



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“

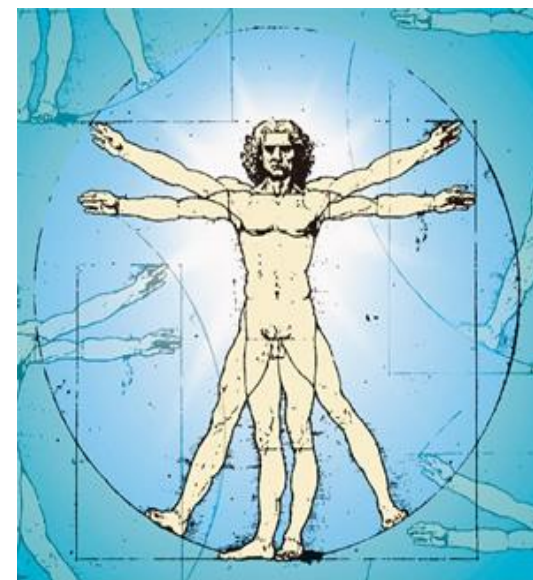
Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032

Genetika člověka / GCPSB

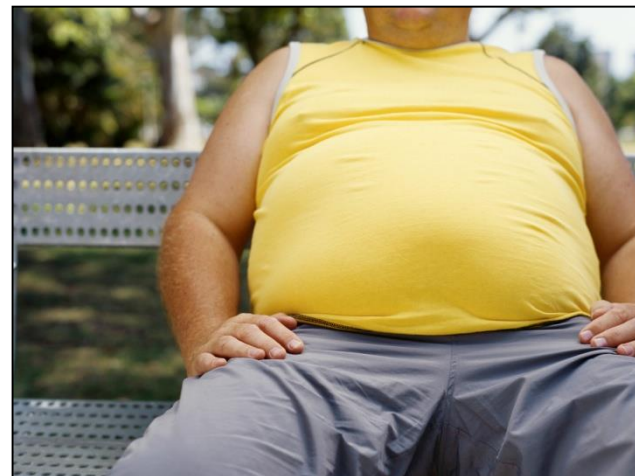
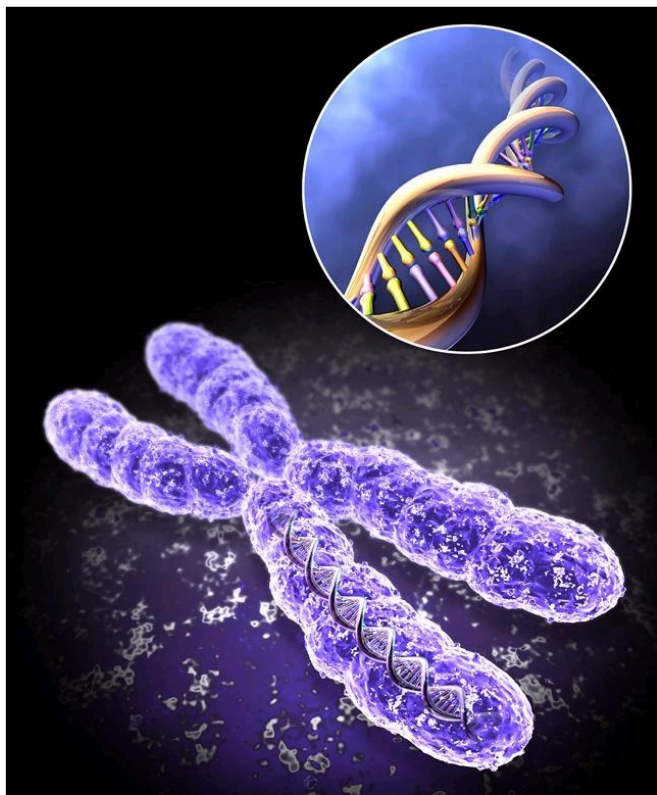
Kapitola 11



Radim Vrzal
2021



Genetika obezity



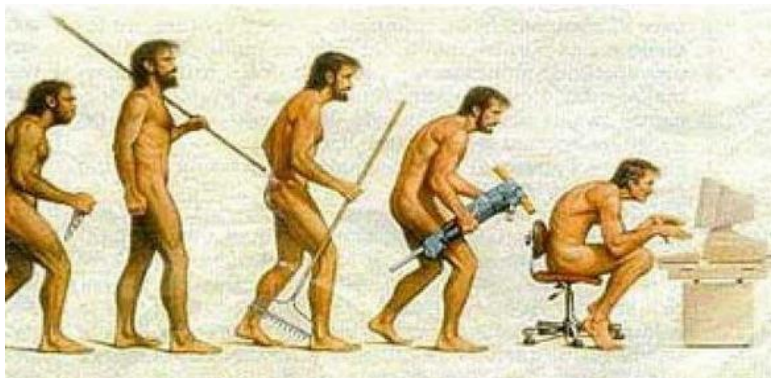
Obezita



- 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 (9.4.2018 - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>) – 1,9 miliardy dospělých nad 18 let s nadváhou (2016) a 41 milionů dětí pod 5 let (2016)
 - Souvislost s příjmy – USA (2019) – těžká obezita pro víc jak 30% dospělých v 44 státech unie (méně než \$20000/y)
- ➔ Pokles v očekávané délce života !!!

Obezita – Proč ???

