

SOUBORNÝ REFERÁT

Gregor Mendel a řízení růstu dítěte: geny, molekuly a pediatrická klinická praxe

Gregor Mendel and regulation of child's growth: genes, molecules, and paediatric clinical routine

Ledjona Toni*, Lukáš Plachý*, Shenali Anne Amaratunga*, Petra Dušátková, Aneta Kodytková, Stanislava Koloušková, Štěpánka Průhová, Jan Lebl

Pediatrická klinika
2. lékařské fakulty UK
a Fakultní nemocnice v Motole,
Praha

SOUHRN

Toni L, Plachý L, Amaratunga SA, Dušátková P, Kodytková A, Koloušková S, Průhová Š, Lebl J. Gregor Mendel a řízení růstu dítěte: geny, molekuly a pediatrická klinická praxe

Růst člověka je řízen z 80 % geneticky, jen 20 % se na něm podílejí vlivy prostředí. Pro růst jsou klíčové geny kódující proteohormony a podobné molekuly (růstový hormon, IGF-1, IGF-2, acidolabilní podjednotku ALS), hormonální receptory (receptor pro růstový hormon, pro IGF a pro spouštěcí hormony hypofýzy – GHRH a ghrelin) a v omezené míře enzymy (PAPPA2). Důležité jsou geny pro transkripční faktory, které řídí morfogenezi (kaskáda sonic hedgehog a další) a diferenciaci adenohypofýzy (PROP1, POU1F1), ale také geny kódující transkripční faktory chondrocytů (SHOX). Ze strukturálních molekul jsou v popředí zájmu součásti chrupavčité mezibuněčné matrix (geny pro aggrecan, kolageny, matrilin, fibrilin a další). Spektrum genů zodpovědných jak za závažné růstové poruchy, tak za běžnou variabilitu růstu doplňují geny pro parakrinní signalizaci chondrocytu (systém FGFR3/NPR2), pro nitrobuněčnou signalizaci (Ras-MAPK kaskáda, JAK-STAT signální dráha) a pro fundamentální nitrobuněčné procesy, mezi které patří regulace epigenetických modifikací DNA a kontrola integrity DNA. Genetické testování má dvojí smysl: okamžitý, protože přináší důležitou informaci pro pacienta a jeho rodinu o podstatě odchylky, o jejím budoucím vývoji a o dědičném přenosu – a dlouhodobý, protože pomáhá porozumět mechanismu nemoci a navrhnout nové terapie.

Klíčová slova: Mendel, geny, regulace longitudinálního růstu, hypofýza, chondrocyt

SUMMARY

Toni L, Plachý L, Amaratunga SA, Dušátková P, Kodytková A, Koloušková S, Průhová Š, Lebl J. Gregor Mendel and regulation of child's growth: genes, molecules, and paediatric clinical routine

Determination of human growth is mostly genetic (80%) and only partially environmental (20%). The key genes regulating growth include genes encoding proteohormones and related molecules (growth hormone, IGF-1, IGF-2, acid-labile subunit ALS), hormonal receptors (receptors for growth hormone, IGF and pituitary releasing hormones – GHRH and ghrelin), with a limited role of enzymes (PAPPA2). Genes encoding transcription factors regulate pituitary morphogenesis (sonic hedgehog cascade and others) and differentiation (PROP1, POU1F1) and also chondrocytes (SHOX). Structural molecules include components of cartilaginous extracellular matrix (genes encoding aggrecan, collagens, matrilin, fibrillin and others). The spectrum of genes responsible for both severe growth failure and minor variability of height includes genes for paracrine chondrocyte signalisation (FGFR3/NPR2 system), for intracellular signalisation (Ras-MAPK cascade, JAK-STAT signalling pathway) and for fundamental intracellular processes – regulation of DNA epigenetic modifications and control of DNA integrity. Genetic testing offers dual benefits: Immediate, as it bears an important information for the patient and his/her family about the disease nature, its future outcome and its inheritance – and a long-term – each testing contributes to understanding of disease mechanisms and to proposing novel therapies.

Key words: Mendel, genes, regulation of longitudinal growth, pituitary, chondrocyte

*tito tři autoři přispěli ke vzniku článku stejnou měrou

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Gregor Johann Mendel představil výsledky svých experimentů a základní zákony dědičnosti na setkání Brněnského přírodovědného spolku (Naturforschendes Verein in Brünn) v roce 1865.⁽¹⁾ O několik let později, v roce 1869, objevil Friedrich Miescher v jádře buňky sloučeninu s nejasnou funkcí – deoxyribonukleovou kyselinu (DNA). V roce 1896 začal Archibald Edward Garrod studovat původ alkaptonurie – nápadné enzymatické poruchy. Nositelé patogenní varianty genu *HGD*, který kóduje enzym homogentisát 1,2-dioxygenázu, vylučují moč tmavnoucí na vzduchu. Na příkladu alkaptonurie ukázal, že enzymatické poruchy se v rodinách přenášejí podle Mendelových zákonů dědičnosti. Mendelovy zákony přenesl do klinické medicíny.⁽²⁾

V roce 1941 George Beadle a Edward Tatum prokázali, že geny kódují proteiny a předložili hypotézu „jeden gen = jeden protein“. Nastával zlatý věk genetiky. V roce 1953 Francis Crick a James Watson rozpoznali dvoušroubovici DNA jako nositelku genetické informace a za svůj objev byli oceněni Nobelovou cenou. V roce 1958 Crick navrhl systém tripletů jako klíčový princip zápisu genetické informace v DNA, rozpoznal výkonnou roli molekuly RNA a definoval „centrální dogma“ transkripce a translace genetické informace.

