

Geneticky podmíněné nemoci

RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.
Katedra zoologie
PřF UP Olomouc

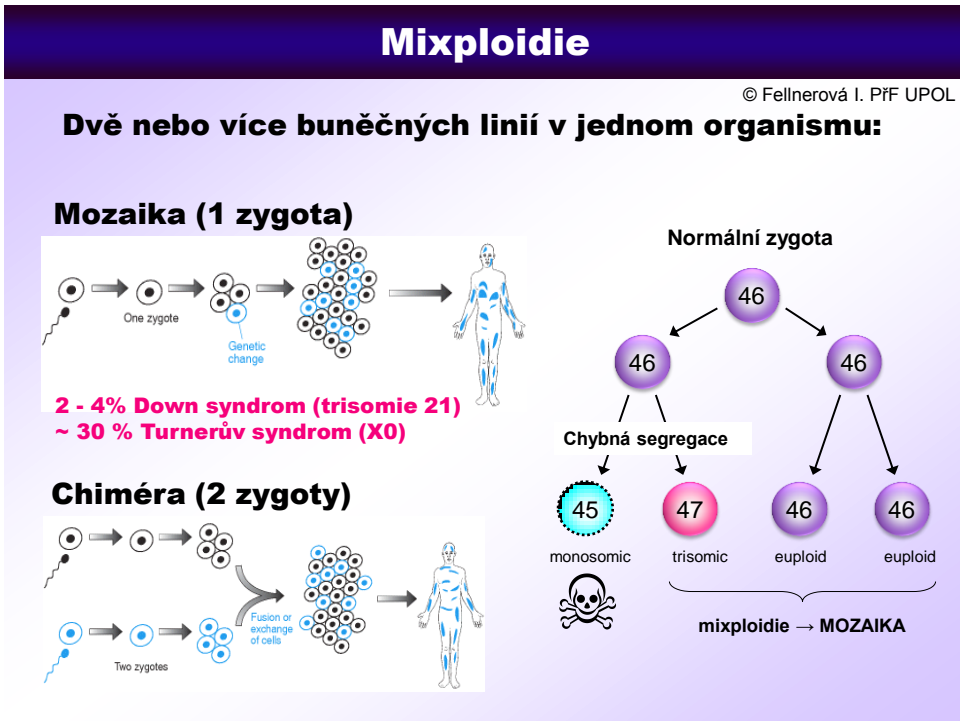
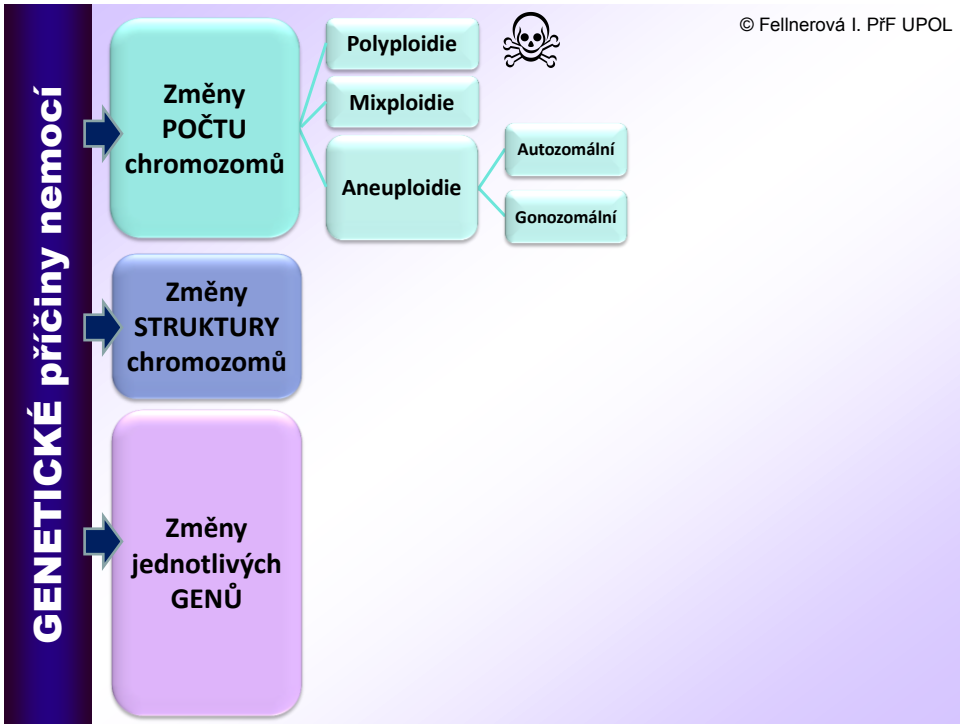
2014/4