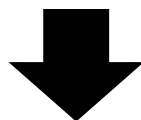
- Industrializace



Sedavý způsob života



Snadný přístup k potravě



Snížený energetický výdej
Zvýšený energetický přísun

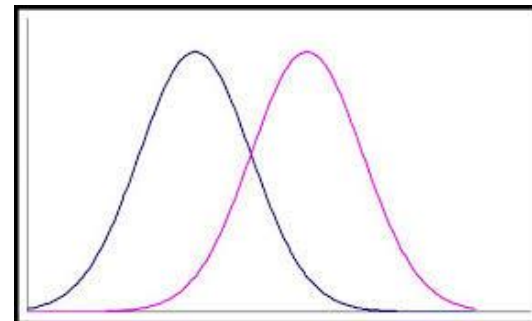
vstup + ~~z~~oj = výstup + akumulace

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



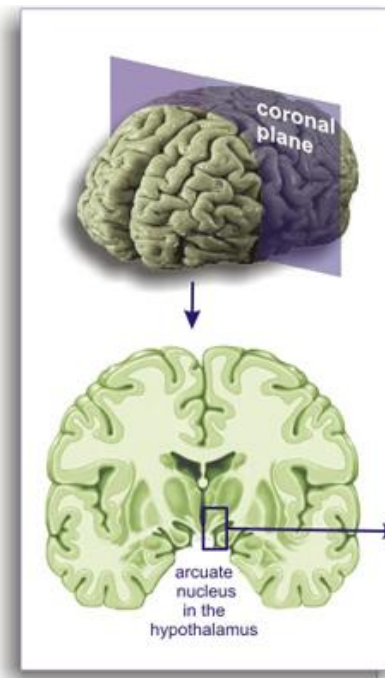
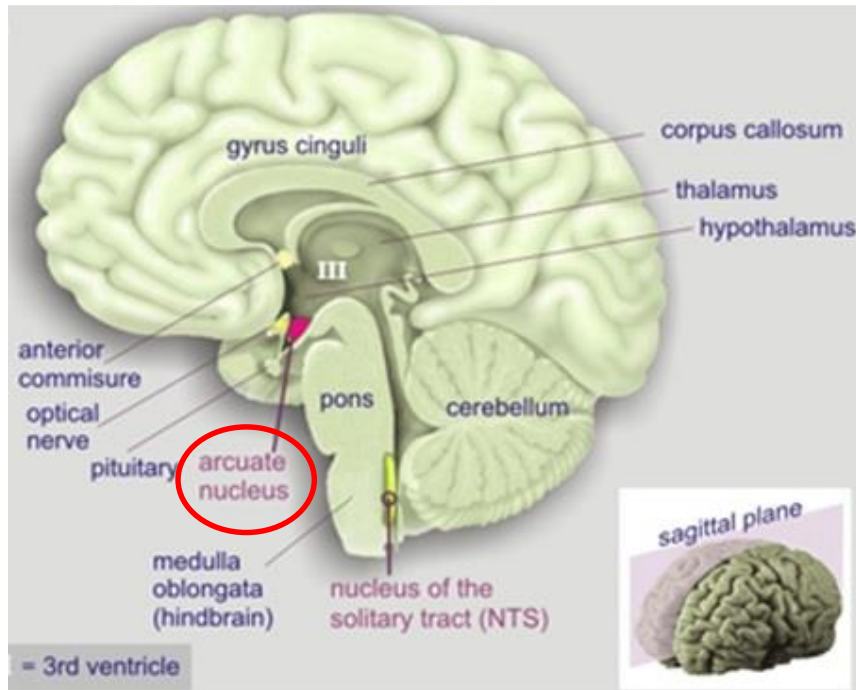
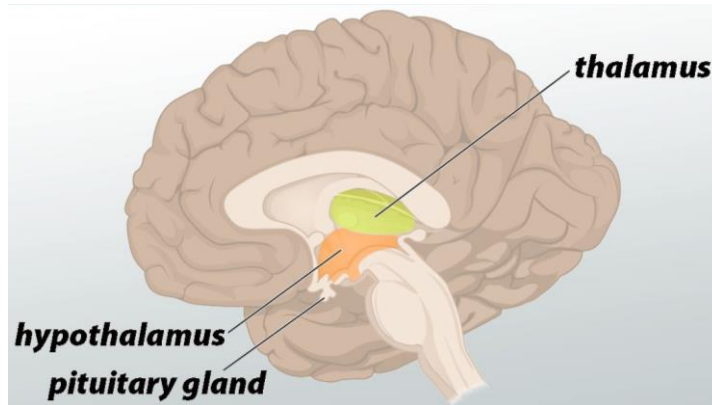
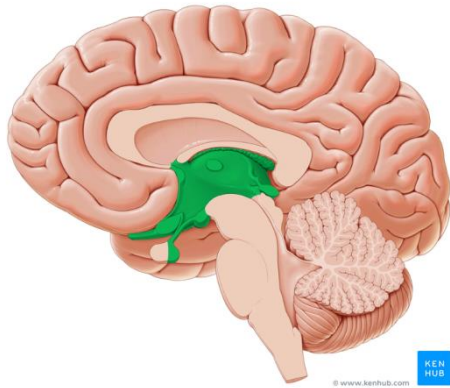
Výhoda u populací, které často hladoví / hladověly !!!

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



Nelze jednoduše vysvětlit životním stylem, environmentálními faktory !!!

