

Příčiny lidských chorob

MUDr. Jan Balko, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny FNM a 2. LF UK



FN MOTOL



2. LF UK

Příčiny lidských chorob

- 
- 1) degenerativní
 - 2) hemodynamické
 - 3) metabolické
 - 4) zánětlivé
 - 5) nádorové
 - 6) imunitní
 - 7) genetické
 - 8) vývojové
 - 9) enviromentální
 - 10) infekční

Genetické příčiny lidských chorob



Genetické příčiny lidských chorob

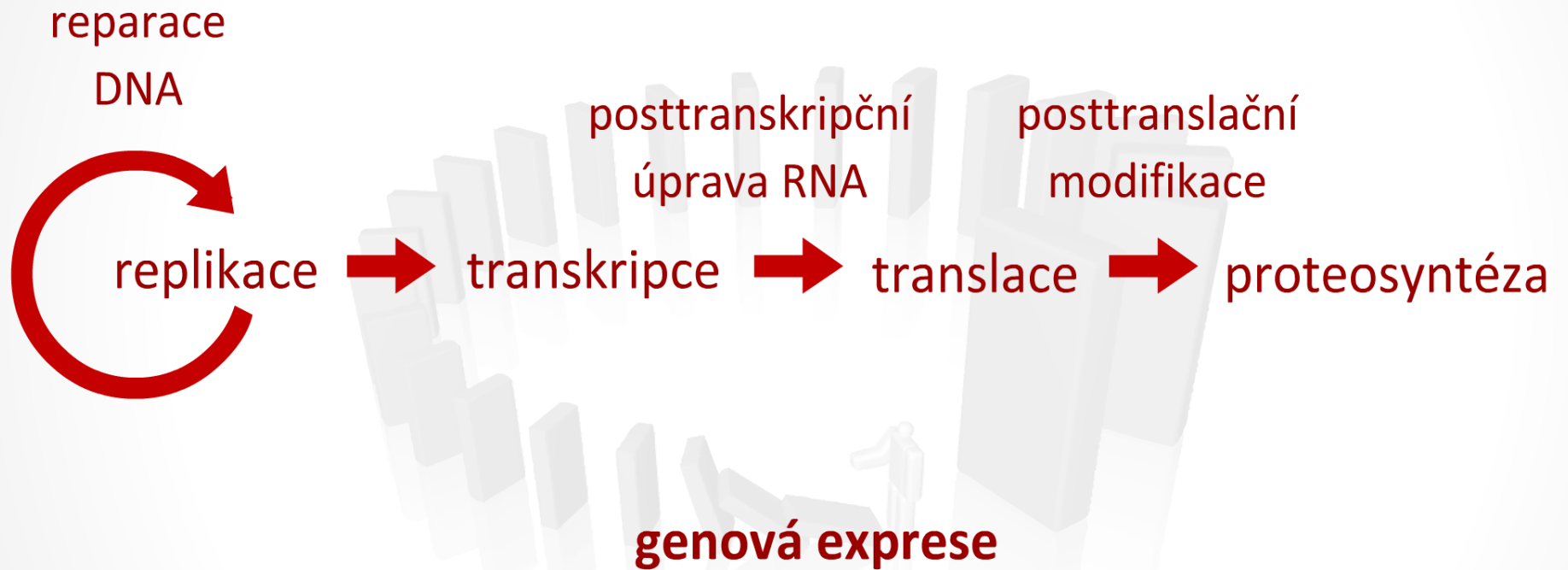
- izolované dědičné příčiny relativně vzácné
 - častěji komplexní působení **vnitřních** + **vnějších** faktorů
 - **vnitřní faktory** = genetické predispozice vlivem polymorfismů genomu
(civilizační / imunitní nemoci, nádory, DM..)
- studovány oborem **Lékařská genetika**
 - diagnostika germinálních mutací **dědičných chorob**
- v rámci patologie genetiku zkoumá **Molekulární patologie**
 - analýza genetických změn v **patologické tkáni** (hlavně nádory)

Genetické příčiny lidských chorob

- základní **genetický slovníček**:

- **hereditární (dědičný)** = přenositelný gametami na potomstvo
- **familiární** = vyskytující se ve více generacích rodiny
- **germinální (zárodečný)** = vznikající v zárodečných buňkách (embryo)
- **kongenitální (vrozený)** = přítomný od narození (dědičné / vzniklé *in utero*)

DNA - funkce



Chromozomální aberace

1) numerické

- abnormální **počet** chromozomů
- **polyploidie** = znásobení celé sady chromozomů
 - euploidní sada = haploidní (n) / diploidní ($2n$)
- **aneuploidie** = početní odchylka jednotlivých chromozomů
 - není přítomen celočíselný násobek sady

Chromozomální aberace

1) numerické

1) chromozomální polyploidie

- **triploidie** = nadbytek 1 sady chromozomů

- letální (vznik $3n$ moly = 69)

- **tetraploidie** = nadbytek 2 sad chromozomů

- letální (vznik $4n$ moly = 92)

Chromozomální aberace

1) numerické

2) chromozomální aneuploidie

- vliv **nondisjunkce** během meiózy (přibývají s věkem matky)
- **trizomie** = nadbytek 1 chromozomu
 - prosté / translokační / mozaikovitě **formy** možné
 - Downův (21) / Edwardsův (18) / Patuův (13) / Klinefelterův (X) syndrom / syndrom "supermale" (Y) / "superfemale" (X)
- **monozomie** = ztráta 1 chromozomu
 - Turnerův (X) syndrom

Chromozomální aberace

1) numerické



mentální retardace
VVV srdce
leukemie
Alzheimerova choroba



Downův syndrom (47 XX / XY; + 21)

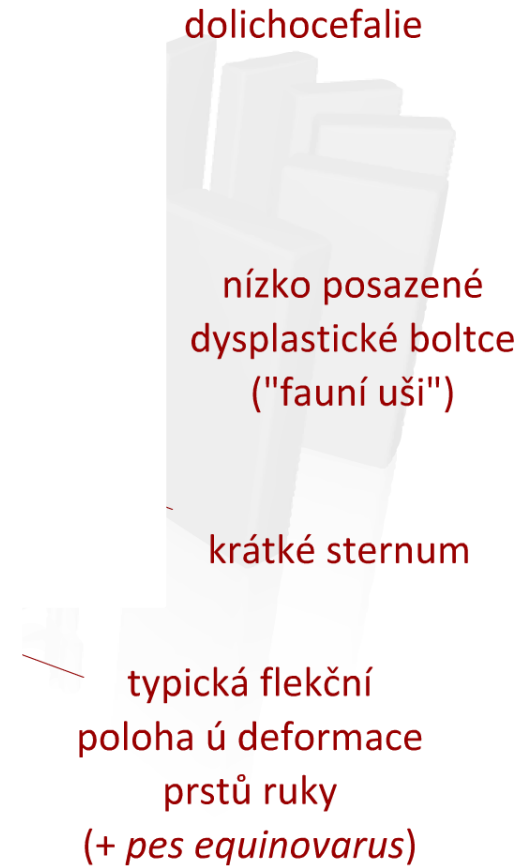
Chromozomální aberace

1) numerické



mikrognathie

psychomotorická retardace
VVV srdce
letání v rámci dní až týdnů



dolichocefalie

nízko posazené
dysplastické boltce
("fauní uši")

