenašečkami (50%)
- děti postiženého otce: synové zdraví, všechny dcery přenašečky
- hemofilie A a B, Duchennova svalová dystrofie
  
- velmi vzácně **dominantní**
- přenos na 50% synů a dcer postižené heterozygotní matky
- děti postiženého otce: všechny dcery postiženy, všichni synové zdraví
- vitamin D – resistantní křivice

## Hemofilie A

- pokles aktivity **faktoru VIII**
- častost výskytu: 1 : 10000
- ve 30% nová mutace (negativní rodinná anamnéza)
- postižení muži, velmi vzácně heterozygotní ženy (inaktivace normálního chromosomu X ve většině buněk)
- různý stupeň deficitu faktoru VIII (mnoho různých mutací)
- klinicky se projeví pokles pod 1% normální aktivity
- snadný vznik sufuzí, masivní krvácení po traumatu nebo operaci
- opakované krvácení do kloubů → kloubní deformity

## Hemofilie B (Christmasova choroba)

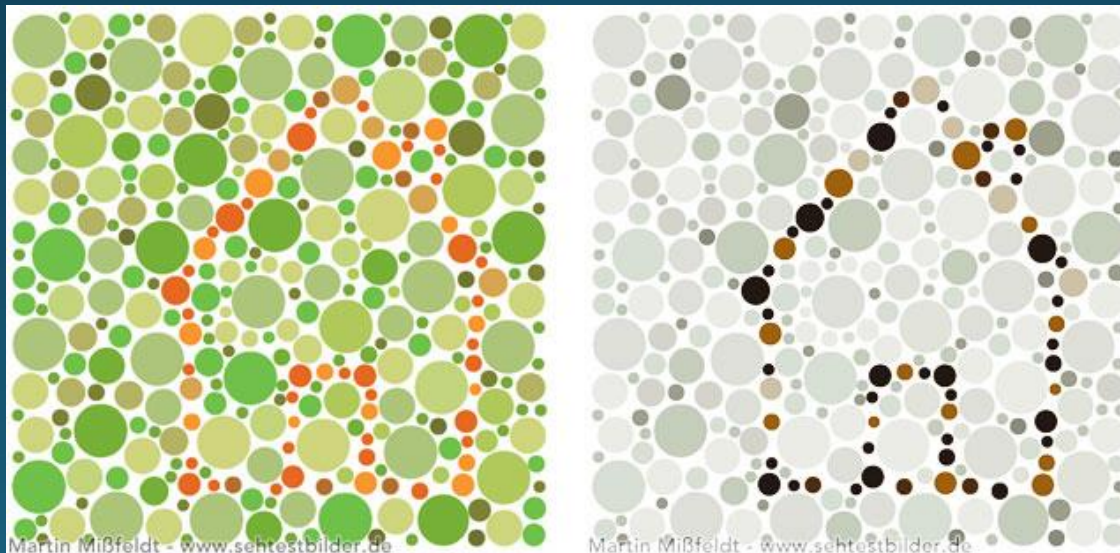
- pokles aktivity **faktoru IX**
- častost výskytu: 1 : 50000
- klinicky neodlišitelné od hemofilie A

## Duchenneova svalová dystrofie

- chybění **dystrofinu**
- častost výskytu: 1 : 3500
- kosterní svaly a myokard
- snížená kontraktilita → svalová slabost

## Daltonizmus (barvoslepost)

- postihuje častěji mužů, ženy jsou přenašečky
- porucha vnímání červené a zelené barvy



# Choroby s multifaktoriální (polygenní) dědičností

- podmíněny vyšším počtem genů malého účinku a současně modifikací zevními (ne-genetickými) vlivy
- týká se dědičnosti tzv. kvantitativních znaků
- prahový efekt (musí působit určitý počet mutovaných genů a zevních vlivů)
- tíže choroby je úměrná počtu postižených genů
- větší riziko u příbuzných prvního stupně (rodinná anamnéza)
  
- některé fyziologické charakteristiky (hmotnost, výška, barva vlasů)
- příklady chorob:
  - diabetes mellitus (II typ)
  - arteriální hypertenze
  - dna
  - schizofrenie, bipolární poruchy
  - vrozené srdeční vady
  - nádory (ca prsu, ovaria, tlustého střeva)

Polygenní systém - diploidní organismy mají vždy dvě alely od jednoho genu

2 typy alel



aktivní alela

Zvyšuje nebo snižuje  
fenotypový účinek  
o určitou jednotku

neutrální alela

Neovlivňuje  
hodnotu znaku



# Příklad: tělesná výška u člověka

- Výsledek spolupůsobení 10 genů (předpokládejme pro jednoduchost)
- Každý gen – 2 alely
  - aktivní            zvyšuje výšku o 1 cm
  - neutrální        neovlivňuje výšku

Člověk, nesoucí deset alel aktivních bude o 10 cm větší než člověk nesoucí deset neutrálních

# Dědičnost kvantitativních znaků

- Dědičnost každé alely – podle Mendelových zákonů
- Počet možných genotypových kombinací při počtu nezávisle se kombinujících genů  $n = 3^n$
- Příklad: Je-li  $n = 10$ , pak  $3^{10} = 59049$   
 $n = 15$        $3^{15} = 14348907$

....možných genotypových kombinací!!!

