

SPIS TREŚCI

I CZĘŚĆ OGÓLNA

1. Podstawy genetyki molekularnej – Dariusz Moczułski	3
1.1. Podstawowe pojęcia z zakresu genetyki molekularnej	3
1.2. Podstawy wiedzy o genomie człowieka	4
1.3. Strategie i metody badań w genetyce molekularnej	5
1.4. Podstawowe metody biologii molekularnej stosowane w badaniach genetycznych	6
1.4.1. Metody wykrywania nieznanymi mutacji	7
1.4.2. Metody identyfikacji znanych mutacji	7
1.4.3. Ocena ekspresji genów	7
2. Era medycyny molekularnej – Jerzy Ostrowski	9
2.1. Wstęp	9
2.2. Zależności genotypowo-fenotypowe	11
2.3. Era medycyny molekularnej – złożony proces rozwoju o niepewnej przyszłości?	12
<i>Piśmiennictwo</i>	16
3. Genetycznomolekularne podstawy rozwoju nowotworu – Jerzy Ostrowski	17
3.1. Wstęp	17
3.2. Mikroewolucja raka	17
3.3. Genetycznomolekularne podstawy rozwoju raka jelita grubego	20
3.4. Genetycznomolekularne podstawy rozwoju raka żołądka	24
3.5. Dziedziczne zespoły predysponujące do rozwoju raków jelita grubego i żołądka	25
3.6. Molekularne markery oraz sygnatury ekspresyjne raka żołądka i jelita grubego	27
3.7. Zakończenie	28
<i>Piśmiennictwo</i>	30
4. Hormony i ich receptory – Barbara Jarząb	31
4.1. Receptory błonowe	33
4.2. Receptory jądrowe	37
4.3. Porównanie efektów biologicznych wywoływanych przez receptory błonowe i jądrowe	39
<i>Piśmiennictwo</i>	39
5. Farmakogenetyka i farmakogenomika chorób wewnętrznych – Marek Drożdżik	41
5.1. Wstęp	41
5.2. Polimorfizm genetyczny enzymów metabolizujących leki	42
5.2.1. CYP2C9	42
5.2.2. CYP2C19	43
5.2.3. CYP2D6	44
5.2.4. Cytochrom P450 3A	45
5.2.5. Dehydrogenaza dihidropirymidynowa	45
5.2.6. UGT1A1	46
5.2.7. Metylotransferaza tiopuryny	46
5.2.8. N-Acetylotransferaza 2	47
5.2.9. S-Transferazy glutationu	48

5.3.	Polimorfizm genetyczny transporterów leków	48
5.3.1.	Glikoproteina P (gp-170)	48
5.3.2.	Transporter zredukowanych folianów (RFC-1)	49
5.3.3.	Inne transportery	49
5.4.	Polimorfizm enzymów i białek biorących udział w mechanizmie działania leków	49
5.4.1.	Reduktaza metylenotetrahydrofolianowa	49
5.4.2.	Syntaza tymidylanowa	50
5.4.3.	Receptor β_1 -adrenergiczny	50
5.4.4.	Receptor β_2 -adrenergiczny	51
5.5.	Polimorfizmy enzymów i białek biorących udział w mechanizmie działania leków mogące mieć znaczenie kliniczne	51
	<i>Piśmiennictwo</i>	52
6.	Molekularne podstawy hematopoezy	53
6.1.	Fizjologia krwiotwórczych komórek macierzystych – Bogusław Machaliński	53
6.2.	Wykorzystanie kliniczne krwiotwórczych komórek macierzystych – Bogusław Machaliński	56
6.3.	Rola rozpuszczalnych czynników białkowych i ich receptorów w procesie krwiotworzenia – Bogusław Machaliński	61
6.4.	Chemokiny i ich receptory – Bogusław Machaliński	63
6.5.	Rola wybranych szlaków indukcji sygnałów komórkowych w regulacji hematopoezy – Magdalena Bańkiewicz-Masiuk	66
	<i>Piśmiennictwo</i>	70
7.	Stan obecny i perspektywy terapii genowej chorób układu sercowo-naczyniowego – Marcin Gruchała	73
7.1.	Terapia genowa wybranych chorób układu sercowo-naczyniowego	73
7.1.1.	Podstawowe założenia terapii genowej	73
7.2.	Wektory stosowane w transferze genów w układzie sercowo-naczyniowym	74
7.3.	Narzędzia transferu wektorów w układzie sercowo-naczyniowym	75
7.4.	Potencjalne zastosowania terapii genowej w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego	75
7.5.	Próby kliniczne	78
7.6.	Bezpieczeństwo i aspekty etyczne terapii genowej	78
7.7.	Podsumowanie	80
	<i>Piśmiennictwo</i>	81

II CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

8.	Genetyka molekularna chorób serca i naczyń – Marcin Gruchała, Andrzej Rynkiewicz, Zbigniew Gaciong	85
8.1.	Jednogenowe schorzenia układu sercowo-naczyniowego	85
8.1.1.	Kardiomiopatia przerostowa	85
8.1.2.	Kardiomiopatia rozstrzeniowa	86
8.1.3.	Zaburzenia rytmu serca	87
8.2.	Wieloczynnikowe schorzenia układu sercowo-naczyniowego	89
8.2.1.	Układ renina-angiotensyna-aldosteron	90
8.2.2.	Płytki krwi	94
8.2.3.	Przedśionkowy peptyd natriuretyczny	94
8.2.4.	Warianty polimorficzne receptorów β -adrenergicznych	95
8.2.5.	Przydatność badań molekularnych w chorobach układu sercowo-naczyniowego uwarunkowanych wieloczynnikowo	97
	<i>Piśmiennictwo</i>	98
9.	Nefrologia molekularna	101
9.1.	Wybrane nefropatie jednogenowe	101
9.1.1.	Jednogenowe postacie nadciśnienia tętniczego – Andrzej Ciechanowicz, Stanisław Czekalski	101

<i>Písmiennictwo</i>	104
9.1.2. Jednogenowe choroby kłębuszków nerkowych – <i>Andrzej Ciechanowicz, Andrzej Brodkiwicz, Stanisław Czekalski</i>	104
<i>Písmiennictwo</i>	109
9.1.3. Wielotorbielowatość nerek – <i>Agnieszka Bińczak-Kuleta</i>	109
9.1.4. Podsumowanie	114
<i>Písmiennictwo</i>	114
9.2. Uwarunkowania genetyczne powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek – <i>Stanisław Czekalski, Andrzej Ciechanowicz</i>	115
<i>Písmiennictwo</i>	118
10. Endokrynologia molekularna	119
10.1. Molekularne podłoże dziedzicznych chorób układu wydzielania wewnętrznego – <i>Barbara Jarząb, Beata Jurecka-Lubieniecka</i>	119
10.1.1. Genetyczne mechanizmy niedoczynności gruczołu wydzielania wewnętrznego	119
10.1.2. Genetyczne mechanizmy nadczynności gruczołu wydzielania wewnętrznego	126
10.1.3. Gruczolaki i raki gruczołów wydzielania wewnętrznego	128
<i>Písmiennictwo</i>	129
10.2. Genetyka molekularna chorób podwzgórza i przysadki – <i>Kornelia Hasse-Lazar, Barbara Jarząb</i>	129
10.2.1. Molekularne podstawy syntezy i działania hormonów przysadki	129
10.2.2. Molekularne podłoże niedoczynności podwzgórza i przysadki	130
10.2.3. Nadczynność i guzy przysadki	133
<i>Písmiennictwo</i>	134
10.3. Tyreologia molekularna – <i>Barbara Jarząb, Katarzyna Łącka</i>	134
10.3.1. Molekularne podstawy wytwarzania i działania hormonów tarczycy	134
10.3.2. Wrodzona niedoczynność tarczycy	136
10.3.3. Wrodzone defekty białek wiążących hormony tarczycy	140
10.3.4. Zespoły oporności na hormony tarczycy	141
10.3.5. Genetyczne podłoże autoimmunologicznych chorób tarczycy	142
10.3.6. Mechanizmy molekularne rozwoju raka tarczycy	142
<i>Písmiennictwo</i>	143
10.4. Genetyka molekularna chorób związanych z wydzielaniem steroidów nadnerczowych i płciowych – <i>Barbara Jarząb</i>	145
10.4.1. Synteza hormonów steroidowych	145
10.4.2. Molekularny mechanizm działania hormonów steroidowych	145
10.4.3. Choroby dziedziczne prowadzące do niedoczynności kory nadnerczy	147
10.4.4. Choroby dziedziczne prowadzące do nadczynności kory nadnerczy	148
10.4.5. Wrodzony przerost kory nadnerczy wynikający z błędów steroidogenezy	150
10.4.6. Wrodzone zespoły nadmiaru mineralokortykosteroidów	152
10.4.7. Inne niedobory enzymów steroidogenezy: niedobór 3 β -dehydrogenazy, 17 α -hydroksylazy i in.	152
<i>Písmiennictwo</i>	153
10.4.8. Wrodzona oporność na steroidy nadnerczowe	153
10.5. Genetyka molekularna guzów chromochłonnych – <i>Barbara Jarząb, Kornelia Hasse-Lazar</i>	154
10.5.1. Zespół dziedzicznych przyzwojaków i guzów chromochłonnych (PGL)	154
10.5.2. Nerwiakowłóknikowość typu 1	155
<i>Písmiennictwo</i>	155
10.6. Dziedziczne zespoły wielogruczowe i dziedziczne zespoły nowotworowe z objawami ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego – <i>Barbara Jarząb, Sylwia Szpak-Ulczok</i>	155
10.6.1. Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1	156
10.6.2. Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2	156
10.6.3. Choroba von Hippela-Lindau	158
10.6.4. Inne zespoły dziedziczne, w przebiegu których dochodzi do tworzenia się guzów gruczołów wydzielania wewnętrznego i(lub) ich nadczynności	158
<i>Písmiennictwo</i>	159