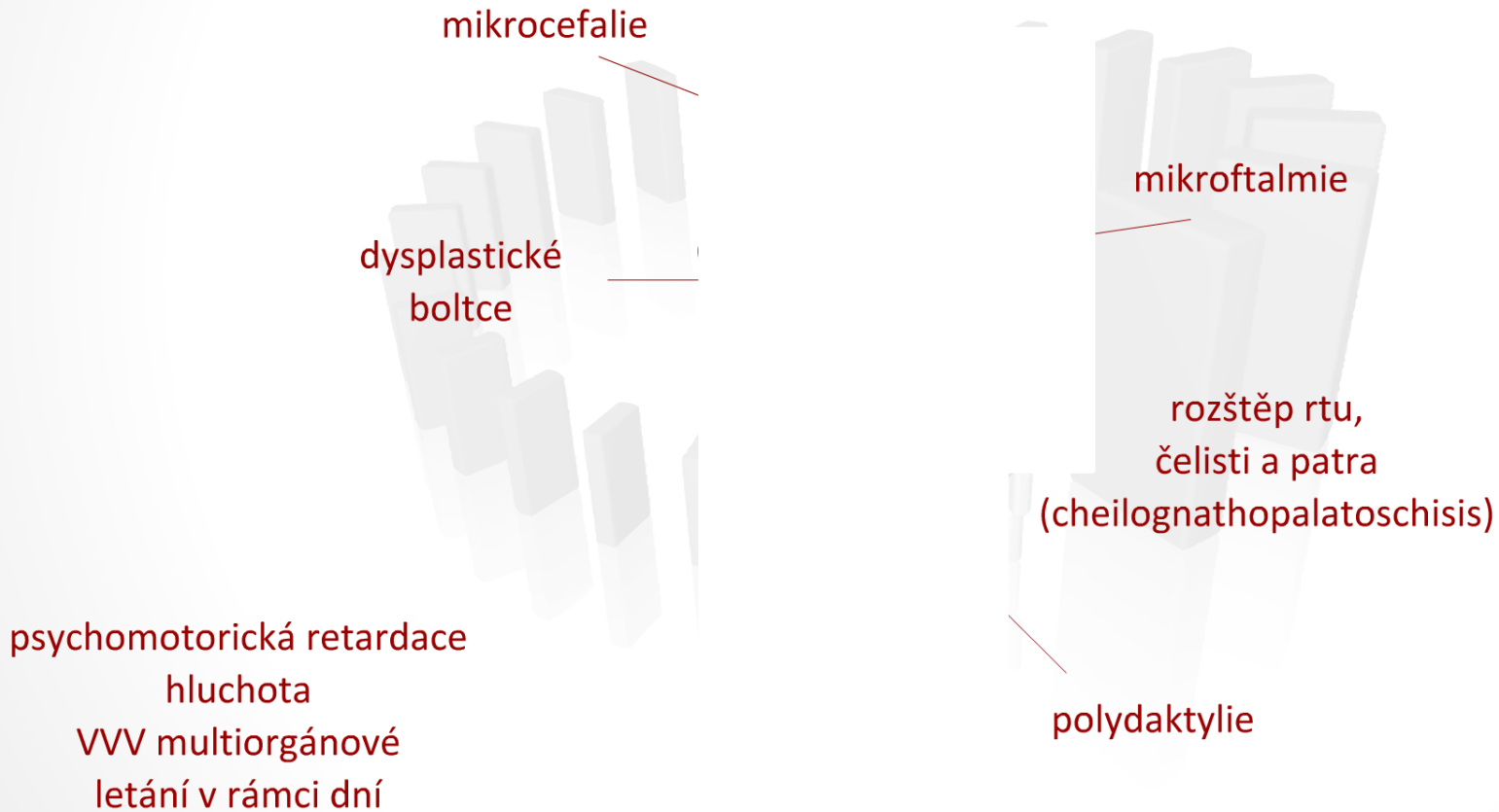
krátké sternum

typická flekční
poloha ú deformační
prstů ruky
(+ *pes equinovarus*)

Edwardsův syndrom (47 XX / XY; + 18)

Chromozomální aberace

1) numerické



Patauův syndrom (47 XX / XY; + 13)

Chromozomální aberace

1) numerické



ženský typ
distribuce tuku

hypogonadismus
sterilita
mírně snížená doba přežití



gynekomastie

Klinefelterův syndrom (47 XXY; + X)

Chromozomální aberace

1) numerické



nízký vzrůst
primární hypogonadismus
(gonadální dysgeze =
fibrotizace ovarií)
amenorea
VVV srdce
mírně snížená doba přežití

obrácená a zkrácená
linie vlasů

"streak ovaries"

Turnerův syndrom (45 X; - X / defektní X)