V roce 1961 další budoucí nobelista Marshall Nirenberg, mladý biochemik v americkém Národním institutu kloubních a metabolických onemocnění, identifikoval první triplet kódující aminokyselinu (TTT pro fenylalanin) a v následujících pěti letech se osobně přičinil o identifikaci kompletní sady 64 tripletů.⁽³⁾ Začalo čtení genetické informace.

V roce 1972 Walter Fiers určil první genovou sekvenci a Fred Sanger v roce 1977 přečetl genom prvního celého organismu, fágu Phi-X174. Jeho tým v roce 1981 sekvenoval genom lidské mitochondrie.

Na přelomu tisíciletí byla postupně publikována sekvence celého lidského genomu jako výsledek jednoho z nejambicióznějších vědeckých projektů historie biomedicíny – Human Genome Project.⁽⁴⁾ Díky technikám sekvenování nové generace (NGS) poznáváme v posledním desetiletí téměř každý týden funkce dalších a dalších genů, stále lépe rozumíme etiopatogenezi geneticky přenosných znaků, vývojových a funkčních variant i skutečných nemocí a umíme je mnohem lépe diagnostikovat a některé z nich cíleně léčit.

GENY, BÍLKOVINY A RŮST DÍTĚTE

Poznávání spektra strukturálních i funkčních proteinů a jejich biologické úlohy v lidském organismu krok za krokem odhalovalo podstatu biologických procesů.

Geny kódují: (1) proteohormony, (2) hormonální receptory, (3) enzymy, (4) transkripční faktory, (5) strukturální proteiny, (6) parakrinní regulační molekuly a jejich receptory, (7) nitrobuněčné signální molekuly, (8) molekuly řídící epigenetické modifikace – které řídí strukturu a přístupnost chromatinu, acetylaci a metylaci histonů či metylaci DNA, (9) reparační molekuly potřebné k zachování integrity DNA, (10) řadu dalších. Tyto jednotlivé skupiny proteinů se uplatňují také v řízení longitudinálního růstu člověka.



Obr. 1: Dívka s patogenní variantou *GH1* genu. Pro děti s těžkým deficitem růstového hormonu je typický vpáčený kořen nosu a široce prominující čelo. (foto archiv autorů)

Genetické testování má dvojí smysl. Okamžitý – protože přináší důležitou informaci pro pacienta a jeho rodinu o podstatě poruchy, o jejím budoucím vývoji a dědičném přenosu. A dlouhodobý – protože pomáhá porozumět mechanismu nemoci a vývojových odchylek a navrhnout nové léčebné postupy.

PROTEOHORMONY

Prvními kandidáty při hledání genetické podmíněnosti růstu byly geny, které kódují cirkulující hormony s přímým vlivem na tělesný růst. Patří mezi ně gen *GH1* pro molekulu **lidského růstového hormonu** a geny *IGF1* a *IGF2*, které kódují oba růstové faktory podobné inzulinu – IGF-1 a IGF-2.

Těžký **izolovaný deficit růstového hormonu** (IGHD) je vzácnou nemocí s incidencí 1 : 4000 až 1 : 10 000.⁽⁵⁾ Patogenní varianty *GH1* genu jsou málo častou příčinou IGH. Autozomálně recesivní přenos IGH byl nejdříve prokázán u dětí s homozygotní **delecí celého *GH1* genu**.⁽⁶⁾ Děti s delecí genu *GH1* mají nulové hladiny růstového hormonu a těžce zaostávají v růstu od prvního půlroku života. Některé z nich při léčbě růstovým hormonem začnou vytvářet neutralizační protilátky, protože si vůči molekule růstového hormonu nevyvinuly imunologickou toleranci (obr. 1).

Patogenní varianty genu *IGF1* byly u člověka dlouho považované za neslučitelné s přežitím, i když knock-out model myši s chybějícím *Igf1* genem je dlouho známý a přežití umožňuje. Až v roce 1996 Woods se spolupracovníky popsala 15letého chlapce s částečnou delecí *IGF1*. Po těžké intrauterinní růstové restrikci (37. t.t., 1400 g / 38 cm, obvod hlavy 27 cm) následovala postnatálně závažná růstová retardace spojená s progredující mikrocefálií, senzorieurální hluchotou a mentálním deficitem (obr. 2).⁽⁷⁾

IGF-1 cirkuluje v krvi převážně ve formě ternárního komplexu – ve spojení s vazebným proteinem IGFBP-3 a s acidolabilní podjednotkou (ALS). Tento ternární komplex chrání IGF-1 před rychlou degradací, významně prodlužuje jeho biologický poločas, a zajišťuje tak jeho dlouhodobé



Obr. 2: První pacient s prokázanou delecí *IGF1* genu ve věku 15 let. Převzato ze⁽⁷⁾

a vyvážené působení. Zatímco v genu *IGFBP3* dosud patogenní varianty popsány nebyly, patogenní varianty genu *IGFALS*, který kóduje molekulu ALS, způsobují mírnou až střední růstovou retardaci a mohou se přenášet autozomálně dominantně (monoalelicky).⁽⁸⁾