10.7. Biologia molekularna zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej – <i>Franciszek Kokot, Edward Franek</i>	159
10.7.1. Parathormon (PTH) i peptyd PTH-podobny (PTHrP) oraz receptory tych hormonów	159
10.7.2. Zaburzenia gospodarki wapniowej spowodowane nadprodukcją PTH, zmienioną jego strukturą lub zmienioną strukturą i czynnością receptora PTH-1-R	161
10.7.3. Zaburzenia gospodarki wapniowej spowodowane nieprawidłową czynnością receptora wapniowego	162
10.7.4. Receptor witaminy D	162
10.7.5. Zaburzenia układu RANK/RANKL/OPG	164
10.7.6. Fetuina A	165
10.7.7. Zaburzenia gospodarki fosforanowej – działanie fosfatonin	165
10.7.8. Fosfatoniny	166
10.7.9. Białko FRP4 (<i>frizzled-related protein</i>)	166
10.7.10. Fosfoglikoproteina pozakomórkowa macierzy (MEPE)	166
10.7.11. Stany chorobowe związane z nadczynnością fosfatonin	167
10.7.12. Rola białka Klotho w gospodarce wapniowo-fosforanowej	168
<i>Piśmiennictwo</i>	169
10.8. Podstawy molekularne funkcjonowania układu rozrodczego – <i>Lucjusz Jakubowski</i>	169
10.8.1. Podstawy embriogenezy układu moczowo-płciowego	170
10.8.2. Znaczenie chromosomów płciowych w procesie determinacji gonady	174
10.8.3. Znaczenie aberracji chromosomów płciowych dla funkcjonowania układu płciowego	177
10.8.4. Zaburzenia rozwoju narządów płciowych	177
10.8.5. Hipogonadyzm hipogonadotropowy	179
10.8.6. Podsumowanie	181
<i>Piśmiennictwo</i>	181
10.9. Genetyka molekularna cukrzycy – <i>Władysław Grzeszczak</i>	182
10.9.1. Genetyka cukrzycy typu 1	182
10.9.2. Genetyka cukrzycy typu 2	183
<i>Piśmiennictwo</i>	187
10.10. Genetyka molekularna zaburzeń przemiany lipidów – <i>Dariusz Moczulski</i>	187
10.10.1. Proste jednogennowe zaburzenia lipidowe	188
10.10.2. Częste złożone zaburzenia lipidowe	191
<i>Piśmiennictwo</i>	191
11. Genetyka molekularna chorób układu pokarmowego – <i>Jerzy Ostrowski</i>	193
11.1. Wybrane choroby jednogennowe układu pokarmowego	193
11.1.1. Mukowiscydoza	193
11.1.2. Porfirie wątrobowe	194
11.1.3. Hemochromatoza wrodzona	195
11.1.4. Choroba Wilsona	196
11.1.5. Niedobór α_1 -antytrypsyny	196
11.2. Wybrane choroby złożone (wieloczynnikowe) układu pokarmowego	196
11.2.1. Przewlekłe nieswoiste choroby zapalne jelit	196
11.2.2. Celiakia	198
11.2.3. Predyspozycje genetyczne do chorób trzustki	199
11.2.4. Genetyka molekularna wybranych złożonych chorób wątroby i dróg żółciowych	200
11.3. Czy istnieją predyspozycje genetyczne do zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego?	202
<i>Piśmiennictwo</i>	203
12. Hematologia molekularna	205
12.1. Zaburzenia szlaku erytropoezy	205
12.1.1. Talasemie – <i>Magdalena Bańkiewicz-Masiuk</i>	205
12.1.2. Cytoskielet – przyczyny nieprawidłowości występujących w strukturze i w czynności – <i>Bogusław Machaliński</i>	206

