dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 121
proLékaře.cz | 13.11.2026

 Čes.-slov. Derm. 82, 2007, No. 3, p. 121–126

Dermatologie a genetika 2007

Vašků V.[1], Vašků A.[2]

[1]I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně
[2]Ústav patologické fyziologie LF MU v Brně

Souhrn

Dermatologie a genetika 2007

Příspěvek ve formě minireview popisuje současný stav genetiky v dermatologii. Zabývá se vysvětlením základních genetických pojmů. Popisuje rozdíl mezi monogenními a multigenními kožními nemocemi a základní metodiky laboratorní DNA diagnostiky. Hodnotí přínos základní molekulárně biologické metodologie u klinického dermatologického výzkumu na poli genetiky. V závěru shrnuje současný stav klinické aplikace DNA diagnostiky v dermatologii.

Klíčová slova: **monogenní – multigenní – genetika – DNA diagnostika – kůže**

Summary

Dermatology and Genetics 2007

In this minireview the contemporary state of genetics in dermatology is described. The basic genetic terminology and the differences between monogenic and complex skin diseases as well as basic laboratory methods for DNA diagnostics are explained. Current benefit of the molecular biology methodology in clinical dermatological genetic research is evaluated and finally, current clinical application of DNA diagnostics in dermatology is summarized.

Key words: **monogenic – multigenic – genetics – DNA diagnostics – skin**

ÚVOD

Genetická výbava jedince (souhrn všech genů = genom) je sice osudově zadána v okamžiku zplození, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se může měnit jak pod vlivem četných faktorů epigenetických (vlivy prostředí), tak pod vlivem dalších faktorů genetických (např. mutacemi somatických buněk v průběhu maligní transformace).

Jednou ze základních otázek určujících zdraví člověka během života bude tedy nesporně stabilita genomu a schopnost ji udržovat. Na této úrovni spolupracuje řada opravných (reparačních) systémů schopných *ad hoc* opravovat chyby (mutace) v DNA, ke kterým dochází zejména při přepisu DNA v procesu buněčného dělení, což je mimořádně důležité u sebeobnovných tkání, jako je kůže. Stresové situace, do kterých se v průběhu života organismus nevyhnutelně dostává, provokují mnoha mechanismy nárůst genetické nestability.

ZÁKLADNÍ GENETICKÁ TERMINOLOGIE

Genetická informace je komplexní. V lidských buňkách je uložena v buněčném jádře (*genom jaderný*) a v mitochondriích (*genom mitochondriální*). Tato informace podmiňuje všechny znaky a vlastnosti a charakterizuje daný organismus. Při dělení buněk musí být genetická informace předána každé dceřiné buňce; proto se při buněčném dělení procesem syntetizuje druhá (identická) kopie DNA. Genetická informace, uložená v DNA, se realizuje procesem *transkripce*, při němž se na principu doplňkovosti bází (adenin – A, guanin – G, cytozin – C, thymin – T) syntetizují všechny druhy RNA. Ribosomální a transferové RNA se v buňce univerzálně používají při proteosyntéze; mRNA slouží jako zdroj informace pro pořadí při syntéze určité bílkoviny v procesu *translace*. Jednotlivé aminokyseliny jsou kódovány pomocí tzv. tripletů, které vznikají kombinací 3 bází z možných 4 (A, G, C, T). Pořadí bází v tripletu je charakteristické pro 21

dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 122
proLékaře.cz | 13.11.2026

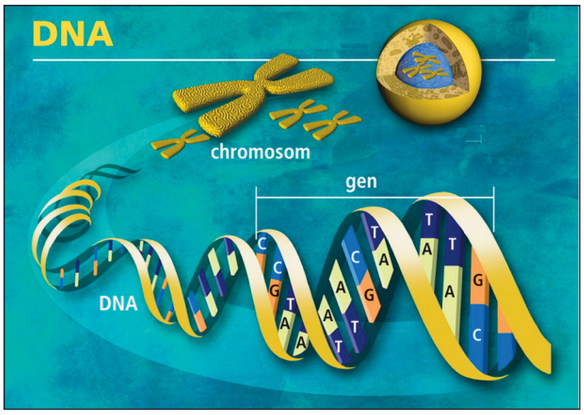
aminokyselin. Kód DNA se označuje za degenerovaný, což znamená, že pro jednotlivé aminokyseliny většinou existuje více tripletů. Výhodou této skutečnosti je, že samotná záměna bází v tripletu v důsledku mutace nemusí sama o sobě vést ke změně aminokyseliny v daném místě a tato mutace tedy nemá žádný dopad na strukturu ani funkci vznikající bílkoviny (tzv. tiché mutace).