Geneticky podmíněné nemoci

© Fellnerová I. PřF UPOL

Problém v genetickém materiálu

- **KVANTITATIVNÍ změny: ztráta vs. zmnožení;**
- **KVALITATIVNÍ změny: změny struktury chromosomů resp. genů**
 - **Dlouhodobě se vyskytující v populaci**
 - **Náhodně vzniklé u jednoho jedince**
- **DĚDIČNOST?**
 - **Vazba na gamety (dominance vs. recesivita)**
 - **Ne u lokálních změn v určitých tkáních**



Aneuploidie

© Fellnerová I. PŘF UPOL

Monosomie (1x) nebo trisomie (3x) jednoho chromosomu

AUTOSOMÁLNÍ (postihuje somatické chromosomy):

- Monosomie - letální
- Trisomie – až na výjimky letální
 - Down syndrom (trisomie 21)
 - Edward syndrom (trisomie 18)
 - Patau syndrom (trisomie 13)

Downův syndrom

© Fellnerová I. PŘF UPOL

Trisomie 21

- Nejčastější genetické onemocnění (1/800)
- Podle míry poškození: Lehká – střední retardace (význam vzdělání)
 - 92 % případů: klasická trisomie (extra chromosom od matky)
 - 4 % případů: Robertsonova translokace
 - 2-4% případů: mosaika
- Anatomické disproporce (všechny části těla kratší)
- Široká tvář, malý nos, deformace očních víček
- Defekty srdce a trávicí soustavy

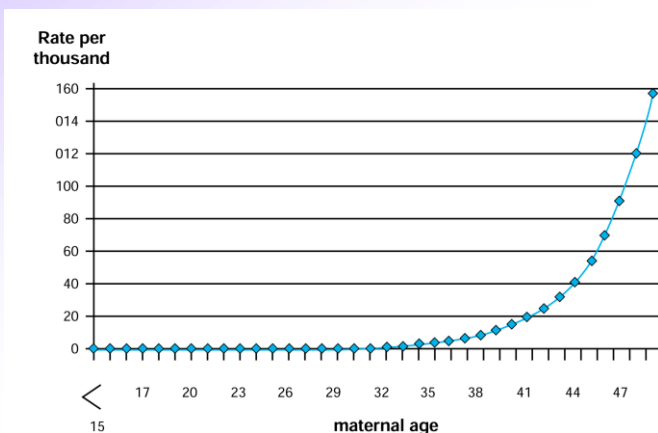


Downův syndrom

Trisomie 21

© Fellnerová I. PŘF UPOL

- Riziko stoupá s věkem matky
- Věk matky > 30 → riziko exponenciálně stoupá
- Nejčastěji u matek ve věku 35 let (s ohledem k četnosti porodů)



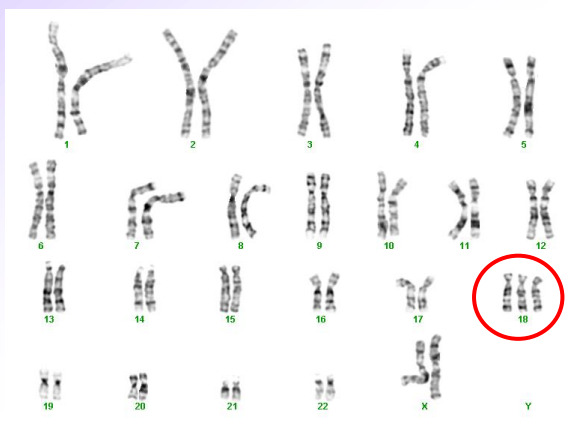
30 let → 1/900
35 let → 1/385
40 let → 1/100
45 let → 1/40

Edwardsův syndrom

Trisomie 18

© Fellnerová I. PŘF UPOL

- 1/7000 živě narozených
- Těžké defekty lebky, tváře, orgánů (srdce, končetiny)
- Přežití 2 - 4 měsíce



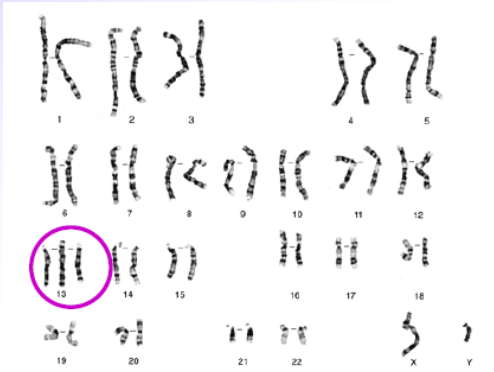
80% postižených =
děvčata
(důvody neznámé)