Chromozomální aberace

2) strukturální

- abnormální **stavba** chromozomů
 - vliv **zlomu** a následné ztráty / přestavby genetického materiálu
 - **balancované** = zachované množství genetického materiálu
 - **nebalancované** = zisk / ztráta genetického materiálu

Chromozomální aberace

2) strukturální

1) chromozomální **translokace**

- **transfer** části 1 chromozomu na 2.



normální



translokace

Chromozomální aberace

2) strukturální

1) chromozomální **translokace**

- **germinální** = v zárodečných buňkách (a všech dceřinných, i gametách)
= vznik syndromů
- **somatické** = ve zralých buňkách (izolované, získané, nepřenositelné)
= v nádorech
- **reciproké** = výměna segmentu mezi 2 nehomologními chromozomy
(balancované = asymptomatické / potíž s počítáním, přenos)
- **Robertsonské** = zvláštní případ s fúzí dlouhých a ztráty krátkých ramének
(-1 chromozom, ale asymptom.; riziko přenosu na potomky)

Chromozomální aberace

2) strukturální

2) chromozomální **delece**

- **ztráta** části chromozomu (terminální / intersticiální = intermediální část)

normální

delece

Chromozomální aberace

2) strukturální

2) chromozomální **delece**

- **germinální** = v zárodečných buňkách (a všech dceřinných, i gametách)
= **mikrodeleční syn.** (Prader-Willi, DiGeorge, Cri du Chat),
Familiární retinoblastom, WARG syndrom
- **somatické** = ve zralých buňkách (izolované, získané, nepřenositelné)
= v nádorech

Chromozomální aberace

2) strukturální

3) chromozomální **inzerce**

- **zisk** části chromozomu (zisk gen. materiálu tolerován víc, než ztráta)

normální

inzerce

Chromozomální aberace

2) strukturální

4) chromozomální **inverze**

- 2 zlomy části chromozomu a **převrácení** úseku při spoji

normální

inverze

Chromozomální aberace

2) strukturální

5) prstencový chromozom

- spoj terminální části ramének



normální

"ring chromosome"

Chromozomální aberace

2) strukturální

6) izochromozom

- vznik izochromozomů z ramének

normální

izochromozom

Genové aberace

1) mutace

- *trvalá změna v sekvenci DNA genu*

- **germinální** (dědičné) / **somatické** (nepřenositelné)
- nový protein **inhibici** ("loss") / **aktivaci** ("gain") funkce (aktivační mutace)

- **manifestace** variabilní

- asympt. → diverzita (evoluční adaptace) → monogenní choroba → letální

Genové aberace

1) mutace

1) bodové mutace ("in-frame mutace")

- záměna (**substituce**) 1 baze **bez** posunu čtecího rámce
- **synonymní** ("tichá") mutace
 - mutovaný kodon kóduje **stejnou** aminokyselinu (protein stejný)
- **missense** mutace
 - mutovaný kodon kóduje **jinou** aminokyselinu (protein jiný)
- **nonsense** mutace
 - mutovaný kodon představuje terminální **stop-kodon** (protein kratší)

Genové aberace

1) mutace

2) mutace s posunem čtecího rámce ("frameshift mutace")

- **inzerzce / delece** v tripletu nukleotidů (kodonu) a **posun** čtecího rámce
- **všechny** následné hranice tripletů i aminokyseliny od místa mutace se liší
- riziko kódování předčasného stop-kodonu (kratší polypeptid)

Genové aberace

1) mutace

3) dynamické mutace

- expanze nestabilních **trinukleotidových repetic**
- dědičná **akumulace** bodových mutací až manifestace choroby (+ generační **anticipace** = urychlení a zhoršení příznaků)
- narůstání proteinu vlivem repetic až jeho toxicita
- např. Huntingtonova chorea (CAG), Friedrichova ataxie, Syn. frag. X

Genové aberace

2) amplifikace

- *zmnožení počtu kopií genu ("expanze, elongace")*

- **extrachromozomální** = až viditelné nahromadění chromatinových tělísek jádra ("double minutes") /
- **intrachromozomální** = homogenně zbarvený region chromozomu (HSR)
- kopie genu jsou **nemutované** (funkční = nadbytek proteinů; i onkogeny)
- např. gen ERBB2 (protein HER2; predikce biologické léčby)