Gen je konkrétní úsek molekuly DNA, který nese informaci pro tvorbu bílkoviny nebo nukleové kyseliny.

Lokus je místo na chromosomu, na němž je umístěn určitý gen.

Alela je konkrétní forma genu.

Chromosom představuje funkční celek dědičného záznamu genetické informace v buňce, schopný samostatné funkce při přenosu informací. Každý chromosom se skládá z jedné dlouhé lineární molekuly DNA, na kterou jsou navázány bílkoviny, které umožňují svinutí tenkého vlákna DNA do kompaktnější struktury. Komplex DNA a těchto proteinů se označuje jako chromatin. Každá lidská somatická buňka obsahuje dvě kopie každého chromosomu, z nichž jedna sada pochází od otce (celkem 22 chromosomů) a druhá od matky (celkem 22 chromosomů). Tyto chromosomy se označují jako homologní, autosomy. Jediný nehomologní pár je tvořen pohlavními chromosomy (gonosomy) X (maternální) a Y (paternální) (obr. 1).



Obr. 1. Základní pojmy v genetice.
Zdroj: http://biologie.webz.cz/www/dna/transkripce.html

Karyotyp je soubor všech chromosomů v jádře buňky. Karyotyp se zjišťuje na základě cytogenetického barvení, které využívá různé barvitelnosti sekvencí bohatých na A-T páry a G-C páry nukleotidů, v důsledku čehož se na chromosomech objevují charakteristické proužky. Nověji se používají k jeho detekci fluorescenční barviva.

Genomika je obor genetiky, který se snaží stanovit úplnou genetickou informaci organismu a interpretovat ji v termínech životních pochodů. Někdy se genomika rozděluje na tzv. **strukturní genomiku**, spočívající ve stanovení sledu nukleotidů genomu organismu, na **bioinformatiku**, jež počítačovými metodami a prací v databázích interpretuje přečtenou dědičnou informaci, a na **funkční genomiku**, kde se experimentem, například vyřazením nějakého genu z činnosti (zvířecí modely typu knock out), snažíme přiřadit funkci neznámým genům, popř. funkci genů studovat.

Genotyp je individuální dvojice alel příslušného genu, prokázaná v konkrétních buňkách.

Heterozygot je člověk se dvěma různými variantami (alelami) daného genu nebo jeho části.

Homozygot je člověk se dvěma stejnými variantami (alelami) daného genu nebo jeho části.

Fenotyp je znak podmíněný genotypem nebo interakcí genotypů s faktory zevního prostředí.

Epistáze je stav, kdy není možno prohlásit fenotypický projev dvou alel v interakci za pouhý součet jejich efektů. Efekt interakčních alel může být *synergistický* nebo *antagonistický*.

MUTACE V DNA

Chromosomové aberace

Chromosomové aberace můžeme rozdělit na **strukturní** nebo **numerické**. K numerickým aberacím řadíme buď **euploidie**, kdy je znásobena celá chromosomová výbava (triploidie, tetraploidie), nebo **aneuploidie**, kdy se početní odchylka týká pouze některého chromosomu (trisomie, monosomie). Většina těchto aberací více či méně ztěžuje rovnoměrné rozdělení genetické informace do dceřiných buněk při buněčném dělení. Numerické aberace vznikají díky chybě při rozchodu chromosomů do dceřiných buněk během buněčného dělení (tzv. nondisjunkce).

Tetraploidie jsou s životem neslučitelné a embryo se přestane vyvíjet poměrně záhy; i triploidie v drtivé většině případů končí časným spontánním potratem.

Strukturní aberace vznikají v důsledku chromosomových zlomů, spontánně nebo jako následek působení různých vnějších faktorů. Další dělení chromosomálních aberací je např. na **balancované** (kdy je zachováno původní množství genetického materiálu v daném chromosomu) a **nebalancované** (kdy část genetického materiálu chybí či přebývá).