# Rozdělení četnosti výskytu kvantitativních znaků

- ukazuje Gaussova křivka
- Nejvíce je jedinců s průměrnou formou znaku, nejméně s maximální a minimální hodnotou znaku

1 gen – štěpení v F<sub>2</sub>

2 geny

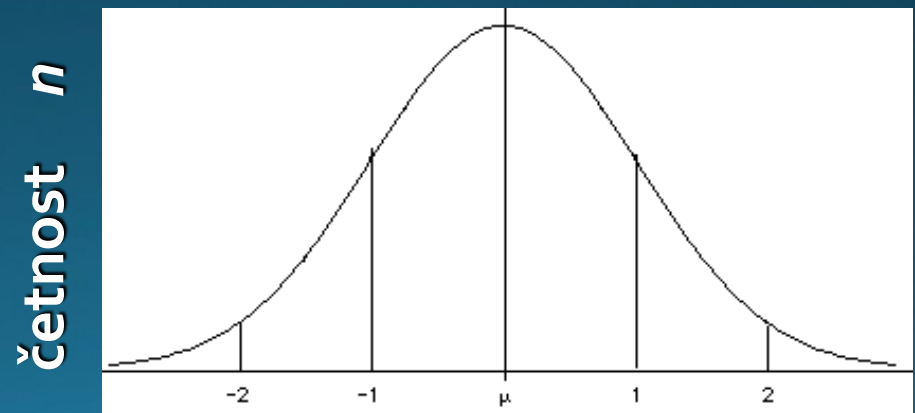
3 geny

1 : 2 : 1

1 : 4 : 6 : 4 : 1

1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1

X genů



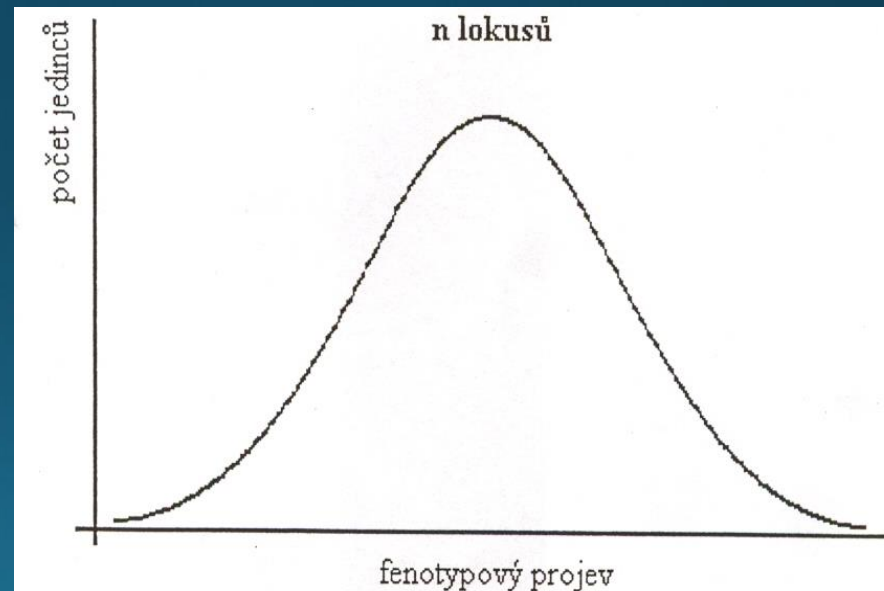
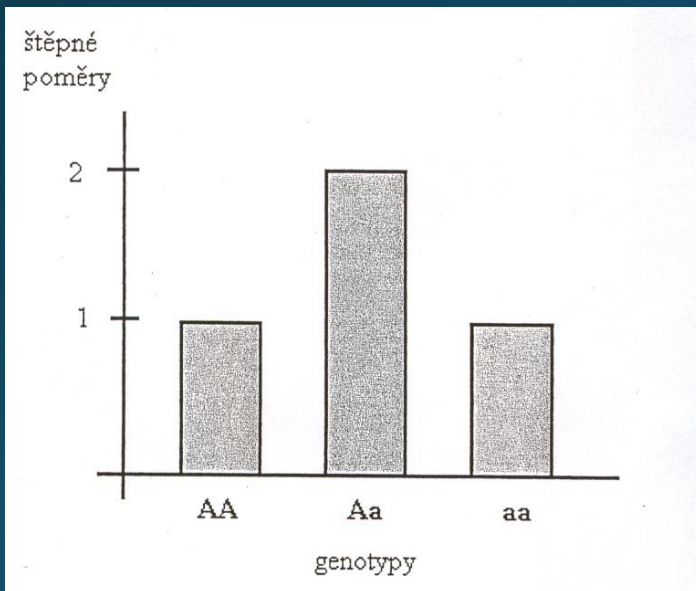
hodnota znaku