Genové aberace

3) translokace

- *zlomy intronů a přestavba genů* (analogie chromozomální)

- vzniká **fúze genů** (nemutovaných) z různých chromozomů
- exprese abnormálních **chimerických proteinů** (tyrozinkinázově aktivní / TF)
- např. BCR/ABL ve Filadelfském chromozomu (Ph) u t(9;22) CML

Genové aberace

4) epigenetické změny

- regulují genovou expresi **bez** změny struktury DNA

1) metylace DNA

- **methylace promotoru** (jeho cytosinové báze) DNA-metyltransferázou
- **hypermethylace** znepřístupní gen RNA-polymeráze a utlumí ho ("gene silencing")
- např. metylace tumor spresorových genů u nádorů

Genové aberace

4) epigenetické změny

- regulují genovou expresi **bez** změny struktury DNA

2) modifikace histonů

- coby nukleoproteiny prodělává **histony** posttranslační modifikaci
- **výsledkem** změna jejich sekundární / terciální struktury a tím exprese genů
- např. aktivace acetylací (euchromatin) a deaktivace deacetylací (hetero-);
využitelné enzymy v léčbě nádorů

Genové aberace

4) epigenetické změny

- regulují genovou expresi **bez** změny struktury DNA

3) RNA interference

- velká část DNA nekóduje mRNA k proteosyntéze, ale **ncRNA**
- **ncRNA** = nekódující molekuly RNA k regulaci genové exprese
- hlavní třídou ncRNA je **miRNA** (mikroRNA; krátké ncRNA) inhibující mRNA

Přenos geneticky podmíněných chorob

1) mendelovský

- platí Mendelovy zákony dědičnosti

1) AD choroby

- **dominantní alela** = fenotyp patrný u **heterozygotů** (Aa); AA letální (1 rodič bývá postižený / oba zdraví a vznik *de novo*)
- autozomální (♂ : ♀ = 1:1)
- **vertikální** přenos (postižený 50% riziko přenosu / zdravý 0)
- např. Marfanův / Ehler-Danlosův syndrom, hereditární sferocytóza, FAP...

Přenos geneticky podmíněných chorob

1) mendelovský

- platí Mendelovy zákony dědičnosti

2) AR choroby

- **recesivní alela** = fenotyp patrný jen u **homozygotů** (aa); Aa nosiči
(oba rodiče bývají zdraví heterozygoti, občas příbuzní = konsanguinita)
- autozomální ($\text{♂} : \text{♀} = 1:1$)
- **horizontální přenos** (25% riziko mezi sourozenci)
- např. CF, střádavé choroby, fenylketonurie, galaktosemie...

Přenos geneticky podmíněných chorob

1) mendelovský

- platí Mendelovy zákony dědičnosti

3) X-vázané choroby

- většinou **recesivní alela** = ale ♂ mají jen 1x X, proto manifestace
- gonozomální (♂ postižení, ♀ přenašečky = asympt / manifestní lyonizací)
- **gonozomální** přenos (postižený ♂ zdravé syny a dcery nosičky / ♀ přenašečka 50 % postižených synů a dcer nosiček)
- např. Duchennova / Beckerova myodystrofie, hemofilie A, daltonismus...

Přenos geneticky podmíněných chorob

2) nemendelovský

- neplatí Mendelovy zákony dědičnosti

1) mitochondriální dědičnost

- krom jádra exprimují geny i **mitochondrie** (mitochondriální DNA)
- **maternální přenos** = vliv heteroplasmie a prahového efektu
- např. mitochondriální choroby (encefalopatie / myopatie)

Přenos geneticky podmíněných chorob

2) nemendelovský

- neplatí Mendelovy zákony dědičnosti

2) genomický imprinting

- vzácný mechanismus **represe** (utlumení) genu v závislosti na tom, zda pochází z chromozomu matky / otce (metylací promotoru DNA)
- **narušuje** rovnovážnou šanci exprese maternálních a paternálních genů
- některé geny aktivní pouze z **maternální / paternální alely** (2. inaktivní)
= exprimovány i mutované, zatímco zdravá je utlumena
- např. Prader-Williho / Angelmanův syndrom...