Mozaicismus. Nondisjunkce (neoddělení) chromosomu může nastat i během mitózy. Dojde-li k tomu v raných fázích vývoje jedince, pak se vyvíjí jedinec, který má ve svém těle například trisomické i normální buňky – vzniká chromosomální mozaika. Takový jedinec samozřejmě může vykazovat příznaky příslušného klinického syndromu.

Chromosomální aberace jsou prokazatelné u četných kožních diagnóz, zejména maligních tumorů.

Genové mutace

Názor na vznik mutací se stále vyvíjí. Mutace vzniklé díky chybě při replikaci DNA se nazývají mutace **spontánní** (dochází k nim bez zásahu z vnějšího prostředí).

dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 123
proLékaře.cz | 13.11.2026

DNA polymeráza je však velmi přesná, navíc má samoopravnou funkci: pravděpodobnost chyby je proto za normálních okolností velmi malá.

Frekvence vzniklých (a neopravených) mutací stoupá u živého organismu v důsledku *stresu*, *stárnutí* a expozice *mutagenům* zevního prostředí. Podle toho, které geny (strukturní, regulační) a které jejich části (regulační, exony, introny) jsou mutací, popř. větším počtem mutací postiženy, může dojít až k manifestaci onemocnění. Podle významu, který pro patogenezi vzniku, rozvoje, projevů nebo odpovídavosti na léčbu daná mutace má, rozlišujeme **choroby monogenní a multigenní**.

Z hlediska patogeneze nemocí je dále důležité, zda se jedná o **mutace v somatických buňkách,** které vznikají v průběhu života, většinou jsou buněčně nebo tkáňově specifické a nepřenášejí se na potomstvo, nebo zda jde o tzv. **zárodečné mutace**, které vznikají v zárodečných buňkách (vajíčko nebo spermie), stávají se součástí vrozené genetické predispozice, jsou obsaženy ve všech buňkách a přenášejí se na potomstvo.

Mutace jsou v populaci z různých důvodů **vzácné** (např. jsou výrazně patologické a tudíž jsou z populace odstraňovány selekcí, nebo vznikly nedávno a nestačily se v populaci rozšířit) a **časté (polymorfismy).**

Jako **polymorfismy** v DNA se označují přirozeně se objevující změny v sekvenci DNA s více než jednou variantou – alelou, s populační frekvencí více než 1 %. Objevují se v průměru jednou na každých 1000 párů bází genomové DNA. Asi 90 % z nich jsou polymorfismy se záměnou jednoho nukleotidu (single nucleotide polymorphisms – **SNP**), jejichž podstatou je substituce jedné báze. Většina těchto polymorfismů leží v nekódujících (intronových) sekvencích, na jejichž funkční význam existují odlišné názory. Kromě SNP se vyskytují také **minisatelitní** a **mikrosatelitní** polymorfismy, které vznikají v důsledku variace v tzv. tandemových repetitivních sekvencích. Minisatelitní polymorfismy jsou obvykle dlouhé 0,1–20 kilobází, zatímco mikrosatelitní často méně než 100 párů bází. Většina mikrosatelitních polymorfismů jsou dinukleotidové opakovací (repeat) sekvence, jako je např. opakování motivu CA. SNP jsou obvykle bialelické (existují jen dvě alely), mikrosatelitní polymorfismy multialelické (existuje více než dvě alely). Ačkoliv většina polymorfismů je zřejmě funkčně neutrální, část z nich zřejmě má alelicky specifické účinky na regulaci genové exprese nebo funkce kódovaného proteinu. To determinuje interindividuální variabilitu v biologických znacích i vnímavost vůči nemoci, což se v dermatologii jeví už nyní, především u nejčastějších zánětlivých dermatóz – psoriázy a atopické dermatitidy (3, 5).

MONOGENNÍ NEMOCI

Rozvoj molekulárně biologických metod umožnil detailní analýzu genetického podkladu mnoha mendelisticky děděných, tzv. **monogenních nemocí**. U těchto chorob se dědičný podklad uplatňuje jako **velký faktor**, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný, k němuž se přidávají jen jako přídatné další faktory genetické i faktory zevního prostředí.