Patauův syndrom

© Fellnerová I. PíF UPOL

Trisomie 13

- 1 / 15 000 živě narozených
- Přežití v průměru 6 měsíců (1/2 umírá do měsíce po narození)
- Těžké defekty mozku, tváře, orgánů, rozštěp patra, více prstů (dolní i horní končetiny), aj.



GENETICKÉ příčiny nemocí

Změny
POČTU
chromozomů

Polyploidie



Mixploidie

Aneuploidie

Autozomální

Gonozomální

© Fellnerová I. PíF UPOL

Down syndrom
Edward syndrom
Patau syndrom

Turner syndrom
Superžena
Klinefelter syndrom
Jacobs syndrom

Změny
STRUKTURY
chromozomů

Změny
jednotlivých
GENŮ

Aneuploidie

© Fellnerová I. P.FF UPOL

Monosomie (1x) nebo trisomie (3x) jednoho chromosomu

AUTOSOMÁLNÍ (postihuje somatické chromosomy):

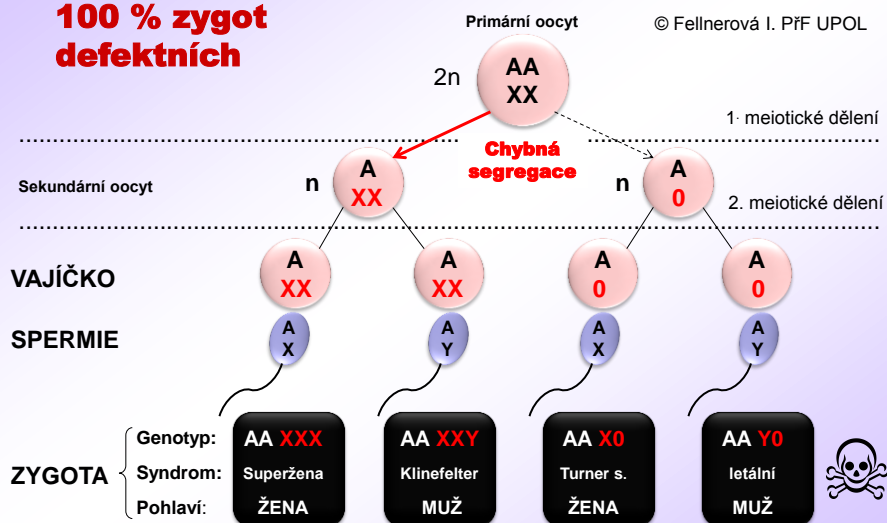
- Monosomie - letální
- Trisomie – až na výjimky letální
 - Down syndrom (trisomie 21)
 - Edward syndrom (trisomie 18)
 - Patau syndrom (trisomie 13)

GONOSOMÁLNÍ (postihuje pohlavní chromosomy) větší tolerance, jen YO-letální:

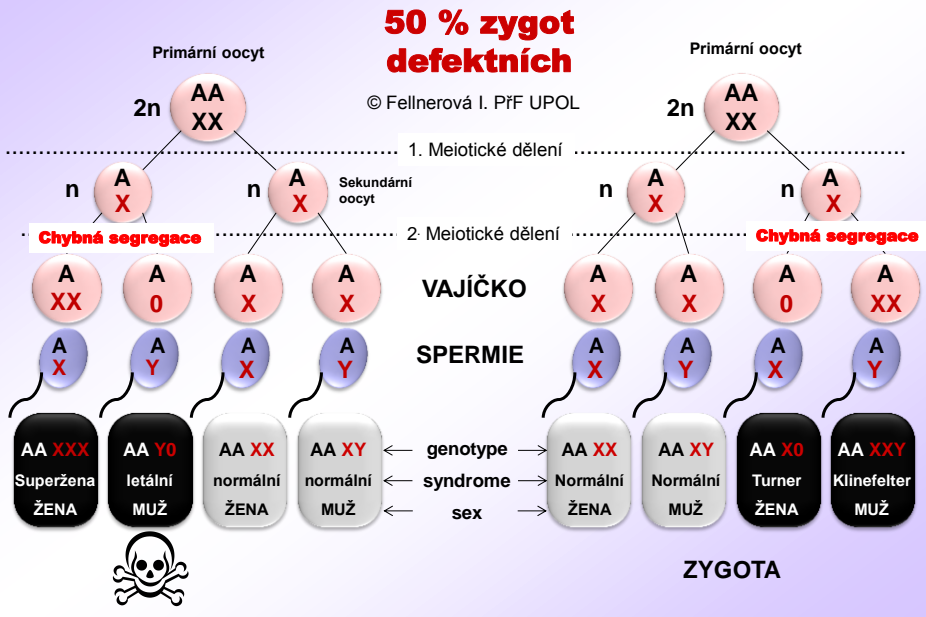
- Turner syndrom (X0, monosomie X)
- Superžena (XXX, trisomie X)
- Klinefelter syndrom (XXY, muž)
- Jacob syndrom (XYY, supermuž)