Molekula IGF-2 je důležitá zejména pro intrauterinní růst. Exprese genu *IGF2* je narušena u nejčastější varianty **Silverova–Russelova syndromu (11p15-SRS)**, v tomto případě ale jde o imprintingovou poruchu, nikoliv o mendelovskou dědičnost. Nedávno byla nalezena autozomálně dominantně přenesená patogenní varianta genu *IGF2*. Klinický obraz a růstový vzorec intrauterinní růstové restrikce s pomalým růstem v dětství se podobá Silverovu–Russelovu syndromu, nejsou vyznačené další známky syndromu.⁽⁹⁾

Zatím nebyly nalezeny patogenní varianty v genech, které kódují regulátory hypofyzární sekrece růstového hormonu – GHRH, somatostatin a ghrelin.⁽¹⁰⁾



Obr. 3: Fenotyp chlapce s necitlivostí k růstovému hormonu (Laronovým syndromem) v důsledku patogenní varianty *GHR* genu (foto laskavě poskytl prof. M. Savage ze svého archivu)

HORMONÁLNÍ RECEPTORY

Patogenní varianty genu *GHR*, který kóduje **receptor pro lidský růstový hormon**, jsou příčinou **necitlivosti k růstovému hormonu**, pro kterou se vžil název Laronův syndrom – na počest objevitele této poruchy, žijícího klasika dětské endokrinologie prof. Zvi Laron z Izraele, který ji popsal již v roce 1966 v populaci aškenázských Židů (obr. 3).⁽¹¹⁾ Nositelé poruchy měli vysoké hladiny růstového hormonu, ale nízké IGF-1. Podávání růstového hormonu po dobu 7 dnů hladinu IGF-1 nezvýšilo.⁽¹²⁾ Její molekulární podstata – neschopnost vazby růstového hormonu na receptor – byla prokázána v roce 1984.⁽¹³⁾

Stejná porucha byla rozpoznána v židovských i arabských populacích severní Afriky, Blízkého východu a v importované podobě v několika vesnicích v ekvádorských Andách. V oblastech se zvýšeným výskytem je příčinou kombinace příbuzenských sňatků a tzv. efektu zakladatele – tedy vznik patogenní varianty u dávného předka, od kterého se varianta začala šířit v uzavřených populacích. Úlohu konsanguinity v hledání molekulární podstaty autozomálně recesivně podmíněných onemocnění, včetně porušené regulace růstu, jsme nedávno popsali v souborném článku, ze kterého částečně čerpá i tento přehled.⁽¹⁴⁾

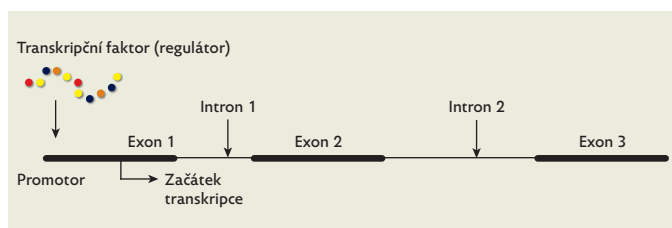
Gen *GHRHR* kóduje **receptor pro growth hormone-releasing hormone (GHRH)**. Tento receptor se exprimuje na somatotrofních buňkách adenohypofýzy a jeho stimulace prostřednictvím molekuly GHRH je předpokladem pro syntézu a sekreci růstového hormonu. Patogenní varianty *GHRHR* tedy vedou ke geneticky odlišné, ale klinicky podobné formě **izolovaného deficitu růstového hormonu**. Tato porucha byla poprvé popsána u sourozenecké dvojice z konsanguinní rodiny v Indii⁽¹⁵⁾ a následně ve větším rozsahu u dětí i dospělých ze dvou vesnic v provincii Sindh v jižním Pákistánu – opět v důsledku kombinace efektu zakladatele a konsanguinity. Nositelé poruchy mají extrémně nízkou tělesnou výšku, prominující čelo, jsou obézní, ale zpravidla nemají jiné zdravotní problémy a jsou fertilní.⁽¹⁶⁾ V jiných populacích jsou patogenní varianty *GHRHR* vzácné, ale při cíleném vyšetřování je lze mezi osobami s těžkým izolovaným deficitem růstového hormonu občas nalézt.

V nedávné době byl popsán také deficit růstového hormonu způsobený patogenní variantou genu *GHSR* (growth hormone secretagogue receptor), který kóduje receptor pro ghrelin – druhý ze „spouštěcích“ hormonů, který se podílí na řízení somatotrofních buněk hypofýzy.⁽¹⁷⁾

Gen *IGFR* kóduje receptor pro obě molekuly IGF – pro IGF-1 i IGF-2. Jeho monoalelické patogenní varianty jsou spojené s malým vzrůstem, který se v rodinách může dědit autozomálně dominantně. Jedná se o jednu z poměrně častých geneticky podmíněných forem familiárně malého vzrůstu s různým stupněm závažnosti podle tíže genové mutace.⁽¹⁸⁾

ENZYMY

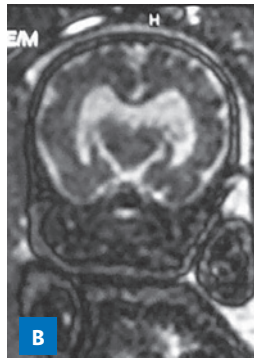
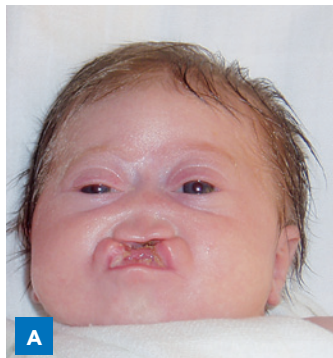
Enzymy se v regulaci růstu uplatňují omezeně, protože na rozdíl od steroidních a tyreoidálních hormonů je syntéza proteohormonů na enzymech nezávislá.