Vrozené příčiny lidských chorob



Vrozené příčiny lidských chorob

- **kongenitální (vrozený)** = přítomný od narození
 - **hereditární (dědičné) choroby** = viz předchozí slajdy
 - **choroby vzniklé *in utero*** = VVV (nepřenosné)
- studovány oborem **teratologie**
 - ř. *teratos* = zrůda
 - **teratogen** = zevní faktor narušující vývoj

VVV (malformace)



Definice

- **prenatálně** vzniklá **morfologická** odchylka přesahující rámec variability
 - **manifestace** časná (po porodu) / pozdní (funkční zpoždění, VVV srdce...)
 - **tíže variabilní** (asympt. anomálie → kosmetická → limitující → letální)
 - 3 % dětí izolované (VVV CNS, srdce, roštěpy), 0,7 % mnohačetné (2. nejčastější příčina novorozenecké úmrtnosti po nezralosti)

VVV (malformace)

Příčina (etiologie)

- multifatoriální vliv vnitřních + zevních f. s **disrupcí** vývoje

- **vnitřní** = genetické aberace (viz Genetické příčiny)
- **vnější** = řada teratogenů

- klasifikace **teratogenů**:

- **biologické** = TORCHES CLAP (Toxoplasma + Rubeolla + CMV + HSV + Enteroviry + Syfilis + Variolla + Lym. b. + AIDS + Parvovirus)
při primoinfekci matky, DM matky (diabetická fetopatie)
- **fyzikální** = záření, traumata, útlak (leiomyom, oligohydramnion), fetální amputace amniálními pruhy)
- **chemické** = léky (Tetracykliny, Thalidomid...), alkohol, nikotin, drogy

VVV (malformace)

mikroftalmie
katarakta
chorioretinitis
keratokonjunktivitis

pneumonitis

hepatomegalie
ikterus

VVV CNS
hydrocefalus
mikroencefalie

hluchota

srdeční vada

splenomegalie

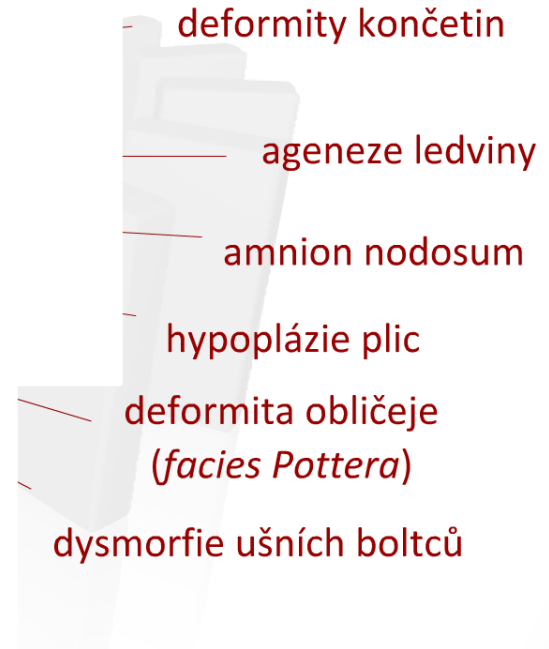
petechie

komplex TORCH

VVV (malformace)