OOGENEZE: chyba v 1. meiotickém dělení

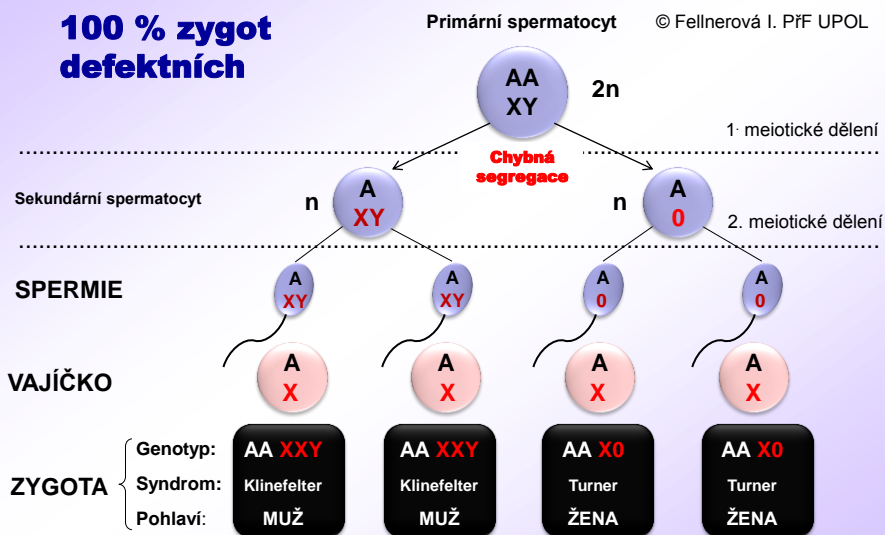
**100 % zygot
defektních**



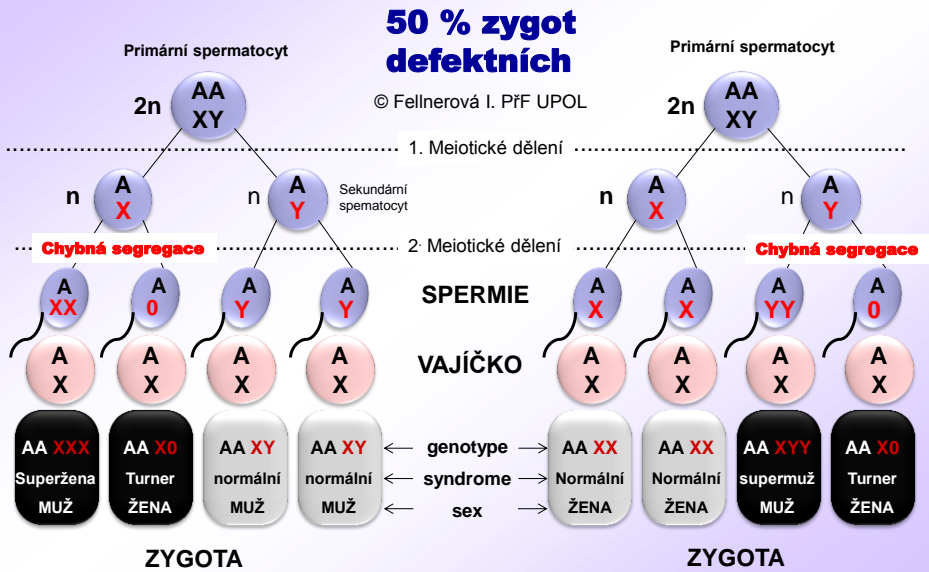
OOGENEZE: chyba ve 2. meiotickém dělení



SPERMATOGENEZE: chyba v 1. meiotickém dělení



SPERMATOGENEZE: chyba ve 2. meiotickém dělení



Turnerův syndrom

© Fellnerová I. PŘF UPOL

- 1 / 25 000 živě narozených (~ 97 % umírá před narozením)
- 55% (X0), 30% mozaika, 15%- defekt párového X
- Nedostatečně vyvinuté vaječníky
- Drobné anatomické odchylky



