

# 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

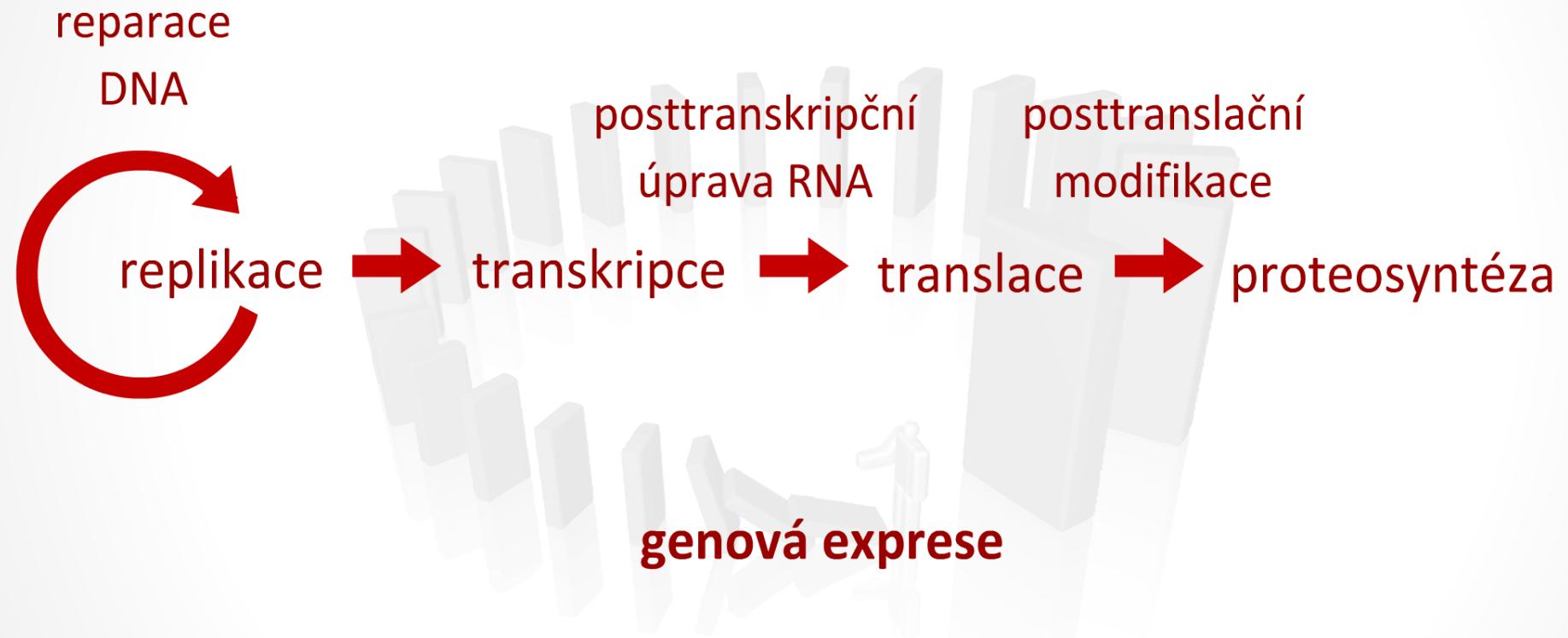
- izolované dědičné příčiny relativně vzácné
  - častěji komplexní působení **vnitřních + vnějších** faktorů
  - **vnitřní faktory** = genetické predispozice vlivem polymorfismů genomu  
(civilizační / imunitní nemoci, nádory, DM..)
- studovány oborem **Lékařská genetika**
  - diagnostika **germinálních**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

# Genetické příčiny lidských chorob

- základní **genetický slovníček**:

- **germinální (zárodečný)**
  - = vznikající v zárodečných buňkách (všechny dceřiné postiženy, i gamety)
  - = přenositelné (vznik syndromů)
- **somatický (izolovaný, získaný)**
  - = vznikající ve zralých buňkách (gamety nepostiženy)
  - = nepřenositelné (vznik nádorů)
- **hereditární (dědičný)** = přenositelný gametami na potomstvo
- **familiární** = vyskytující se ve více generacích rodiny
- **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 / mozaikovité **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

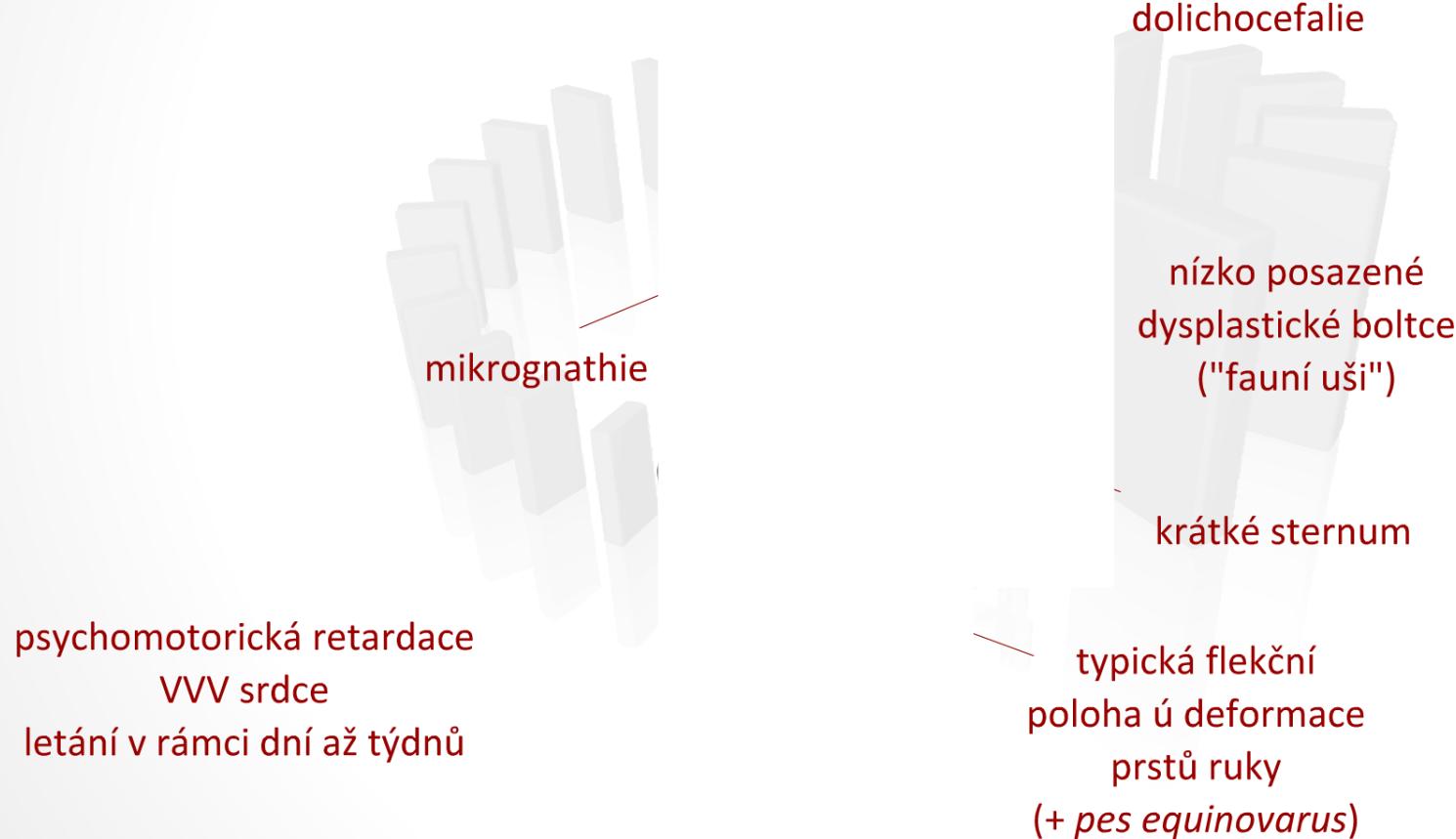
## 1) numerické



**Downův syndrom (47 XX / XY; +21)**

# Chromozomální aberace

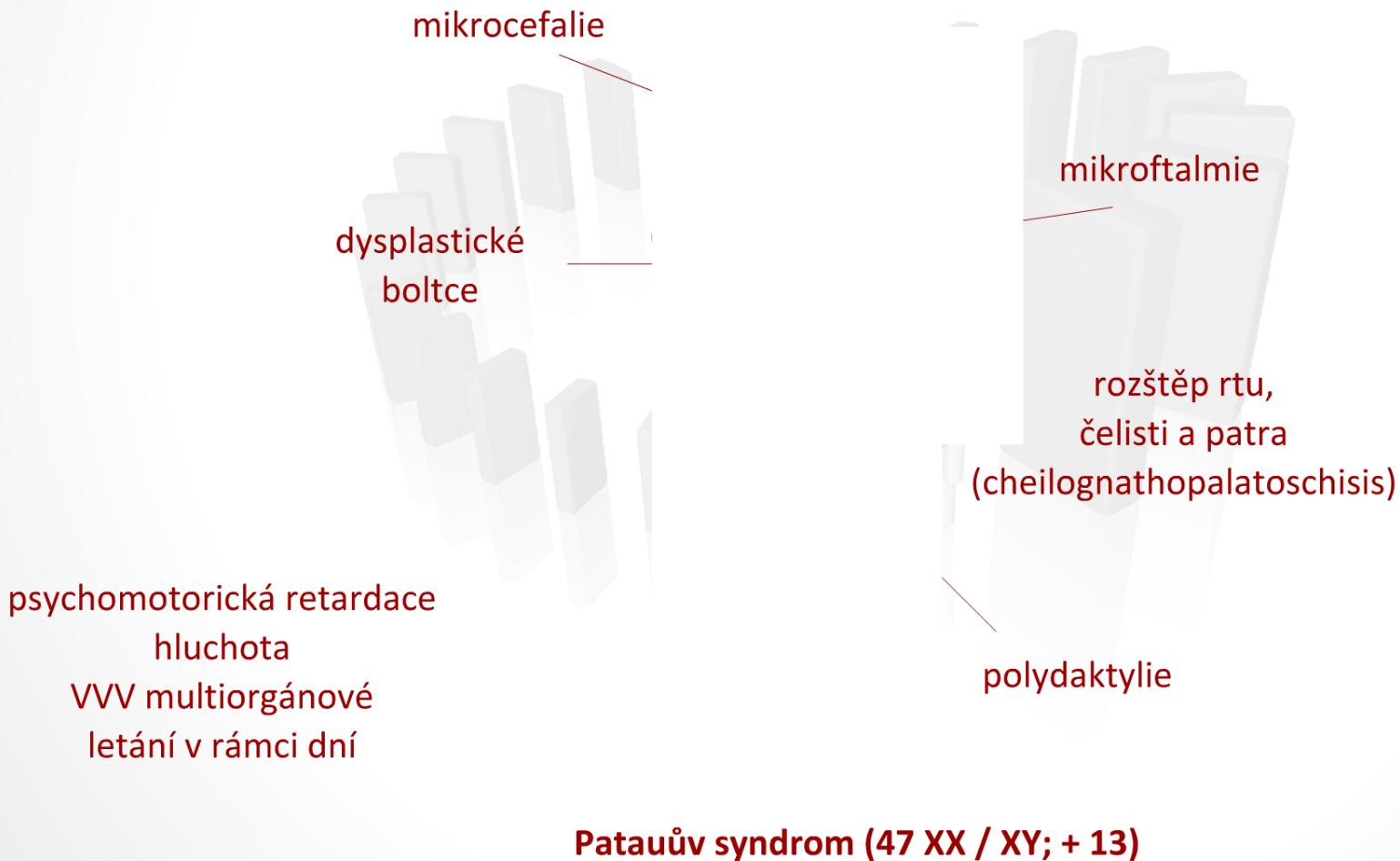
## 1) numerické



**Edwardsův syndrom (47 XX / XY; + 18)**

# Chromozomální aberace

## 1) numerické



# Chromozomální aberace

## 1) numerické



**Klinefelterův syndrom (47 XXY; + X)**

# Chromozomální aberace

## 1) numerické



nízký vzrůst  