V dermatologii k těmto nemocem náležejí především všechny genodermatózy, projevující se nejčastěji již v dětském věku. Příkladem jsou autosomálně recesivní kongenitální ichtyózy (ARCI), u kterých bylo dosud identifikováno sedm kandidátních genů, z nich 5 příčinných (citlivých). Jedná se o geny pro transglutaminázu 1 (TGM1), ABCA12, dva lipoxygenázové geny ALOXE3 a ALOX12B a ichthyin (4).

KOMPLEXNÍ (MULTIFAKTORIÁLNÍ, MULTIGENNÍ) NEMOCI

Za genetickou predispozici mnoha biologických procesů, evolučních adaptací a tedy také tzv. komplexních nemocí zřejmě odpovídají kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí. Interakční efekty a vliv vnějších faktorů však nutně musíme očekávat i v případě mendelisticky děděných nemocí, což se koneckonců projevuje ve všeobecně známé lékařské zkušenosti se širším klinickým spektrem příznaků stejného onemocnění. Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká. Také z tohoto důvodu zatím v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad komplexních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu v populaci četných nemocí (nad 1 %), jako je v dermatologii např. psoriáza. Jisté je, že pokud choroba má prokazatelně familiární výskyt, musíme očekávat podíl genetického podkladu na její manifestaci, a to i v tom případě, že není dosud dobře definován nebo dosavadní znalost nepovažujeme za přesvědčivou. Jinak řečeno, v 21. století již musíme počítat s tím, že fakticky každá choroba má nějaké genetické pozadí, jehož podíl na manifestaci dané choroby je různý. Své genetické pozadí mají i tak relativně vzdálené *proximální fenotypy* (viz dále), jako je např. kvalita života u nemocných s chronickým kožním onemocněním.

Dalším problémem je pochopení skutečnosti, že pokud je genetický základ většiny genetické variability v populaci seskládán z genů malých účinků, což je u komplexních nemocí vysoce pravděpodobné, nelze očekávat z podstaty věci objev genetického markeru, který bude asociován s populačně častou nemocí. Spíše lze předpokládat, že bude nalezena kombinace alel v populaci četných genetických polymorfismů několika genů (patrně různých genů u různých osob nemocných stejnou choro-

dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 124
proLékaře.cz | 13.11.2026

bou), které se podaří s danou chorobou asociovat. Na základě skutečnosti, že některé genotypy budou u kožních nemocí častější (nebo naopak méně časté) než jiné, se potom můžeme vyjádřit ke statistickému riziku tohoto genotypu pro klinickou manifestaci nemoci („susceptibility gene"), její závažnost, libovolný fenotypický znak této nemoci, nebo odpovídavost na terapii.

Velmi důležitým rysem multifaktoriálních nemocí je interakce genetického základu organismu s podmínkami vnějšího prostředí. V této souvislosti je důležité upozornit na skutečnost, že každá další generace se rodí do jiného světa, a proto je nutné velmi střízlivě hodnotit rizika genotypů komplexních nemocí pro další generace.

Většinu v populaci častých kožních nemocí (psoriáza, atopická dermatitida, kožní tumory) je možno etiopatogeneticky charakterizovat přítomností zánětlivých projevů, dále modulovaných regulačními mechanismy získané imunity (vyjádřenými např. v hypersenzitivitě až autoimunitě). Dále jsou u těchto chorob často přítomny poruchy apoptózy či angiogeneze, podmíněné jak geneticky, tak faktory prostředí. A totéž platí pro maligní zvrat buňky. Je proto velmi obtížné zvolit jednoznačné třídící hledisko pro kandidátní geny kožních nemocí, kterých je v současnosti několik set až tisíc.

GENETICKÉ STUDIE

Základní debata nad genetickým podkladem nemocí logicky začíná od strategie výběru **kandidátních genů**. Tato otázka je podstatně jednodušší u mendelisticky děděných nemocí, kde se změněná funkce jednoho genu snadněji identifikuje. Dalším významným momentem je výběr **statistické metodologie**, která zhodnotí sílu asociace genů s chorobami. Možnosti jsou v zásadě dvě: **linkage** (vazebná) analýza a **asociační studie**. K detekci specifických genetických oblastí a genů, které se účastní v transmisi nemoci, je v principu možné použít obě metody (2).