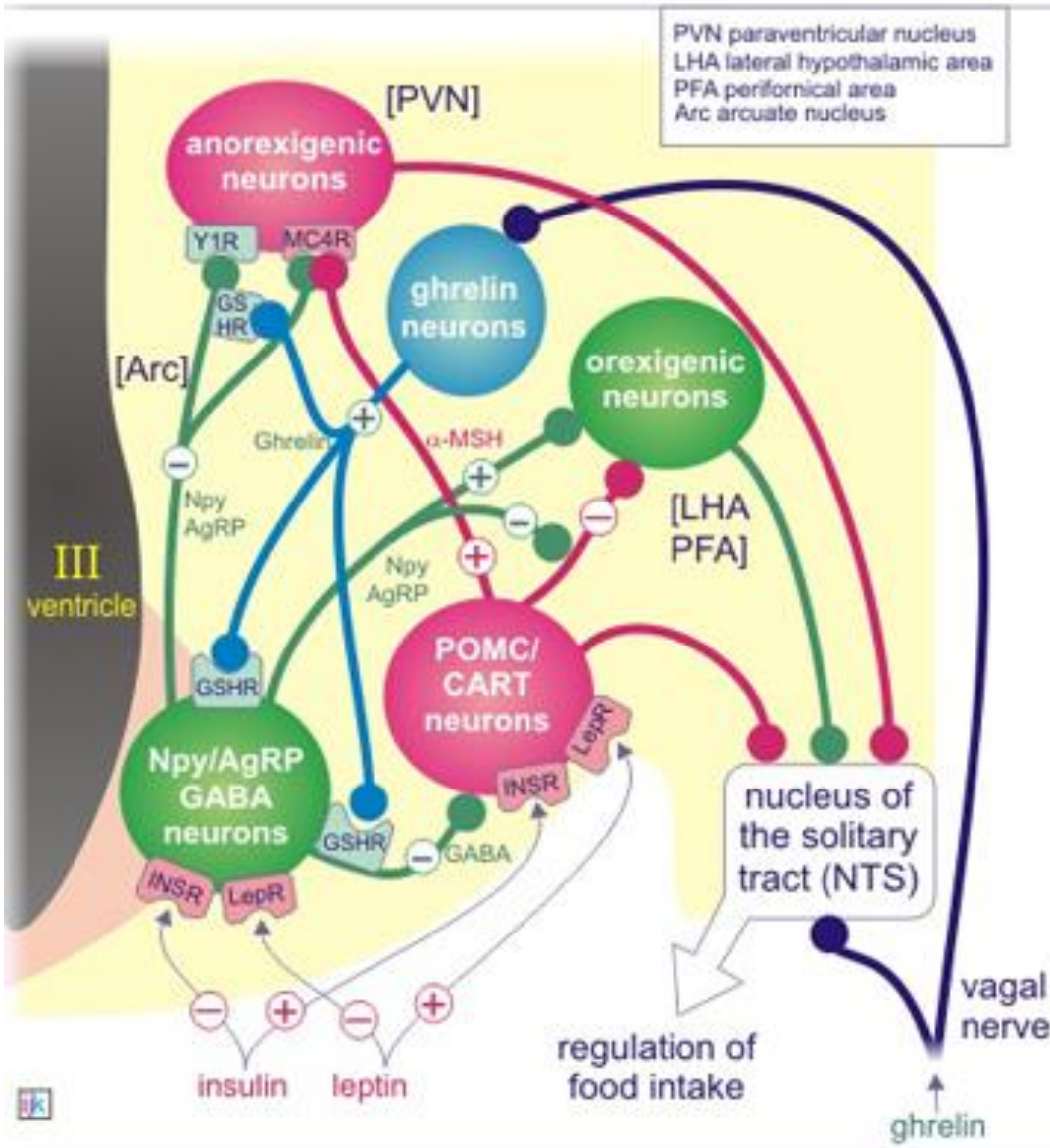
Fyziologické základy obezity



- Hypotalamus** –
regulace energetické rovnováhy skrz nervové a hormonální signály
- ventro-mediální jádro
 - paraventrikulární jádro
 - arkuátní jádro
- (arcuate nucleus)** –
agregace neuronů



Fyziologické základy obezity



2 typy neuronů:

- **AGRP** (agouti-related protein)

- **NPY** (neuropeptide Y)

= orexigenní (podpora příjmu potravy/snížení výdaje energie)

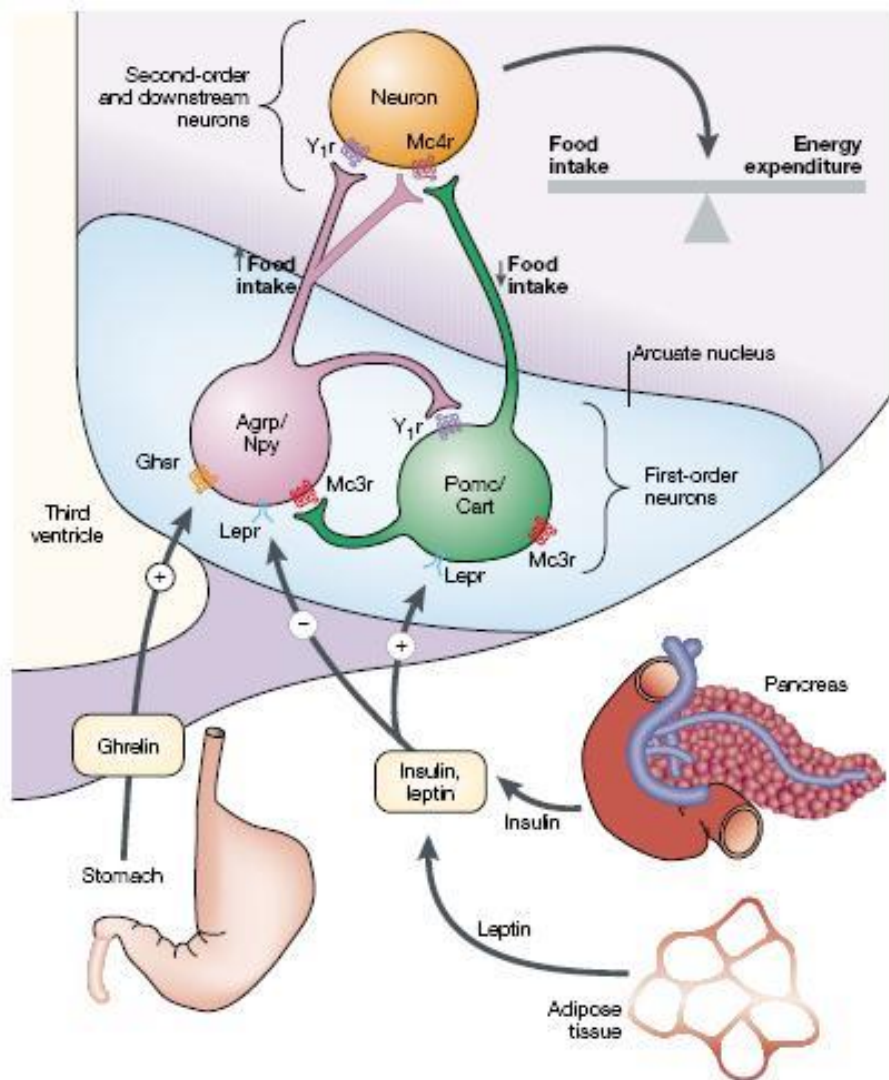
- **POMC** (pro-opiomelanocortin)

- **CART** (cocaine- and amphetamine-related transcript)

= anorexigenní

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

Cílená genetická manipulace odhalila role pro:

- MC4R – melanocortin 4 receptor
- AGRP
- convertase 1
- POMC (pro-opiomelanocortin)

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**

Subcutaneous Injection



Pinch and inject



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 sděděná 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 obesity, o cca 25% méně PVN

3) Pseudohypoparathyroidismus typ 1A (PHP1A)

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

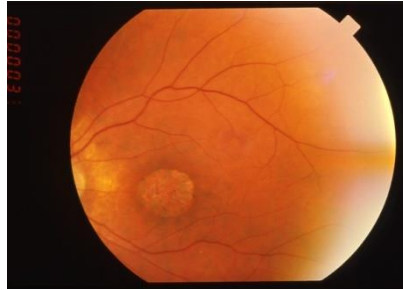
Syndromatické formy obezity

4) Bardet-Biedl syndrom (BBS)