Obr. 4: Schematické znázornění funkce transkripčního faktoru. Transkripční faktor (regulátor) se váže na promotor cílového genu. Touto vazbou indukuje (případně potlačuje) transkripci tohoto genu.



Obr. 7: Příznačný faciální fenotyp při mutaci *POU1F1* genu. Chlapec měřil ve věku 2,5 roku 70 cm, měl růstový hormon po stimulaci 0,6 µg/l, centrální hypotyreózu a hladinu prolaktinu pod dolní hranici detekce. (foto archiv autorů)



Obr. 5: Dívka se semilobární holoprosencefalií v důsledku mutace *SHH* genu. Narodila se s rozštěpem rtu a patra, deformací nosu, hypotelorismem, mikrocefalií a závažnou deformací mozku. Trpěla poruchami termoregulace, neurogení hypernatremií, deficitem ACTH, ale zejména progredujícími křečemi s apnoickými pauzami a desaturacemi na podkladě heteropie mozkové tkáně. A – ve věku 2 měsíců. B – fetální MR v gestačním věku 30 týdnů. (foto archiv autorů)

Jednou z mála výjimek je nedávno objevený enzym PAPP2 (pregnancy-associated plasma protein A2), kódovaný genem *PAPP2*. Tento enzym štěpí ternární komplex IGF-1/IGFBP3/ALS a zajišťuje dostupnost a biologickou účinnost volného IGF-1. Děti s bialelickými patogenními variantami genu *PAPP2* špatně rostou, přestože mají nápadně vysoké



Obr. 6: Fenotyp sedmiletého chlapce, který je složeným heterozygotem s dvěma patogenními variantami *POU1F1* genu. Měří 99 cm (– 4,5 SD), výškový věk odpovídá 3,4 roku. (foto archiv autorů)

hladiny celkového IGF-1, IGFBP-3, acidolabilní podjednotky, ale také IGF-2 a IGFBP-5.⁽¹⁹⁾

TRANSKRIPČNÍ FAKTORY

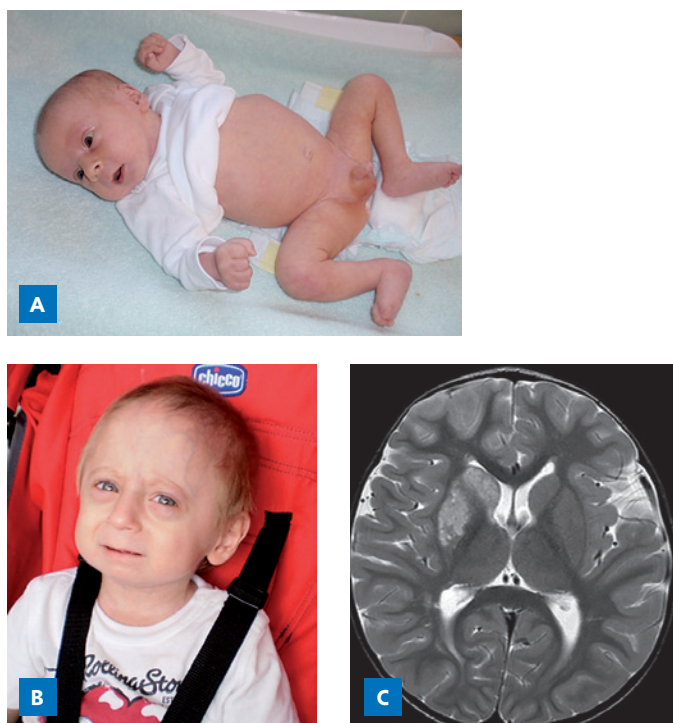
Morfogeneze hypofýzy je součástí embryonálního vývoje středočárových struktur mozku, očí, zrakových nervů, chiasmatu a zrakových drah. Tento proces koordinuje kaskáda transkripčních faktorů, která v dokonalé souhře zajišťuje časově ohraničenou transkripci cílových genů a diferenciaci buněčných populací, které utvářejí struktury CNS (obr. 4). Čím dříve ve vývoji nastává porucha, tím závažnější dysmorfie vznikají – od **anencefalie** přes **kyklopii**, **anoftalmii**, různě vyjádřené formy **holoprosencefalie** (obr. 5) až po nezřídka klinicky málo nápadný obraz **septo-optické dysplazie**. Tyto poruchy jsou spojeny s variabilními formami hypopituitarismu – **izolovaného deficitu růstového hormonu** (IGHD) či **kombinovaného deficitu hypofyzárních hormonů** (CPHD).⁽²⁰⁾

Typickou příčinou poruchy morfogeneze hypofýzy jsou patogenní varianty genů kaskády sonic hedgehog (*SHH*, *PTCH1*, *GLI2*) a dále např. genů *OTX2*, *FGF8*, *HESX1*, *RIEG*, *SOX2*, *SOX3*, *LHX3*, *LHX4* a *FOXA2*, které kódují jednotlivé transkripční faktory.^(11,21)