Linkage (vazebná) analýza testuje kosegregaci genového markeru a fenotypu nemoci v rodině. Čili marker a nemoc se v dané rodině mají vždy vyskytovat spolu.

Asociační studie vyšetřují souvýskyt markeru a nemoci na populační úrovni, tj. u nepříbuzných jedinců, obvykle srovnáním frekvencí markerů u nepříbuzných nemocných a kontrolních subjektů (**studie *case-control***). Statistickou sílu asociace je možno dále zvýšit obohacením o další kritéria, jako jsou klinické subtypy nemoci (studie *case-case*), závažnost nemoci, časný začátek nemoci, rizikové faktory pro nemoc včetně pohlaví a vhodné biologické znaky (např. plazmatické hladiny cytokinů při asociaci genetických polymorfismů v cytokinových genech; studie *genotyp-fenotyp*). Výhodný je přístup ***„proximálních fenotypů"***, který kombinuje výběr kandidátních genů podle patofyziologických charakteristik nemoci (psoriáza jako zánět, autoimunitní charakteristiky psoriázy, angiogenetické aspekty psoriázy, poruchy apoptózy u psoriázy, poruchy rovnováhy Th1/Th2 u psoriázy apod.). Vychází se z představy, že kombinace určitých konstelací těchto proximálních fenotypů jako relativně nezávislých kvantitativních znaků může za určitých vnějších podmínek vést k nemoci (5, 6).

Asociace mezi markerem a nemocí může být vysvětlena dvěma genetickými mechanismy: **čistou asociací** nebo ***vazebnou nerovnováhou (linkage disequilibriem***). Při čisté asociaci se markerová alela sama o sobě účastní při vzniku nebo rozvoji (riziku) nemoci, čili jedná se o kandidátní gen. Vazebná nerovnováha znamená, že distribuce markeru, např. genotypu nějakého polymorfismu, se liší v dané skupině od Hardyho-Weinbergova ekvilibria. Za tímto výsledkem často očekáváme (a prokazujeme) genetickou vazbu s dalším polymorfismem, zejména ve vysoce polymorfních oblastech, jako je HLA (6p). Tato „vazba" markeru a daného polymorfismu je potom různě úzká ve skupině kontrolní a ve skupině nemocných, což se dá statisticky posoudit. V této souvislosti je třeba připomenout, že jak v případě čisté asociace, tak v případě vazebného dysekvilibria není možno posoudit kauzalitu vztahu *genotyp-fenotyp* ze statistické signifikance prokázané asociace; jedná se vždy jen o asociaci statistickou, což ovšem nijak nesnižuje klinickou užitečnost této informace, pokud s ní umíme zacházet. Funkčnost asociované alely nebo genotypu se prokazuje, pokud je to možné, jinými metodami *in vitro* nebo *ex vivo*, např. řízenou mutagenezí aj. Klinicky skutečně validní informace však můžeme očekávat pouze na základě výsledků prováděných klinických prospektivních studií, které umožní důkladně prověřit „chování" rizikových nebo protektivních genotypů v dlouhodobém časovém horizontu.

Vazebná analýza byla velmi úspěšná při mapování genetického podkladu vzácných nemocí děděných mendelisticky. Protože se většina populační genetické variance komplexních nemocí však přičítá genům menšího efektu, je pro jejich detekci vhodnější některá varianta asociační analýzy, protože vazebná analýza je nesmírně náročná na počet vyšetřovaných rodin s nemocnými jedinci.