x

# Mono vs. polygenní dědičnost

Diskontinuální proměnlivost  
kvalitativního znaku

Kontinuální proměnlivost  
kvantitativního znaku



# Celková fenotypová proměnlivost

- Podmíněna
  - dědičnou složkou (genotypovou)
  - nedědičnou složkou (faktory prostředí)
- Podíl dědičné složky na celkové proměnlivosti = **dědivost (heritabilita)**
- Dědivost se dá vyjádřit tzv. koeficientem dědivosti:  
$$h^2 = \text{rozptyl daný genotypem} / \text{celkový rozptyl}$$

# Třídění kvant. znaků z hlediska populačního

- 1. Anatomické rozměry a poměry**
- 2. Psychické funkce**
- 3. Fyziologické parametry**

# Třídění kvant. znaků z hlediska dědičných onemocnění

## 1. Vzácné vady a choroby

- četnost pod 1%
- rozštěpové vady, srdeční vady, polydaktylie ap.

## 2. Vady a choroby se střední četností

- četnost menší než 5%
- řada těžkých duševních onemocnění : schizofrénie, slabomyslnost (oligofrénie), aj.

## 3. Vady a choroby s vysokou populační frekvencí

- hypertenze, diabetes, vředové poruchy žaludku, atopie aj.

# Studium dědičnosti kvantitativních znaků

- **MATEMATICKO BIOMETRICKÝMI** metodami se stanoví genotypová, prostředková a fenotypová proměnlivost daného znaku

$$V_p = V_g + V_e$$

- **ZÁKLADNÍ CÍL** – stanovit podíl genotypu a prostředí na proměnlivosti daného znaku



# Metody výpočtu koeficientu dědivosti

- odhad na základě podobnosti rodičů a potomků
- odhad na základě rozkladu fenotypové proměnlivosti
- odhad pomocí neparametrických metod
- odhad ze selekčních experimentů

# Modelové hodnoty koeficientů dědivosti

$\text{var}(P)$	$\text{var}(G)$	$\text{va}(E)$	$h^2$	$h^2(\%)$
3	3	0	1,00	100
4	3	1	0,75	75
6	3	3	0,50	50
12	3	9	0,25	25
0	0	3	0,00	0

# Intervaly $h^2$

0,00 - 0,40	nízká
0,41 - 0,70	střední
0,71 - 1,00	vysoká

Např:

nízká - cukrovka, žaludeční vředy

střední - astma

vysoká - luxace kloubů, obezita

# Heritabilita genetických rizikových faktorů pro vznik ICHS

<b>Faktor</b>	<b>Heritabilita</b>
zvýšený LDL-C a VLDL-C	40-60%
zvýšený LP(a)	asi 90%
zvýšený podíl malých denzních LDL částic	25-50%
nízký HDL-C	45-75%
zvýšené tricylglyceroly	40-80%
zvýšené BMI/viscerální typ obezity	25-60%
zvýšený systolický TK	50-70%
zvýšený diastolický TK	50-65%
zvýšený mellitus typ 2	40-80%
zvýšený fibrinogen	20-50%
zvýšený hsCRP	do 40%
zvýšená anamnéza s IM	25-60%

# Frekvence různých typů dědičných onemocnění

<b>Typ dědičnosti</b>	<b>Incidence při porodu (na 1000)</b>	<b>Prevalence ve věku 25 let (na 1000)</b>	<b>Prevalence v populaci (na 1000)</b>
<b>Onemocnění způsobená genomovými a chromozomovými mutacemi</b>	<b>6</b>	<b>1,8</b>	<b>3,8</b>
<b>Onemocnění způsobená mutacemi jednoho genu</b>	<b>10</b>	<b>3,6</b>	<b>20</b>
<b>Onemocnění s multifaktoriální dědičností</b>	<b>~50</b>	<b>~50</b>	<b>~600</b>

# Polygenně dědičné vady a choroby

## Vady a choroby s nízkou četností (<1%)

VVV: rozštěpy obličeje nebo nervové trubice, srdeční vady nesprávný vývin kyčelních kloubů, zúžení jícnu (stenóza pyloru) (VVV vznikají během embryogeneze)

## Vady a choroby se střední četností (<5%)

schizofrenie(rozštěp osobnosti), maniodepresivita(bipolární psychóza), slabomyslnost(oligofrénie)  
manifestace během pozdního věku

## Vady a choroby s vysokou četností (>5%)

hypertenze (vysoký krevní tlak), diabetes mellitus II (cukrovka druhého typu), poruchy imunity (alergie –např. astma, atopie)