

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Denisa Kovačičová

Molekulární podstata vývojových vad člověka
Molecular basis of human congenital anomalies

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Antonín Šípek jr.

Praha, 2017

Poděkování

Ráda bych tímto chtěla poděkovat svému školiteli MUDr. Antonínu Šípkovi jr. za ochotu, trpělivost, komunikaci a cenné rady, které mi při psaní práce věnoval. Velké díky patří také rodině a přátelům, kteří mi byli při psaní práce velkou oporou.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 24. 8. 2017

Podpis

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá tématem vrozených vývojových vad. První dvě kapitoly hovoří o jejich stručném rozdělení. Třetí kapitola pojednává o mutacích v oblasti krátkého raménka chromozomu 17. Zde je popisován syndrom Smithové – Magenisové, který je způsoben delecí oblasti 17p11.2 a syndrom Potocké – Lupského, jenž je její reciprokou duplikací. Z genů, které se vyskytují v této oblasti, se rešerše blíže věnuje genu *RAI1*. Dalším tématem zmiňovaným v této práci jsou RASopatie. Práce se v této oblasti zabývá syndromem Noonanové a blíže rozebírá mutace v genech *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* a *NRAS*. V kapitole páté je popsána problematika thalidomidu od jeho historie až po dosud objevené mechanismy účinku. Je zde definována senzitivní perioda a mechanismus zastavení či pozastavení růstu končetin v závislosti na době podání léku. V závěru práce jsou diskutovány nové metody a poznatky spojené s těmito tématy.

Klíčová slova: vývojové vady, teratologie, ontogeneze, syndrom Potocké – Lupského, syndrom Smithové – Magenisové, RASopatie, syndrom Noonanové, thalidomid

ABSTRACT

This bachelor thesis deals with the topic of congenital anomalies. The sorting of the congenital anomalies is discussed in the first two chapters. The third chapter concerns the mutations of the short arm of chromosome 17. I have chosen to describe the Smith – Magenis syndrome, which is caused by the deletion of 17p11.2, and the Potocki – Lupski syndrome, which is its reciprocal duplication. The gene *RAI1* is specified in this part. The other topic mentioned in this thesis are RASopathies. The research of this section deals with the Noonan syndrome and focuses on mutations in genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* and *NRAS*. In the fifth chapter the issue of thalidomide, its history and the mechanisms of action discovered up to now are described. The critical period and the mechanisms of limb reduction defects related to the timing of exposure are also defined here. New methods and findings related to these topics are discussed in the end of this work.

Key words: congenital anomalies, teratology, ontogenesis, Potocki – Lupski syndrome, Smith – Magenis syndrome, RASopathies, Noonan syndrome, thalidomide

OBSAH

1. Úvod	1
2. Rozdělení vrozených vývojových vad	2
2.1 Genetické příčiny	2
2.2 Vnější faktory	3
3. Mikroduplikace a mikrolece oblasti 17p11.2	4
3.1 Chromozom 17	4
3.2 Mikroduplikační a mikroleční syndromy	4
3.3 Syndrom Potocké – Lupského (PTLS).....	5
3.4 Syndrom Smithové – Magenisové (SMS).....	7
4. RASopatie	9
4.1 Ras/MAPK kaskáda	9
4.2 Syndrom Noonanové	10
5. Thalidomid	14
5.1 Chemická struktura	14
5.2 Historie	14
5.3 Mechanismus účinku	17
6. Závěr a diskuse	20
7. Seznam použité literatury	21

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

aCGH	array comparative genomic hybridization	komparativní genomová hybridizace na čípech
AER	apical ectodermal ridge	apikální ektodermová lišta
CFC	cardio-facial-cutaneous syndrome	kardio-facio-kutánní syndrom
CNV	copy number variation	variabilita počtu kopií
CV-AVM	capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome	syndrom kapilárních a arteriovenózních malformací
CYP	cytochrome P450	cytochrom P450
Fgf10	fibroblast growth factor 10	fibroblastový růstový faktor 10
Fgf8	fibroblast growth factor 8	fibroblastový růstový faktor 8
FISH	fluorescence in situ hybridization	fluorescenční hybridizace <i>in situ</i>
GDP	guanosine diphosphate	guanosindifosfát
GTP	guanosine triphosphate	guanosintrifosfát
GTPáza	GTPase	GTP fosfohydroláza
LCR	low copy repeats	
MAPK	mitogen-activated protein kinase	mitogem aktivovaná proteinkináza
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification	varianta PCR
NAHR	non-allelic homologous recombination	nealelická homologní rekombinace
NGS	next-generation sequencing	sekvenování nové generace
NS	Noonan Syndrome	syndrom Noonanové
PCR	polymease chain reaction	polymerázová řetězová reakce
PTLS	Potocki – Lupski syndrome	syndrom Potocké – Lupského
RAI1 protein	retinoic acid induced protein	
RasGEF	guanine nucleotide exchange factors for Ras	proteinová doména řídící výměnu GDP za GTP u Ras proteinu
ROS	reactive oxygen species	reaktivní formy kyslíku
Shh	sonic hedgehog	sonic hedgehog
SMS	Smith – Magenis syndrome	syndrom Smithové – Magenisové
SMS-REP	Smith – Magenis syndrom repeat gene clusters	
WGS	whole genome sequencing	sekvenování celého genomu
ZPA	zone of polarizing activity	zóna polarizující aktivity