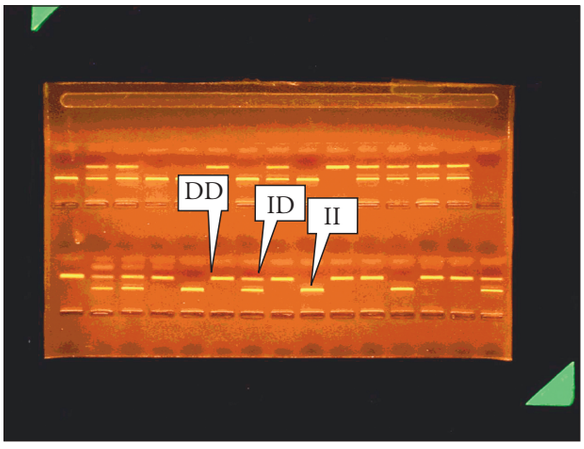
GENOMIKA A PROTEOMIKA

Strukturální genomika

V posledních dvou desetiletích 20. století se rozvinula metodologie polymerázové řetězové reakce (PCR). Tato metoda umožňuje analýzu genové variability v úsecích DNA ohraničených sekvenčně specifickými syntetickými oligonukleotidy a amplifikovaných (namnožených) ve vhodném teplotním režimu. Celá reakce se provádí v přístroji zvaném termocykler. Variabilní místo v amplifikované oblasti je detekováno v případě SNP např. pomocí vhodné endonukleázy (restriktázy), která rozpoznává jen jednu alelickou variantu. Tato reakce se nazývá restrikční

dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 125
proLékaře.cz | 13.11.2026

analýza. Výsledky restrikční analýzy se po vhodném obarvení vyhodnocují na horizontální elektroforéze. Na základě různé délky amplifikovaných fragmentů po jejich případném rozštěpení restriktázami odlišíme 3 „genotypové" varianty (oba homozygoty a heterozygota) daného polymorfismu. Každý člověk má v případě polymorfismu typu SNP jednu z těchto tří možných variant (obr. 2)**.** Pokud se jedná o zárodečné mutace (= přítomné již v zárodečných buňkách), genotyp se v průběhu života s velkou pravděpodobností nemění, což je z hlediska molekulárně biologické diagnostiky velmi výhodné. Somatické mutace, vznikající v průběhu života, mění samozřejmě pořadí bází v DNA. V případě delších inzercí nebo delecí v amplifikované oblasti DNA se různá délka alel zobrazí přímo na horizontální elektroforéze, aniž je nutné provádět restrikční analýzu.



Obr. 2. Detekce genotypů inzerčně dělečního polymorfismu v genu pro angiotenzin konvertující enzym (polymorfismus I/D ACE). PCR na horizontální elektroforéze.
Komentář: heterozygot ID, homozytoti II a DD

Funkční genomika

Na poli *funkční genomiky*, která postihuje expresi genů ve tkáních, se provádějí analýzy globální genové exprese na úrovni mRNA pomocí expresní microarray. Fluorescenčně značená cDNA, vytvořená jako reverzní transkript izolované mRNA, se hybridizuje na genomický úsek na skleněném sklíčku, na němž je navržena array reprezentující až tisíce genů. Intenzita fluorescence každé array je proporcionální k počtu transkripčních kopií a velikost array definuje počet zahrnutých transkriptů.

Pro pochopení genetické komplexnosti se používá strategie *vysoce denzitních map SNP*, které umožňují asociační studie ve velkých oblastech genomu. Existence těchto map umožňuje systematičtější strategie, jako je *mapování linkage disekvilibria ve velkých úsecích genomu (linkage dysequilibrium genome-wide large scales mapping)* desítkami až tisíci kandidátními SNP kódujících a promotorových sekvencí s funkční signifikancí. Slibné pro studium multigenních nemocí jsou *multilokusové vazebné metody*, které zahrnují několik chromosomových oblastí, a konstrukce *haplotypových map genomu* (1).

Proteomika

21. století je považováno za období postgenomové, kdy se očekává explozivní rozvoj nové disciplíny – proteomiky. *Proteomika* je globální analýza exprimovaných proteinů (včetně posttranslačních změn, jako je např. úprava vitamin-K dependentních koagulačních faktorů), která se snaží prokázat vztahy mezi genomovou sekvencí, exprimovanými proteiny, interakcemi mezi proteiny a buněčnými a tkáňovými fenotypy. Vzorce globální proteinové exprese asociované s buněčným i tkáňovým fenotypem se považují za klíčové pro pochopení funkce molekulárních regulátorů buněčné funkce ve zdraví a nemoci (7).