Léčba estrogény a růstovým hormonem → relativně standartní život

SUPERŽENA

© Fellnerová I. PřF UPOL

Nadpočetné X chromosomy



- 47, XXX – bez výrazných anatomických a mentálních změn (často nejsou ani diagnostikovány)



- 48, XXXX



- 49, XXXXX

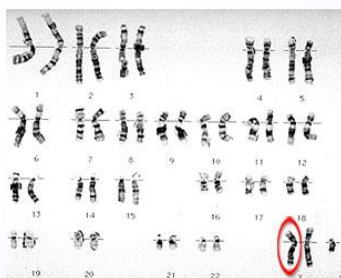
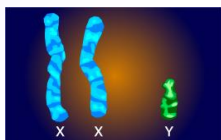
- Nedostatečně vyvinuté vaječníky a sekundární pohlavní znaky
- Mentální retardace
- Sterilita

Klinefelterův syndrom

© Fellnerová I. PřF UPOL



- 1 / 1 000 živě narozených
- Atrofie gonád
- Oslabení mužských sekundárních pohlavních znaků (↓ vousy a ochlupení)
- Posílení ženských sekundárních pohlavních znaků (prsa, ženský typ ochlupení)
- Osteoporóza
- Lehce snížený intelekt



SUPERMUŽ

© Fellnerová I. PřF UPOL

Nadpočetné X popř. Y chromosomy



XXXY

● 48, XXXY



XYY

● 48, XYY



XXXXY

● 49, XXXXY



XXXYY

● 49, XXXYY

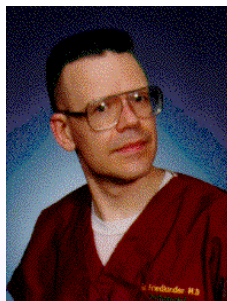
Podobné znaky jako u Klinefelterova syndromu, zpravidla ale silnější projev (závisí na % zasažených buněk)

Jakobsonův syndrom

© Fellnerová I. PřF UPOL



- Nadpočetný Y chromosom
- Nevýrazné fenotypové projevy (často proto není diagnostikován)
- Vyšší postava
- Možná dislexie, problém se čtením
- Vzácně mírná mentální retardace
- Snížená plodnost
- Sklon k akné



Strukturní změny chromosomů

© Fellnerová I. PřF UPOL

Změna ve stavbě jednoho nebo více chromosomů:

- **BALANCOVANÉ:** nejde o kvantitativné změny, jen změna pozice-struktury chromosomu/ů
 - Reciproká translokace
 - Inverze
 - Inserce

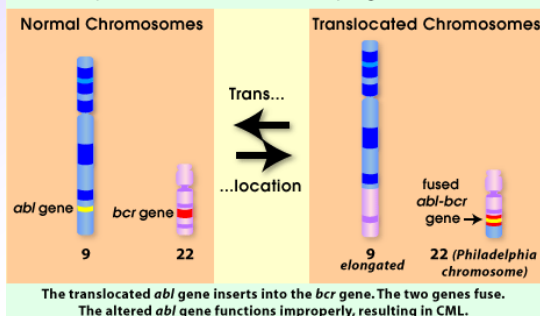
Reciproká translokace

© Fellnerová I. PřF UPOL

balancované

- Výměna materiál mezi dvěma nehomologními chromosomy
- Nemusí ale může mít fenotypový projev v závislosti na zasažených genech
- Možné ovlivnění reprodukce

The Philadelphia Chromosome and Chronic Myelogenous Leukemia (CML)



Příklad:

Philadelphský chromosom

- *abl* gen 9. chromosomu translokován do *bcr* genu 22. chromosomu
- Fúze *abl-bcr*
- Vznik philadelphského ch.
- Ovlivnění fce *bcr* genu
- U chronické myeloidní leukémie (zasaženy hemopoetické kmenové b.)