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



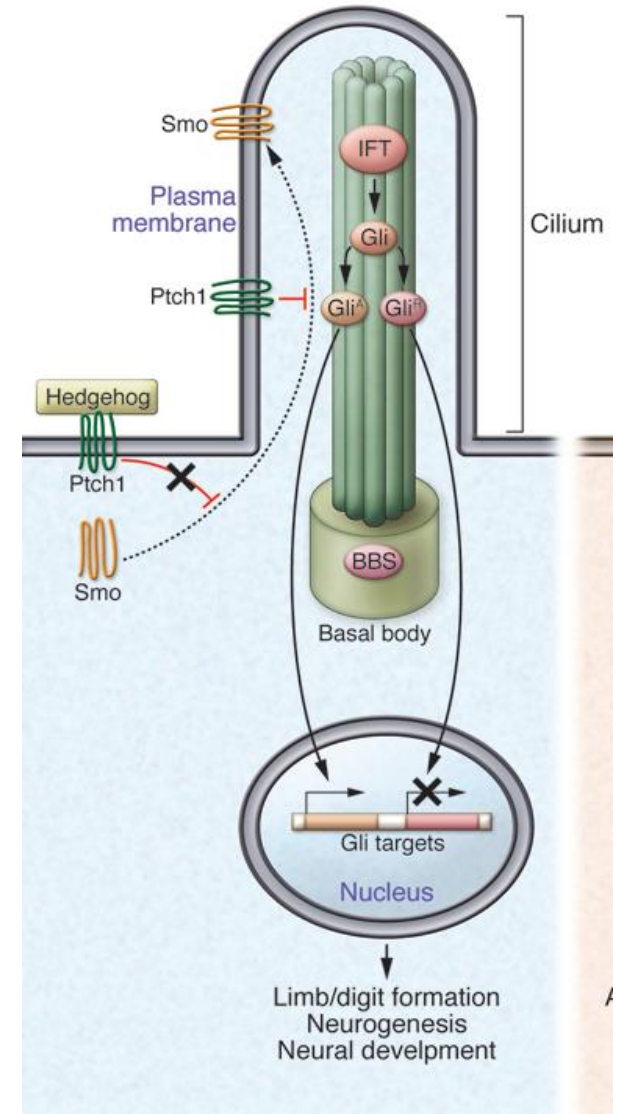
polydaktylie



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

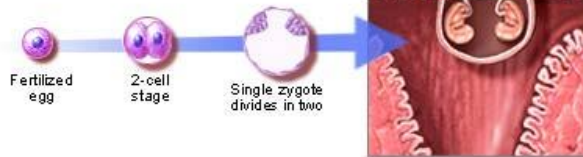
– heritabilita = 0.78

Adopční studie – podobné výsledky

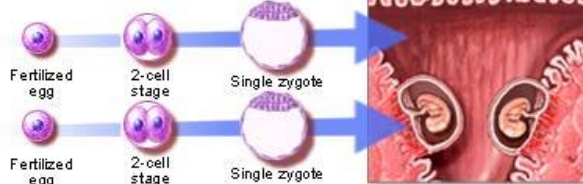


Genetika má významný vliv !!!

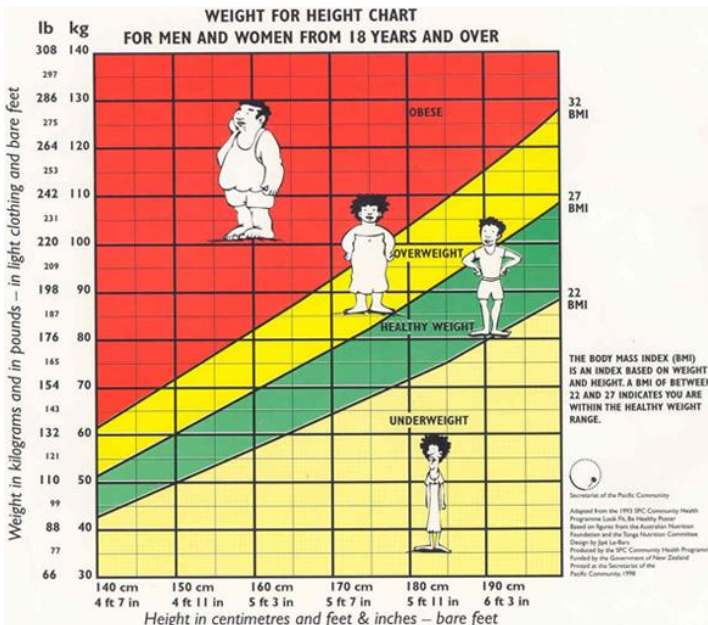
Identical (monozygotic) twins



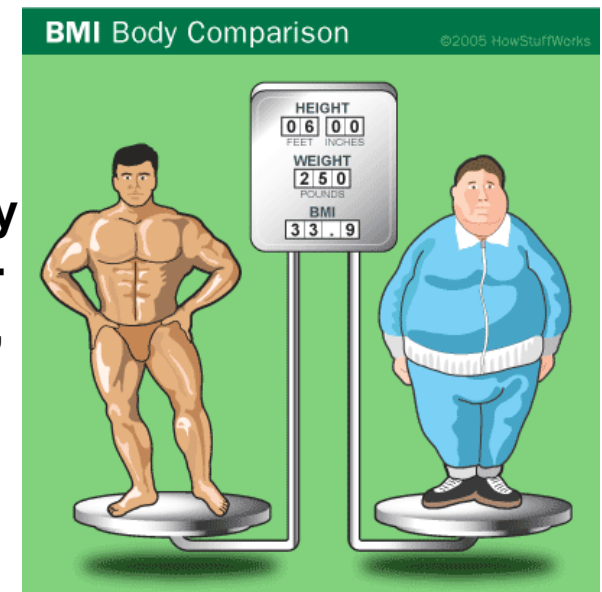
Fraternal (dizygotic) twins



ADAM.



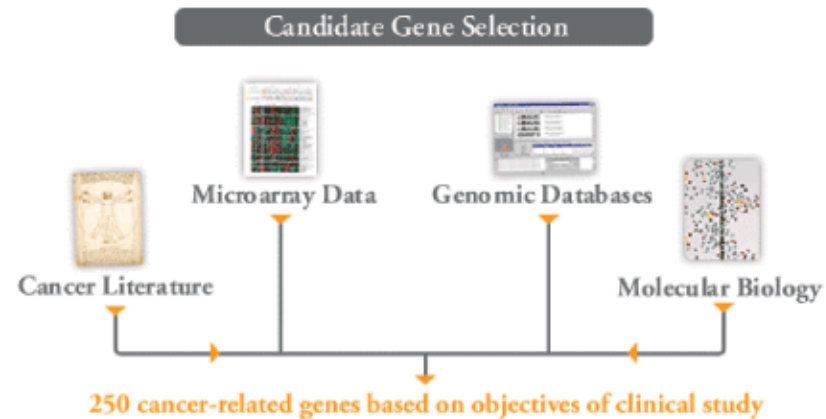
Zavedení jiných způsobů určení obezity než BMI a hmotnosti – např. poměr pas boky, příjem kalorií, stravovací návyky, tloušťka kůže, rozložení tuku – **rekalkulace na tyto parametry**



Přístupy k identifikaci 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)

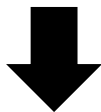
- Genotypování rodin pomocí polymorfních markerů
- Kalkulace stupně vazby markeru na nemoc – není závislé na znalosti genů které tvoří základ nemoci

-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 !!!