Na morfogenezi hypofýzy navazuje **diferenciace hypofýzy** – vznik pěti buněčných linií se specifickou hormonální produkcí, tedy somatotrofů (růstový hormon), tyreotrofů (TSH), gonadotrofů (FSH, LH), kortikotrofů (ACTH) a laktotrofů (prolaktin). Tuto fázi koordinují především transkripční faktory kódované geny *PROP1* a *POU1F1*. Patogenní varianty *PROP1* jsou nejčastější příčinou kombinovaného deficitu hypofyzárních hormonů ve střední a východní Evropě (obr. 6).^(22–24)

Bialelická patogenní varianta genu *POU1F1* (původně nazvaného *PIT1*) byla poprvé popsána v roce 1992 u dvou sester z konsanguinní rodiny s klinickým obrazem podobným kretenismu. Dívky měly téměř nulové hladiny růstového hormonu, TSH a prolaktinu. Na tomto příkladu se podařilo poprvé prokázat, že defekt transkripčního faktoru ovlivní transkripci několika cílových genů (obr. 7).⁽²⁵⁾

Transkripční faktory se uplatňují nejen v embryonálním a fetálním vývoji tkání a orgánů, ale mohou být



Obr. 8: Chlapec s Hutchinsonovou–Gilfordovou progerií (HGPS) v důsledku patogenní varianty genu *LMNA*. A – ve věku 1 měsíc. B – ve věku 3 roky. C – příčinou smrti ve 4 letech byla ischemie oblasti bazálních ganglií vpravo a kortexu a subkortikálních oblastí frontálního laloku vpravo. (foto archiv autorů)

i předpokladem jejich další funkce. Jedním z příkladů je *SHOX* protein, který je kódován genem *SHOX* – short stature homeobox-containing gene na X chromozomu. Ten je potřebný pro správnou funkci chondrocytů v růstové chrupavce. I když jeho přesná úloha není jasná, je zřejmé, že homozygotní mutace způsobují těžkou kostní dysplazii Langerova typu, zatímco monoalelické patogenní varianty stejně jako chybění genu u Turnerova syndromu vyvolají růstovou poruchu, která je někdy spojena s mírnou mezomelickou kostní dysplazií a s Madelungovou deformitou předloktí.^(26,27)

STRUKTURÁLNÍ MOLEKULY

Longitudinální růst probíhá v chrupavčité **epifyzární růstové ploténce**. Ta je efektorovou tkání, která zajišťuje prodlužování dlouhých kostí, zvyšování tělesné délky a výšky. Chondrocyty epifyzární růstové chrupavky procházejí řízenou buněčnou diferenciací z pluripotentních progenitorových buněk směrem k rychle proliferujícím buňkám a konečně k chondrocytům hypertrofické zóny novotvořené kosti.

Aktivní chondrocyty růstové chrupavky secernují chrupavčitou matrix, mezibuněčnou strukturu bohatou na kolageny a proteoglykany s řadou funkčních molekul významných pro tělesný růst.⁽¹¹⁾

Gen *ACAN* kóduje bílkovinnou část proteoglykanu **aggrecan**. Aggrecan je hydrofilní proteoglykan, který přispívá

k pružnosti chrupavky a podílí se na absorpci dynamického zatížení kloubů, kostí i páteře. Monoalelické patogenní varianty genu *ACAN* vedou ke klinickému obrazu familiárně malého vzrůstu, který může být u dospělých nositelů poruchy spojen s časnými kloubními a páteřními obtížemi.⁽²⁸⁾

Mezi další součásti mezibuněčné matrix patří některé **kolageny, fibrilin a matrilin**, kódované geny *COL2A1*, *COL9A1*, *COL10A1*, *COL11A1*, *FBN1*, *MATN3*.^(26,29,30) Patogenní varianty těchto genů v heterozygotní (monoalelické) formě způsobují mírnější růstovou poruchu, která může být dominantně dědičná (familiárně malý vzrůst). Homozygotní (bialelické) mutace se vyskytují častěji v konsanguinních rodinách – např. mutace *MATN3* způsobuje těžkou formu autozomálně recesivní spondyloepimetafyzeální dysplazie (SEMD).⁽³¹⁾

Také poruchy strukturálních proteinů mimo epifyzární chrupavku mohou způsobit růstovou poruchu. Jedním z nich je lamin, protein tvořící vnitřní skelet membrány buněčného jádra. Je kódován genem *LMNA*. Některé patogenní varianty *LMNA* způsobují velmi závažný klinický obraz **Hutchinsonovy–Gilfordovy progerie**, syndromu předčasného stárnutí, který vede k časným úmrtím v důsledku cévních mozkových příhod (obr. 8).⁽³²⁾