12.2.	Mechanizmy leukemogenezy – <i>Bogusław Machaliński</i>	208
12.2.1.	Rola hematopoetycznych czynników wzrostu	208
12.2.2.	Defekty w obrębie białek receptorowych	209
12.2.3.	Defekty genów regulujących cykl komórkowy	210
	<i>Piśmiennictwo</i>	212
13.	Genetyka molekularna zaburzeń hemostazy – <i>Cezary Watała</i>	213
13.1.	Biochemia układu hemostazy	213
13.2.	Naruszenie równowagi hemostatycznej – hemofilia lub trombofilia	214
13.3.	Znaczenie układu hemostazy i czynników związanych z hemostazą w kształtowaniu ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej	215
13.3.1.	Hemostatyczne genetyczne czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej	215
13.4.	Współwystępowanie genetycznych czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej	218
13.4.1.	Protrombina – znaczenie polimorfizmu G20210A genu protrombiny jako czynnika ryzyka w chorobie zakrzepowo-zatorowej	218
13.4.2.	Fibrynogen – polimorfizmy promotora genu łańcucha β fibrynogenu	220
13.4.3.	Czynnik VII	221
13.4.4.	Czynnik VIII i czynnik von Willebranda	222
13.4.5.	Czynnik XIII	222
13.5.	Mechanizmy regulacyjne układu hemostazy	222
13.6.	Składniki układu fibrynolitycznego	226
13.6.1.	Homocysteina	228
13.6.2.	Trombomodulina	229
13.7.	Polimorfizmy związane z zespołem antyfosfolipidowym	230
13.8.	Polimorfizmy glikoprotein płytkowych	230
13.9.	Polimorfizmy genów układu hemostazy a terapia hormonalna	235
	<i>Piśmiennictwo</i>	235
	Podziękowanie	237
14.	Genetyka molekularna chorób alergicznych – <i>Marek L. Kowalski, Maciej Chałubiński, Marcin Kurowski</i>	239
14.1.	Wprowadzenie – definicja alergii; mechanizmy	239
14.2.	Dziedziczność alergii	240
14.3.	Genetyka głównych mechanizmów alergii	240
14.3.1.	IgE	241
14.3.2.	Komórki tuczne i mediatory	241
14.3.3.	Eozynofile	242
14.3.4.	Limfocyty T – cytokiny i receptory	242
14.4.	Ekspresja genów w tkankach	243
14.5.	Geny a podatność	244
14.5.1.	Geny a środowisko	244
14.6.	Genetyka fenotypów alergii atopowej	245
14.7.	Farmakogenetyka alergii	246
14.7.1.	Odpowiedź na leki β_2 -sympatykomimetyczne	246
14.7.2.	Odpowiedź na leki antyleukotrienowe	247
14.7.3.	Odpowiedź na glikokortykosteroidy	248
14.8.	Biologia molekularna alergenów	249
14.8.1.	Alergeny rekombinowane, alergoidy, peptydy	249
14.8.2.	Szczepionki genetyczne	250
	<i>Piśmiennictwo</i>	251
15.	Wybrane zagadnienia z genetyki chorób tkanki łącznej – <i>Marek Brzosko</i>	253
15.1.	Rodzinne występowanie chorób tkanki łącznej	253
15.1.1.	Toczeń rumieniowaty układowy	253
15.1.2.	Twardzina układowa	253
15.2.	Reumatoidalne zapalenie stawów	254
15.2.1.	Polimorfizm genetyczny a predyspozycja do reumatoidalnego zapalenia stawów	254

15.2.2.	Polimorfizm genetyczny a przebieg kliniczny reumatoidalnego zapalenia stawów .	256
15.2.3.	Polimorfizm genetyczny a autoprzeciwiactwa u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów .	256
15.3.	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa .	256
15.4.	Polimorfizm genetyczny a predyspozycja do tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, zapalenia wielomięśniowego i skórno-mięśniowego .	258
15.5.	Polimorfizm genetyczny a zmiany narządowe u chorych na twardzinę układową, zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe .	261
15.6.	Polimorfizm genetyczny a autoprzeciwiactwa u chorych na tocznię rumieniowate układowe, twardzinę układową, zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe .	262
	<i>Piśmiennictwo</i> .	264
	Słownik pojęć z zakresu genetyki molekularnej – Dariusz Moczulski .	267
	Skorowidz .	271