evropský
sociální
fond v ČR



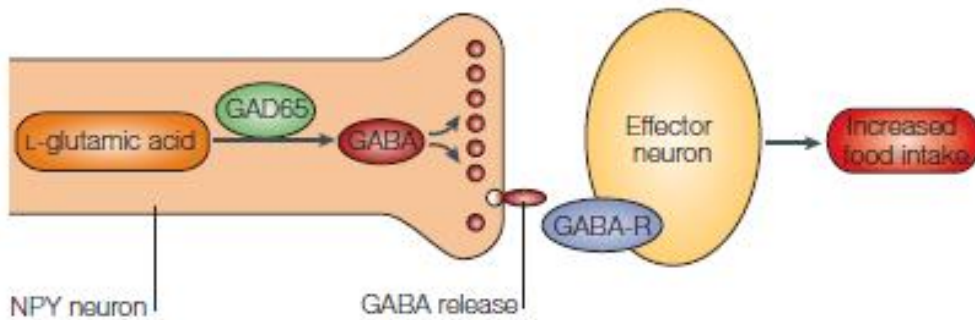
EVROPSKÁ UNIE
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Identifikované lokusy

Lokus 10p – GAD2

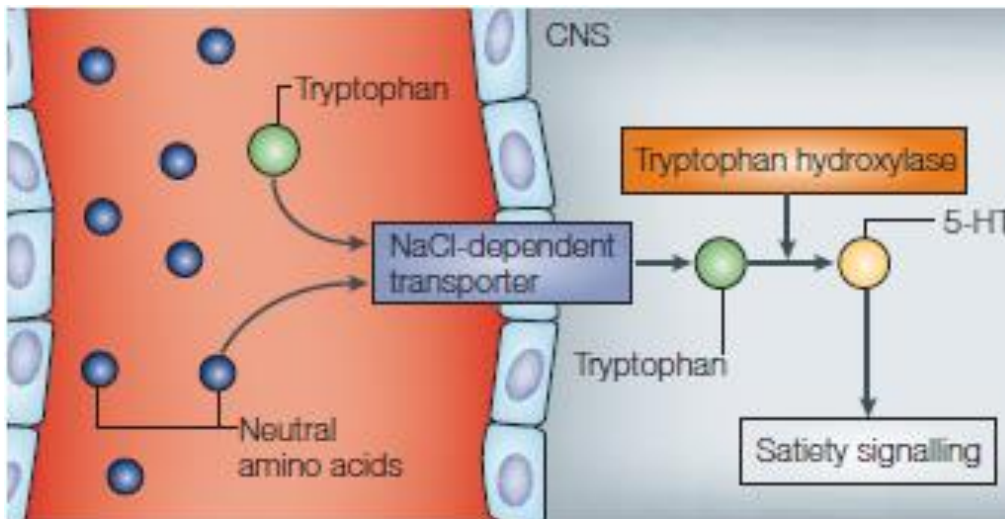


GAD65 – enzym dekarboxyluje Glu, vzniká GABA

Některé SNP zvyšují expresi

GABA má orexigenní roli

Lokus Xq24 – SCL6A14

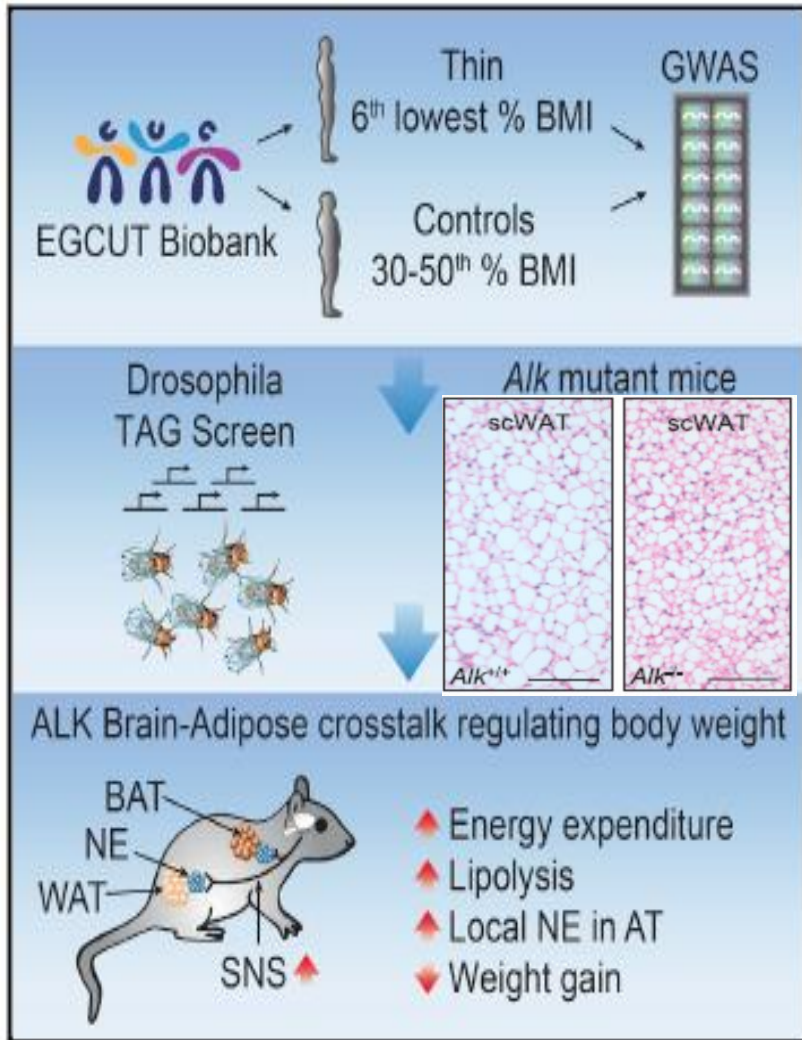


Transportér pro neutrální a kationtové AK – afinita pro Trp

Z Trp vzniká Serotonin

Nízká koncentrace Serotoninu
→ snížení stavu sytosti

Identifikované lokusy



GWAS analýza **hubených** jedinců u Estonců s BMI méně než 18kg/m²

Gen ALK (anaplastic lymphoma kinase, CD246; chr.2) – kandidátní **gen hubenosti**

RNAi knockdown u Drosofil → pokles hladiny TAG

Delece **Alk** genu u myší → resistance na stravou / leptinem indukovanou obesitu

Exprese *Alk* v neuronech hypotalamu kontroluje sympatickou lipolýzu tukové tkáně !!!