PARAKRINNÍ REGULAČNÍ MOLEKULY A JEJICH RECEPTORY

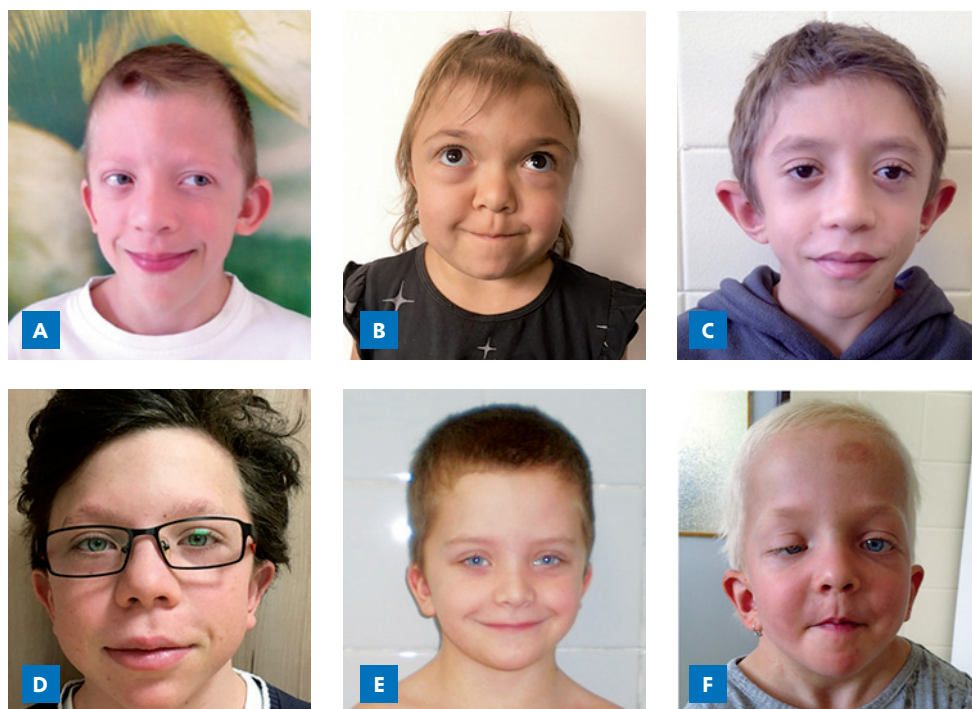
Parakrinní signalizace je součástí řízení proliferace a diferenciace chondrocytů růstové ploténky a tvorby extracelulární matrix.⁽³³⁾ Důležité místo v parakrinní regulaci mají fibroblastové růstové faktory (FGF). Patogenní varianty genu *FGFR3*, který kóduje receptor pro FGF 3. typu, nepříznivě ovlivňují růst kosti a vedou ke spektru klinických fenotypů od **tanatoformní dysplazie** (fatální forma při bialelických patogenních variantách) přes **achondroplazii**, **hypochondroplazii** a „**idiopatický malý vzrůst**“ při monoalelických variantách různé tíže.⁽²⁶⁾

Natriuretický peptid typu C (CNP) a jeho receptor NPR2 představují další parakrinní systém přímo spázaný se systémem FGF. Homozygotní inaktivační mutace genu *NPR2* způsobují závažnou akromezomelickou **kostní dysplazii typu Maroteaux**, zatímco heterozygotní inaktivační mutace vedou k mírnější formě růstové poruchy, která se dědí autozomálně dominantně, a přestavuje tak další formu familiárně menšího vzrůstu. Vzhledem k odhadované četnosti heterozygotů 1:700 v běžné populaci je častou formou monogenně dědičného malého vzrůstu.^(26,34,35) Aktivační mutace genu *NPR2* způsobují naopak vysoký vzrůst, také dominantně dědičný.⁽³⁶⁾

Mezi další geny zodpovědné za parakrinní regulaci chondrocytu patří například *IHH*, *PTH1H* a kostní morfogenní faktory (BMPs).⁽²⁶⁾

NITROBUNĚČNÉ SIGNALIZAČNÍ MOLEKULY

Poruchy nitrobuněčné signalizace způsobují široké spektrum poruch, pro jejichž klinický obraz je typická také porucha růstu. Nejčastějšími jsou tzv. **RASopatie**, poruchy Ras/



Obr. 9: **Faciální fenotypy dětí se syndromem Noonanové na podkladě patogenních variant jednotlivých genů Ras/MAPK signální kaskády.** A – *SOS1*; B – *KRAS*; C – *SOS1*; D – *PTPN11*; E – *PTPN11*; F – *SHOC2* (foto archiv autorů)

MAPK signální kaskády, které podle odhadů postihují 1 : 1000 osob. RASopatie zahrnují skupinu příbuzných stavů – syndrom Noonanové, Coffinův–Lowryho syndrom, Costelloův syndrom, syndrom LEOPARD, Noonan-like syndrom with loose anagen hair a několik dalších.

Příčinou je abnormální aktivace Ras/MAPK signální dráhy, která přenáší informaci mezi membránovým receptorem pro růstové faktory a buněčným jádrem, ve kterém ovlivňuje transkripci genů důležitých pro buněčnou proliferaci, migraci, diferenciaci a apoptózu.^(26,37) Pro Ras/MAPK kaskádu jsou klíčové geny *PTPN11*, *KRAS*, *HRAS*, *SOS1*, *BRAF* a *SHOC2*. 60 % případů vzniká jako *de novo* heterozygotní patogenní varianta, ve 40 % případů se varianta přenáší autozomálně dominantně (obráz. 9).⁽³⁷⁾

Další nitrobuňčnou signální kaskádou důležitou pro růst je **JAK-STAT systém**. Přenáší do jádra buňky informaci