Klasické metody (Western blot) se typicky zaměřovaly na analýzu jednoho nebo několika málo proteinů. Proteomické studie mohou analyzovat najednou několik stovek až tisíc proteinů. Globální analýzy proteomu poskytují informaci, kterou není možno získat analýzou exprese cDNA. Protože hladiny proteinů nekorelují vždy s transkripčními hladinami (= hladinami mRNA) vzhledem k různé stabilitě mRNA, schopnost identifikovat a kvantifikovat exprimovaný protein je velmi přínosná pro odhalení interakcí mezi proteiny. Také informace o posttranslačních modifikacích, jako jsou metylace nebo glykosylace, není možno získat analýzou mRNA. Komplexní pochopení buněčných regulačních procesů bude vyžadovat koordinované globální analýzy transkriptů i proteinů (7).

GENOVÁ TERAPIE

Terapeutický transfer genů nebo jejich částí do poškozené kůže pomocí vhodných virových vektorů potenciálně umožňuje zvýšenou (v případě nefunkčního nebo méně funkčního genu – tzv. loss of function gene) nebo sníženou (v případě zvýšeně funkčního genu – tzv. gain of function gene) expresi kandidátních genů pro kožní nemoci. Významného pokroku bylo dosaženo v léčbě monogenních kožních nemocí. Jedná se o úspěchy na poli vektorové technologie, ovlivnění exprese cílových genů, náhrady genů a nacházení vhodných modelů transgenních a knockoutovaných zvířat. Výzkum na úrovni vnitrobuněčných regulací v keratinocytech rozšiřuje znalosti na tomto poli. Rozvíjí se také metodologie místní aplikace DNA vakcín (3).

ZÁVĚR

Při snaze pochopit genetický podklad multifaktoriálních nemocí nás může posunout kupředu, jak vyplývá z předchozího výkladu, teprve komplexní znalost mnoh-

dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 126
proLékaře.cz | 13.11.2026

dy interakčních vztahů mnoha genů (vysoce denzitní asociační mapování, haplotypové mapování), jejich exprese (cDNA microarrays) a zhodnocení produkce výsledných proteinů (proteomické metody) (6).

Závěrem je možno říci, že množství informace o variantách genů ovlivňujících riziko vzniku kožních nemocí je imponující. O užitečnosti aplikace znalostí genetického podkladu mendelistických nemocí do klinické praxe dnes již jistě není pochyb a spolupráce s klinickými genetiky je běžnou praxí dětských dermatologů. V případě komplexních nemocí se zatím mnohdy jedná o nekompletní informaci o rizikových kandidátních genech, z nichž můžeme uvést např. variabilitu v genu pro TNF α. Dvěma nejčastějšími zánětlivými chorobami kůže jsou atopická dermatitida a psoriáza. Obě choroby vykazují silné příbuzenské vazby a manifestují se v důsledku interakcí genetických a environmentálních faktorů. Překvapivě se u nich projevuje jistý přesah mezi genetickými lokusy, které predisponují k oběma nemocem. Ačkoliv většina genů vyvolávajících tyto choroby na svůj objev teprve čeká, jejich umístění na chromosomech je v mnoha případech známo a výsledky genetických studií již nyní představují nový pohled na etiologii zánětlivých dermatóz. Úspěšná aplikace těchto znalostí do klinické praxe je nicméně již v tuto chvíli možná v případě statisticky spolehlivě asociovaných rizikových nebo naopak protektivních genotypů kandidátních genů. Podklady k tomu mohou poskytnout grantovými projekty podložené studie, v našich podmínkách nejlépe multicentrické. Faktory genetické predispozice z hlediska rizika, které nesou, či naopak jejich protektivní potenciál, je dále nutno ověřit prospektivními studiemi, a to ve vztahu k časnosti vzniku a progresi samotné nemoci, rodinné anamnéze, klinicky validním intermediálním fenotypům, dále ve výběru nejúčinnější terapie (oblast farmakogenetiky).