Světlo vs obezita

OPN5 (Neuropsin, chr.6) - fotoreceptor

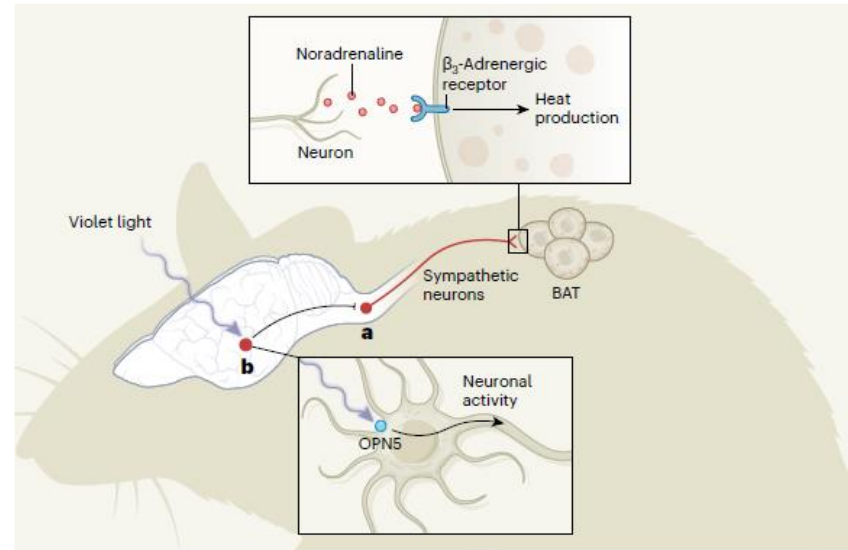
citlivý na UV světlo - exprese v neuronech

preoptické oblasti (POA) = regulace

produkce tepla u myši v hnědé tukové

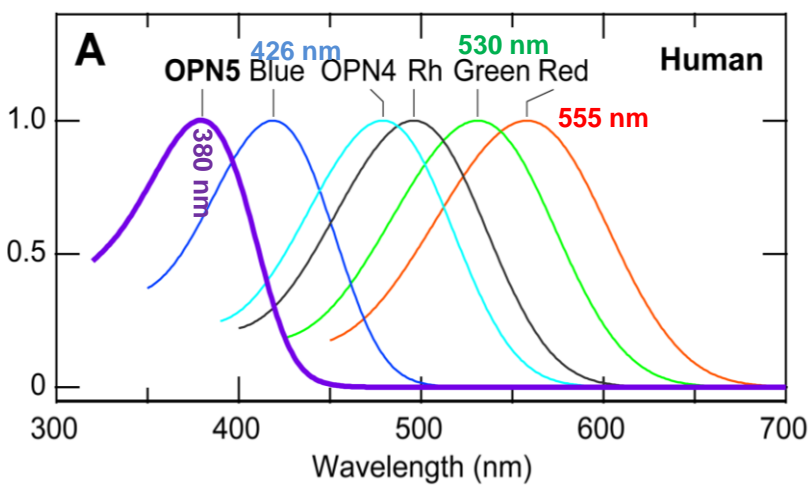
tkáni (BAT) = tvorba tepla, zvyšování

teploty



Delece **OPN5** – vyšší aktivita BAT a tělesná teplota !!!!

Fialové světlo proniká skrz lebku → potlačení produkce tepla !!!



Podobně funguje i **OPN3** (encephalopsin, palopsin, chr.1) – stimulace červeným světlem zvyšuje produkci tepla (u myši) !!!



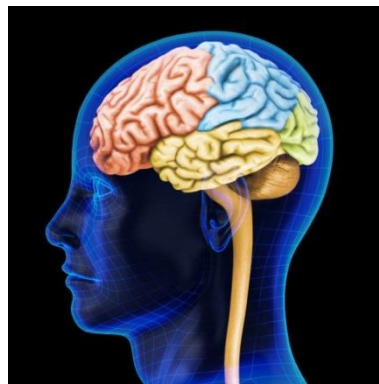
Změnou světelného prostředí lze ovlivnit produkci tepla !

Slovo závěrem...

MC4R
POMC
CART
NPY
Agouti
GAD65



=



=



=

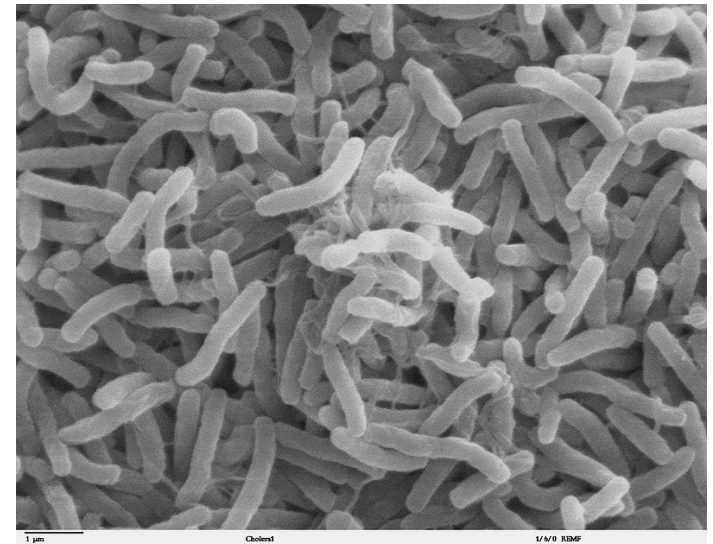
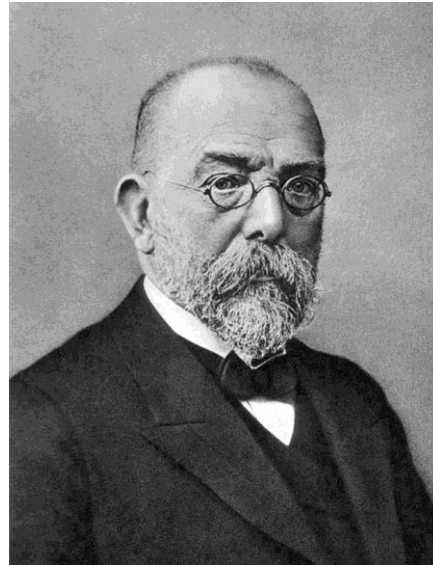


.... je to vaše volba !!!