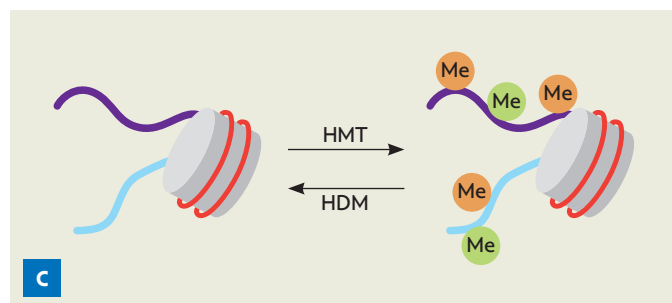
o stimulaci receptoru pro růstový hormon. Patogenní varianty genu *STAT5B*,⁽³⁸⁾ které znemožňují přenos signálu, vedou k rezistenci vůči růstovému hormonu (jedna z variant Laronova syndromu), často ve spojení se závažnými infekcemi, protože stejná signalizace je klíčová pro funkci imunitního systému. Nedávno jsme popsali chlapce s patogenní variantou genu *STAT3*, který měl rezistenci vůči růstovému hormonu a spektrum časně nastupujících imunopatologických projevů – diabetes 1. typu, tyreoiditidu, bicytopenii, lymfoproliferaci a časté závažné infekce.⁽³⁹⁾

ŘÍZENÍ EPIGENETICKÝCH MODIFIKACÍ

Molekuly, které řídí epigenetické modifikace, ovlivňují strukturu a přístupnost chromatinu, acetylaci a metylaci



Obr. 10: **Syndrom kabuki.** A – fenotyp chlapce se syndromem kabuki na podkladě patogenní varianty genu *KMT2D*. B – způsob líčení herců při tradičním japonském divadle kabuki. C – dynamická metylace histonů, která zvyšuje či tlumí expresi jednotlivých genů. HMT – H3-lysin-4-metyltransferáza (kódována genem *KMT2D*); HDM – histon-H3-lysin-27-demethyláza (kódována genem *UTX/KDM6A*). Mutace těchto genů mohou způsobit syndrom kabuki. (foto archiv autorů)



histonů či metylaci DNA. Tím mohou zvyšovat či tlumit expresi jednotlivých cílových genů.

Syndrom kabuki způsobují patogenní varianty genu *KMT2D*, který kóduje H3-lysin-4-metyltransferázu (autozomálně dominantní nebo *de novo* mutace), nebo vzácněji genu *UTX/KDM6A*, kódujícího histon-H3-lysin-27-demetylázu (X-vázaný). Příznaky syndromu kabuki vznikají v důsledku **nestability chromatinu**, a tím nevyváženým přepisem určitých cílových genů.⁽⁴⁰⁾ Děti s tímto syndromem jsou hypotonické, vývojově poněkud opožděné s autistickými rysy a mají příznačný faciální fenotyp – obličej připomíná způsob líčení herců divadla kabuki, jedné ze tří forem tradičního japonského divadla (obr. 10). Všechny děti se syndromem kabuki mají poruchu růstu, často také orgánové anomálie srdce, ledvin a gastrointestinálního traktu a v dospělosti jim hrozí zvýšené riziko nádorů. Je zřejmé, že nestabilita chromatinu ovlivňuje jak časně embryonální a fetální období, tak i postnatální růst a vývoj.⁽⁴¹⁾

KONTROLA INTEGRITY DNA

Systémy, které opravují DNA, jsou potřebné pro optimální funkci všech buněk v lidském těle. Jejich porucha je příčinou těžké růstové retardace ze skupiny **primordiálního nanismu**. Příkladem je gen *PCNT*, který kóduje centrozomální

protein **pericentrin**, důležitý pro zachování struktury DNA. Homozygotní patogenní varianty *PCNT* způsobují **mikrocefalický osteodysplastický primordiální nanismus typu II** – vzácnou poruchu, jejíž nositelé se rodí s hmotností pod 1500 g při porodu v termínu a nedosahují dospělé výšky ani 100 cm.⁽⁴²⁾

ZÁVĚR

Lidský růst je komplexním biologickým fenoménem, který má snadno měřitelný průběh a výsledek. Až 80 % longitudinálního růstu člověka je podmíněno geneticky, jen přibližně z 20 % k němu přispívají vlivy prostředí. V nepřeborném množství genových variant se učíme nacházet ty, které pravděpodobně nebo s jistotou způsobují poruchu, a pomocí kritérií ACMG (American College of Clinical Genetics and Genomics) je odlišujeme od variant nevinných (benigních), pravděpodobně nevinných či od variant nejasného významu. Od „velké patologie“ pronikáme k subtilnějším variantám normy, uvědomujeme si obtížnost definice „zdraví“ a „nemoci“ a lépe rozumíme i vlivu genů na běžně přijímanou variabilitu tělesných znaků, mezi kterými má různorodost tělesné výšky významné místo. Bezděčně se tak vracíme k Mendelovi, který poznával principy genetiky na barvě květu a tvaru semen – tedy na variantách normy. |

Poděkování

Výzkum genetické podmíněnosti růstu probíhá s podporou grantů AZV NV18-07-00283, NU21-07-00335, NU22J-07-00014 a grantů GA UK 340420 a 408120. Autoři děkují všem spolupracujícím lékařům, kteří jim posílají svoje komplikované dětské pacienty, a také rodičům dětí a dětem samotným za jejich spolupráci. Fotografie dětských pacientů jsou zveřejněny se souhlasem rodičů, kteří si přejí, aby přispěly ke vzdělávání lékařů a studentů medicíny.