**běžná cirkulace
amniální tekutiny**

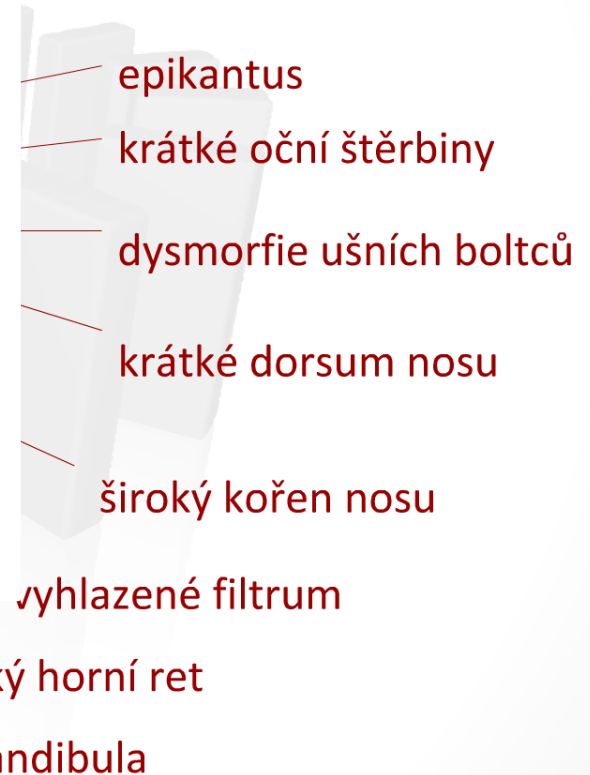


oligohydramnion

VVV (malformace)



— menší neurokranium



mentální retardace
hypotrofie
nedonošenost

fetální alkoholový syndrom

VVV (malformace)



Vývoj (patogeneze)

- závisí po kterou **periodu organogeneze** teratogeny působí
 - **blastogeneze** = početí - 4. týden (mechanismus "vše, nebo nic", potrat)
 - + neteratogenní oddělení blastomer (podvojně z., teratom)
 - **embryogeneze** = 3.-8. týden (mono- až polytropní a letální VVV)
 - **fetální období** = 9. týden - porod (mírnější VVV)

VVV (malformace)

Morfologie

- obraz některého **typu VVV** orgánu / jeho části:

- **ageneze** = úplný nevývin orgánu
- **aplázie** = rudimentární vývin orgánu (nedozrálý základ)
- **hypoplázie** = útlum růstu a menší velikost orgánu
- **ektopie (heterotopie)** = normálně vytvořený orgán v patologické lokalizaci
- **dystopie** = normálně vytvořený orgán nekompletně migrovaný
- **dysplázie** = abnormální mikroskopická stavba orgánu z nevyzrání (CAVE)
- **atrézie** = nevyvinutí tělního otvoru / dutiny
- **dysrafie** = porucha splynutí protilehlých / párových struktur (rozštěpy)
- **perzistence** = porucha zániku embryonálních / fetálních struktur
- **deformace** = mechanické poškození plodu patologickou polohou / útlakem

VVV (malformace)

Morfologie

- v případě **vícečetných VVV**:

- **syndrom** = multiorgánové vady způsobené 1 činitelem (často genetika)
- **asociace** = obvyklá kombinace VVV bez známé příčiny (VACTERL...)
- **sekvence** = sekundární VVV v důsledku primární (Potterova)

VVV (malformace)

Klinika

- závisí na postiženém orgánovém systému
 - viz Speciální patologie



Enviromentální příčiny lidských chorob



Enviromentální příčiny lidských chorob

- viz učebnice

1) nutriční

- malnutrice
- obezita
- poruchy vitamínů (a- + hypervitaminózy)
- poruchy minerálů (deficit, nadbytek)

2) fyzikální

- termická poškození
- elektrická poškození
- mechanická poškození
- poškození zářením

3) chemické

- intoxikace (otravy)

Infekční příčiny lidských chorob



Infekční příčiny lidských chorob

- viz učebnice + mikrobiologie
 - obecné mechanismy (přenos, šíření...)
 - **CAVE** sepse / bakterémie / pyémie



Literatura:

- ZÁMEČNÍK, Josef. Patologie 1-3. 1. vydání, LD, s.r.o. - PRAGER PUBLISHING, 2019.
- STEJSKAL, Josef. Obecná patologie v poznámkách. 2. vydání. Nakladatelství Karolinum, 2005.
- POVÝŠIL, Ctibor; ŠTEINER, Ivo. Obecná patologie. 1. vydání. Nakladatelství Galén, 2011.
- BALKO, Jan; TONAR, Zbyněk; VARGA, Ivan. Memorix histologie. 1. vydání. Nakladatelství Triton, 2016.
- <https://ucebnice-patologie.cz/>