LITERATURA

1. AKIYAMA, M., SAKAI, K., WOLFF, G., HAUSSER, I., MCMILLAN, JR., SAWAMURA, D., SHIMIZU, H. A novel ABCA12 mutation 3270delT causes harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol,* 2006, 155, p.1064–1066.
2. BARON, M. The search for complex disease genes: fault by linkage or fault by association? *Mol Psychiat*, 2001, 6, p.143–149.
3. COOKSON, WOCM., BOWCOCK, AC., HARPER, JI. MOFFAT, MF. The immunogenetics of Inflammatory Skin Disease in Skin Immune system, Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology. 3rd Ed. Edt. by Bos, JD., CRC Press, 2005, p. 55–73.
4. HENGGE, UR. Gene therapy progress and prospects: the skin – easily accessible, but still far away. Gene Ther, 2006 [Epub ahead of print].
5. LOKTIONOV, A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem*, 2003, 14, p. 426–451.
6. LEE, C. Irresistible force meets immovable object: SNP mapping of complex diseases. *Trends Genet*, 2002, 18, p. 67–69.
7. PANISKO, EA., CONRADS, TP., GOSHE, MB., VEENSTRA, TD. The postgenomic age: characterization of proteomes. *Exp Hematol*, 2002, 30, p. 97–107.

Došlo do redakce: 26. 1. 2007

Doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.
I. dermatovenerologická klinika LF MU
a FN U sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
E-mail: vladimir.vasku@fnusa.cz

dermatologie_3_07 27.6.2007 7:23 Str. 127
proLékaře.cz | 13.11.2026

DOŠKOLOVÁNÍ LÉKAŘŮ – KONTROLNÍ TEST

DERMATOLOGIE A GENETIKA 2007

1. Genom v lidských buňkách je:
a) úplnou genetickou výbavou jedince
b) souhrn všech genů bez možnosti reparací mutací
c) uložen pouze v buněčném jádře
d) někdy předáván dceřiným buňkám při procesu dělení

2. Gen
a) je určitý úsek molekuly DNA nesoucí informaci pro tvorbu proteinu nebo RNA
b) nese informaci jen pro tvorbu proteinu
c) nemůže spontánně mutovat
d) podmiňuje pouze tvorbu RNA

3. Homozygot
a) má 2 různé varianty genu nebo jeho části
b) má 2 stejné varianty genu nebo jeho části
c) je znak podmíněný fenotypem
d) je jednovaječné dvojče

4. Mutace
a) podmiňují jen choroby monogenní
b) podmiňují choroby multigenní
c) podmiňují choroby monogenní a multigenní
d) mají vždy biologické důsledky

5. Polymorfismy
a) jsou vzácnými mutacemi
b) jsou častými mutacemi
c) jsou z populace odstraňovány selekcí
d) mají frekvenci v populaci vždy 10 %

6. Psoriáza
a) je choroba monogenní
b) nemá genetický podklad
c) je choroba multigenní
d) nemá prokazatelně familiární výskyt

7. Genodermatózy
a) jsou podmíněny různými faktory, vč. genetických
b) jsou podmíněny tzv. velkým genetickým faktorem
c) zahrnují jen recesivní kongenitální ichtyózy (ARCI)
d) manifestují se převážně v dospělosti

8. Proteomika
a) se již vymyká oblasti genetiky
b) nezabývá se interakcemi mezi proteiny a fenotypy
c) nezabývá se posttranslačními modifikacemi
d) je globální analýzou exprimovaných proteinů

9. Asociační genetické studie
a) testují kosegregaci genového markeru a fenotypu nemoci v rodině
b) vyšetřují souvýskyt genového markeru a fenotypu nemoci
c) nevyžadují výběr kandidátních genů
d) nevyžadují statistické hodnocení

10. Polymerázová řetězová reakce (PCR)
a) se provádí v přístroji termocykler
b) u daného polymorfismu umožňuje odlišení 5 variant
c) se používá v chemickém průmyslu
d) nevyžaduje horizontální elektroforézu

Pozn. Správným zodpovězením otázek kontrolního testu získáte 6 kreditů kontinuálního vzdělávání lékařů ČLK. Správné odpovědi na otázky kontrolního testu budou uveřejněny v příštím čísle časopisu. Ti z vás, kteří chtějí být zařazeni do slosování o ceny 82. ročníku časopisu roku 2007, nechť zašlou správné odpovědi na kontrolní test na adresu redakce (Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2) vždy nejpozději do jednoho měsíce od vydání daného čísla.

Správné odpovědi na otázky kontrolního testu k článku publikovaném v č. 2/2007:
Zákoucká, H., Kuklová, I.: Diagnostika klasických pohlavních chorob

Správné odpovědi: 1c,d; 2c; 3c; 4b; 5a; 6d; 7c; 8b; 9a; 10d