LITERATURA

- Mendel G. Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865: 3–47.
- Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in clinical individuality. Lancet 1902; 2(4137): 1616–1620.
- Nirenberg M. Historical review: Deciphering the genetic code – a personal account. Trends Biochem Sci 2004; 29: 46–54.
- Green ED, Watson JD, Collins FS. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. Nature 2015; 526: 29–31.
- Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36: 17–36.
- Phillips JA 3rd, Hjelle BL, Seeburg PH, Zachmann M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6372–6375.
- Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N Engl J Med 1996; 335: 1363–1367.
- Toni L, Pádrová K, Plachý L, et al. Význam acidolabilní podjednotky (ALS) v etiologii a v diagnostice malého vzrůstu. Ces-Slov Pediat 2021; 75: 214–218.
- Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally Inherited IGF2 mutation and growth restriction. N Engl J Med 2015; 373: 349–56.
- Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3080–92.
- Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? Isr J Med Sci 1966; 2: 152–155.
- Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, et al. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. N Engl J Med 1989; 321: 989–995.
- Eshet R, Laron Z, Pertzalan A, et al. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism. Isr J Med Sci 1984; 20: 8–11.
- Amaratunga SA, Tayeb TH, Dusatkova P, et al. Invaluable role of consanguinity in providing insight into paediatric endocrine conditions: Lessons learnt from congenital hyperinsulinism, monogenic diabetes, and short stature. Horm Res Paediatr 2022; 95: 1–11.
- Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. Nat Genet 1996; 12: 88–90.
- Baumann G, Maheshwari H. The Dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. Acta Paediatr Suppl 1997; 423: 33–38.
- Chanoine JP, De Waele K, Walia P. Ghrelin and the growth hormone secretagogue receptor in growth and development. Int. J. Obes 2009; 33(S1): S48–S52.

18. **Klammt J, Kiess W, Pfäffle R.** *IGF1R* mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 191–206.
19. **Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al.** Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF1 availability. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 363–74.
20. **Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, et al.** Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1269–76.
21. **Gregory LC, Dattani MT.** The molecular basis of congenital hypopituitarism and related disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz184.
22. **Lebl J, Vosáhlo J, Pfaeffle RW, et al.** Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with *PROP1* gene defects. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 389–96.
23. **Navardauskaite R, Dusatkova P, Obermannova B, et al.** High prevalence of *PROP1* defects in Lithuania: phenotypic findings in an ethnically homogeneous cohort of patients with multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 299–306.
24. **Dusatkova P, Pfäffle R, Brown MR, et al.** Genesis of two most prevalent *PROP1* gene variants causing combined pituitary hormone deficiency in 21 populations. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 415–20.
25. **Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, et al.** Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the *PIT1* gene. *Nat Genet* 1992; 1: 56–58.
26. **Jee YH, Andrade AC, Baron J, Nilsson O.** Genetics of Short Stature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 259–281.
27. **Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, et al.** Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene *SHOX* cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 1998; 19: 70–73.
28. **Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al.** Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to Aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 460–469.
29. **Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al.** Familial Short Stature - a novel phenotype of growth plate collagenopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1742–1749.
30. **Plachy L, Strakova V, Elblova L, et al.** High prevalence of growth plate gene variants in children with familial short stature treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 4273–4281.
31. **Borochowitz ZU, Scheffer D, Adir V, et al.** Spondylo-epi-metaphyseal dysplasia (SEMD) matrilin 3 type: homozygote matrilin 3 mutation in a novel form of SEMD. *J Med Genet* 2004; 41: 366–372.
32. **Toni L, Dušátková P, Novotná D, et al.** Short stature in a boy with atypical progeria syndrome due to *LMNA* c.433G>A.(p.(Glu145Lys)): apparent growth hormone deficiency but poor response to growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 775–779.
33. **Kronenberg HM.** Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003; 423(6937): 332–6.
34. **Bartels CF, Bükülmez H, Padayatti P, et al.** Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 27–34.
35. **Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al.** *NPR2* variants are frequent among children with familial short stature and respond well to growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa037.
36. **Miura K, Namba N, Fujiwara M, et al.** An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene. *PLoS One* 2012; 7: e42180.
37. **Lebl J, Kolouskova S, Toni L, et al.** Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. *Ces-Slov Pediat* 2020; 75: 219–226.
38. **Klammt J, Neumann D, Gevers EF, et al.** Dominant-negative *STAT5B* mutations cause growth hormone insensitivity with short stature and mild immune dysregulation. *Nat Commun* 2018; 9: 2105.
39. **Sediva H, Dusatkova P, Kanderova V, et al.** Short stature in a boy with multiple early-onset autoimmune conditions due to a *STAT3* activating mutation: Could intracellular growth hormone signalling be compromised? *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 160–166.
40. **Wang YR, Xu NX, Wang J, Wang XM.** Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr* 2019; 15: 528–535.
41. **Boniol S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczałuba K.** Kabuki syndrome – clinical review with molecular aspects. *Genes (Basel)* 2021; 12: 468.
42. **Rauch A, Thiel CT, Schindler D, et al.** Mutations in the pericentrin (*PCNT*) gene cause primordial dwarfism. *Science* 2008; 319(5864): 816–819.