primární hypogonadismus  
(gonadální dysgeneze =  
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 / somatické
- **reciproké** = výměna segmentu mezi 2 nehomologními chromozomy  
(balancované = asymptomatické / potíž s početím, přenos)
- **Robertsonské** = zvláštní případ s fúzí dlouhých a ztráty krátkých ramenek  
(-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 = mikrodeleční syn. (Prader-Willi, DiGeorge, Cri du Chat),  
Familiární retinoblastom, WARG syndrom
- somatické = 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 přestavuje 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 tělisek 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

- **metylace 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 prodělávají **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 ( $\text{♂} : \text{♀} = 1:1$ )
- 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. Duschenova / 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)

- studován 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 (etologie)

- multifaktoriální 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

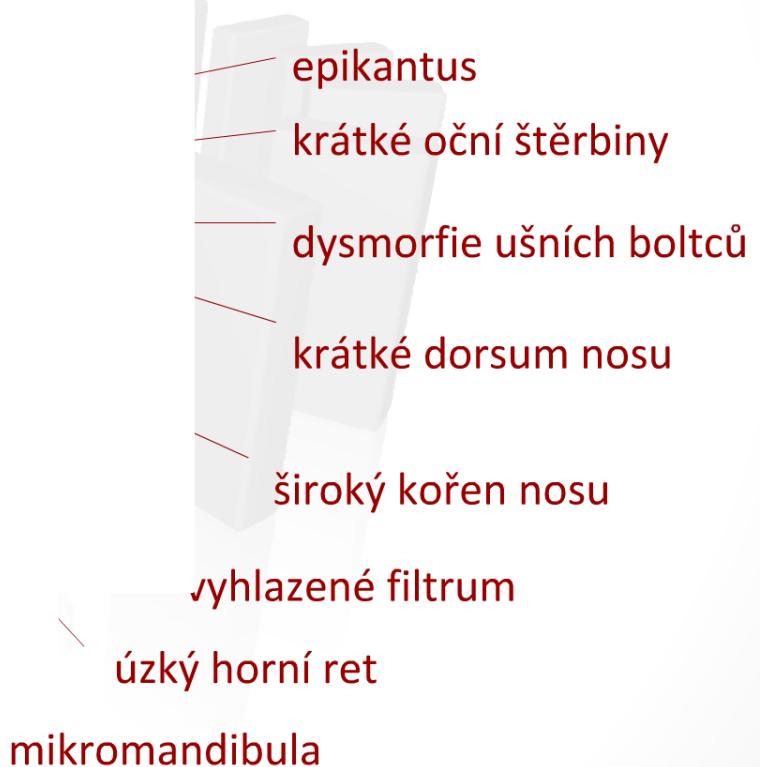
oligohydramnion

- 
- deformity končetin
  - ageneze ledviny
  - amnion nodosum
  - hypoplázie plic
  - deformita obličeje  
(*facies Pottera*)
  - dysmorfie ušních boltců

# VVV (malformace)

mentální retardace  
hypotrofie  
nedonošenost

menší neurokranium



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 (podvojné 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



# Environmentální 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/>