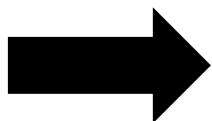
Genetika infekčních chorob

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

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

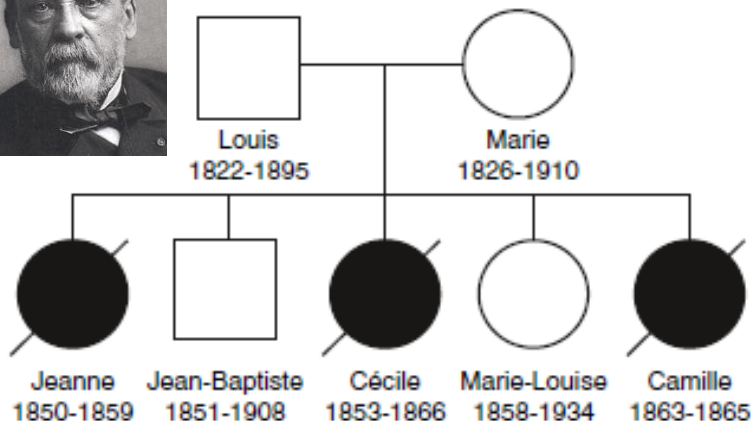


Interindividuální variabilita → Imunologická (somatická) teorie infekčních chorob (dopad vakcinace)



Použitelné na reaktivaci a sekundární infekci zejména u dospělých !!!!

Genetika infekčních chorob



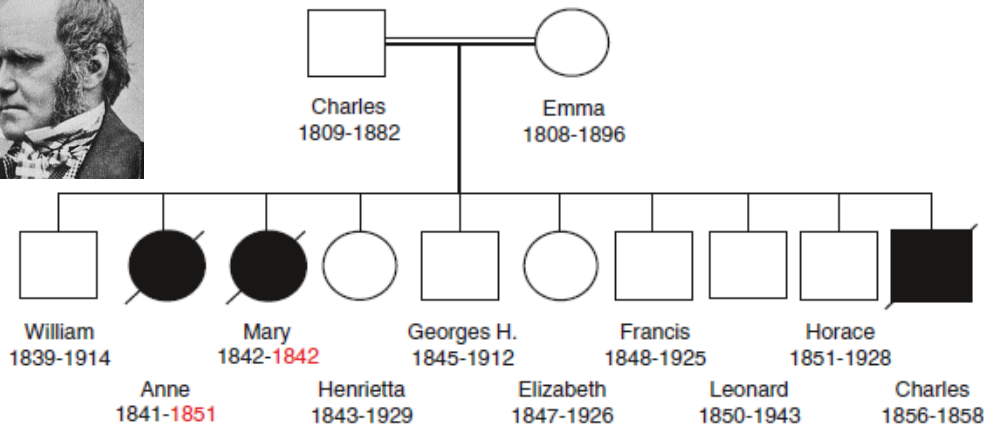
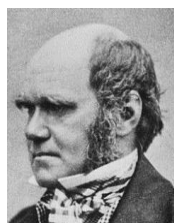
Pasteurův rodokmen – 3 dcery zemřely na horečku – infekční chorobu (1859-1866)

-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

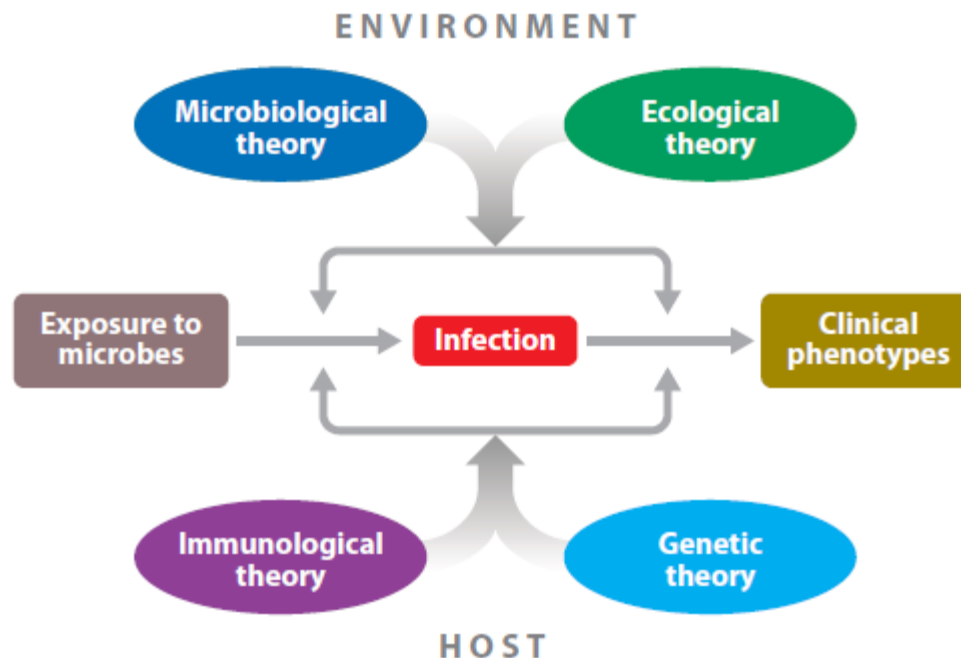
- variabilita mikroorganismů

- 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)

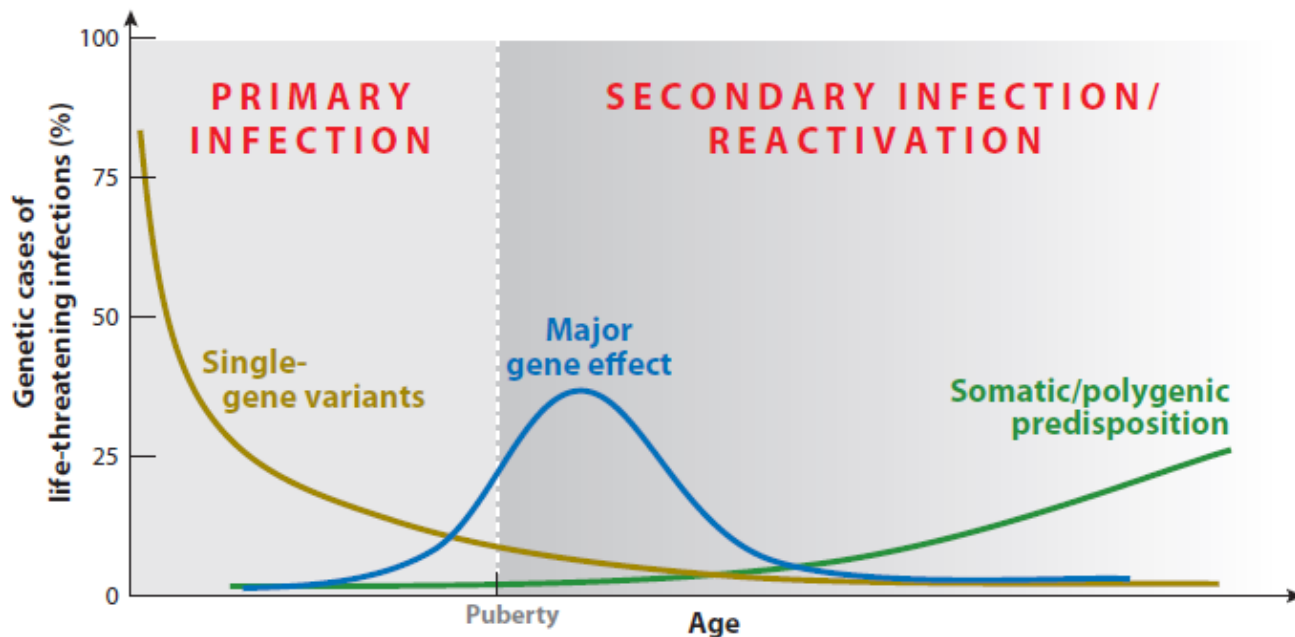
První 3 PID s predispozicí k jedné infekci

- 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/CD234) vs. *Plasmodium vivax*
- Chemokinový receptor CCR5 vs. HIV1

Genetika infekčních chorob



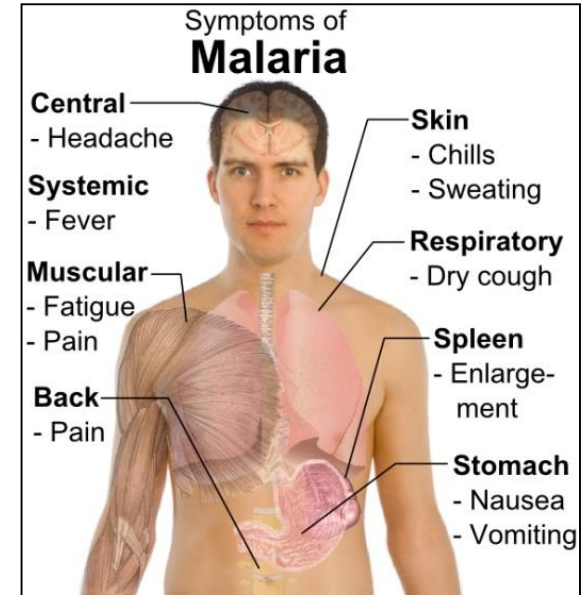
Předpokládaná genetická závislost na infekčních chorobách

- **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

- Vracející se horečka a symptomy podobné chřipce po pobytu v tropech → malárie
- Protektivní účinek znaku srpkovitosti (heterozygoti) u Africké populace
- Mutace v hemoglobinu (HbS) má vysokou frekvenci 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



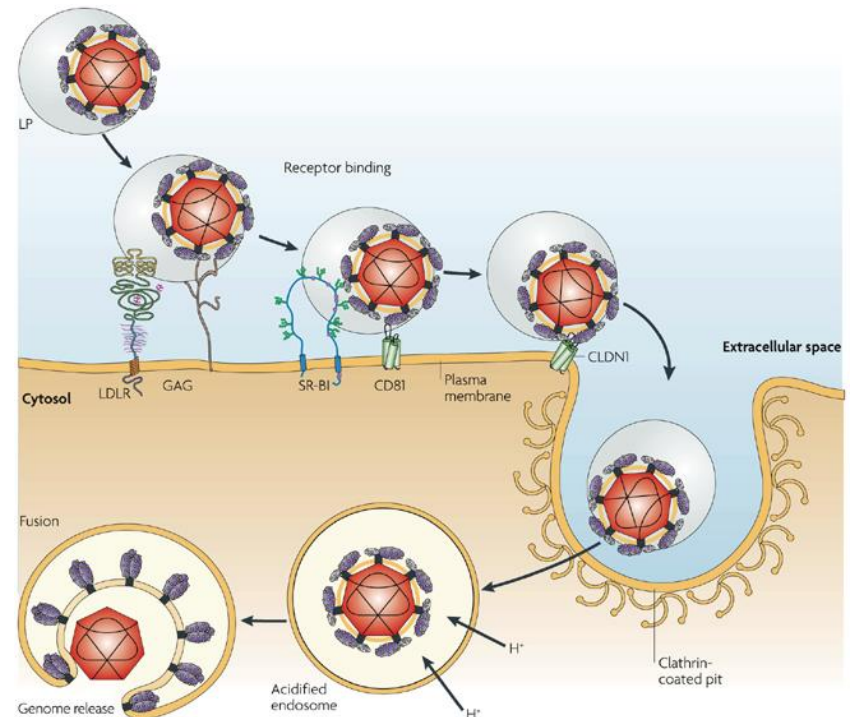
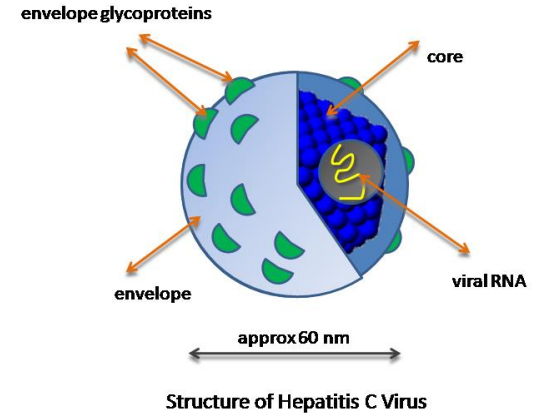
Infekce je jedna z hlavních sil

Genetika infekčních chorob

Infekce virem Hepatitidy C

- Infekční choroba ovlivňující primárně játra
→ cirhóza, rakovina, jaterní selhání

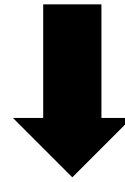
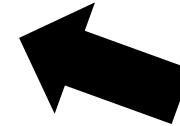
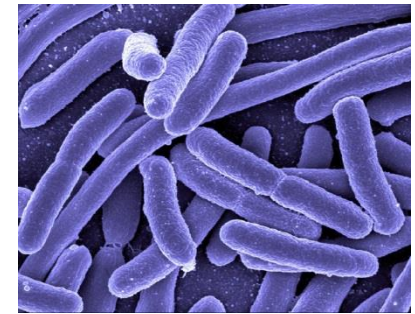
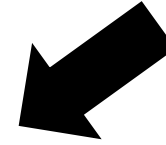
- 2009 – asociace clearance HCV s variantami *IL28B*
- Kóduje interferon $\lambda 3$ (IFN- $\lambda 3$)
- Homozygotní jedinci mají zvýšenou pravděpodobnost clearance 2-3x
- Úroveň populací:
 - fixní v Asii (> 90%)
 - střední frekvence v Evropě (60-70%)
 - minoritní v Africe (20-40%)



Slovo závěrem...



~



**Každý z nás je
jedinečný ve
schopnosti přežít jisté
spektrum infekcí !!!**