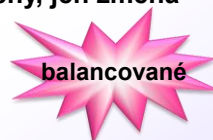
Strukturní změny chromosomů

© Fellnerová I. PŘF UPOL

Změna ve stavbě jednoho nebo více chromosomů:

- **BALANCOVANÉ:** nejde o kvantitativní změny, jen změna pozice-struktury

- Reciproká translokace
- Inverze
- Inserce



- **NEBALANCOVANÉ:** kvantitativní změny – ztráta nebo zmnožení části chromosomu/ů; výraznější fenotypové změny

- Robertsonova translokace
- Delece
- Duplikace
- Inserce



Robertsonova translokace



- NERECIPROKÁ
- Podle W. R. B. Robertsona (1916 poprvé identifikoval u rovnokřídých kobyly)
- Nejčastější strukturní abnormalita u člověka: 1/1000 živě narozených
- Spojení dvou akrocentrických chromosomů 13, 14, 15, 21 a/nebo 22
- 2 základní typy: homologní vs. nehomologní

Homologní:

ch. #14 + #14



Krátké rameno zaniká

Neomologní:

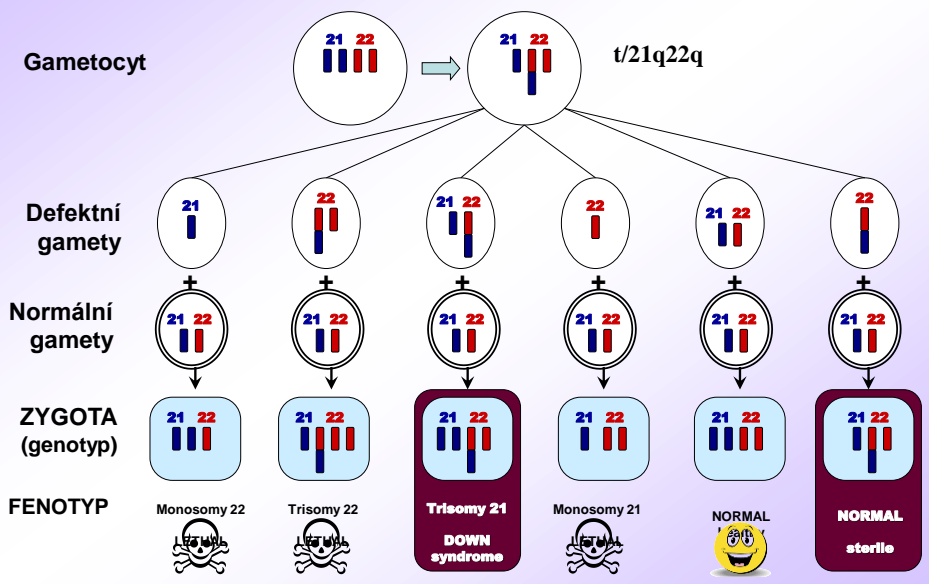
ch. #14 + #21



Krátké rameno zaniká

Robertsonova translokace

Fúze q ramena akrocentrických chromosomů # 21 a 22



Delece

© Fellnerová I. PĚF UPOL



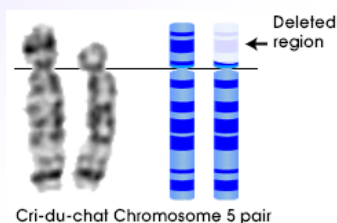
- Ztrácí se část chromosomu
- Může postihnout kterýkoli chromosom
- Fenotypový projev závisí na velikosti a místě postižení
- **TERMINÁLNÍ DELECE:** pouze jeden zlom na chromosomu; ztráta koncové části vč. telomery
 - Cri-du-chat syndrom: terminální delece krátkého raménka 5. chromosomu

Cri-du-chat syndrom

NE
balancované

© Fellnerová I. PŘF UPOL

- 1 / 50 000 živě narozených
- **Název:** z fr. „pláč kočky“ (defekt horních cest dýchacích – hrtanu → charakteristický pláč)
- Nízká porodní váha
- Mentální retardace
- Vzdělávací obtíže
- Kratší život



Delece

NE
balancované

© Fellnerová I. PŘF UPOL

- Ztrácí se část chromosomu
- Může postihnout kterýkoli chromosom
- Fenotypový projev závisí na velikosti a místě postižení
- **TERMINÁLNÍ DELECE:** pouze jeden zlom na chromosomu; ztráta koncové části vč. telomery
 - Cri-du-chat syndrom: terminální delece krátkého raménka 5. chromosomu
- **INTERSTICIÁLNÍ (vmezeřená) DELECE:** dva zlomy na jednom chromosomu; bez ztráty telomery
 - Williamův syndrom: delece části 7. chromosomu

Williamův syndrom

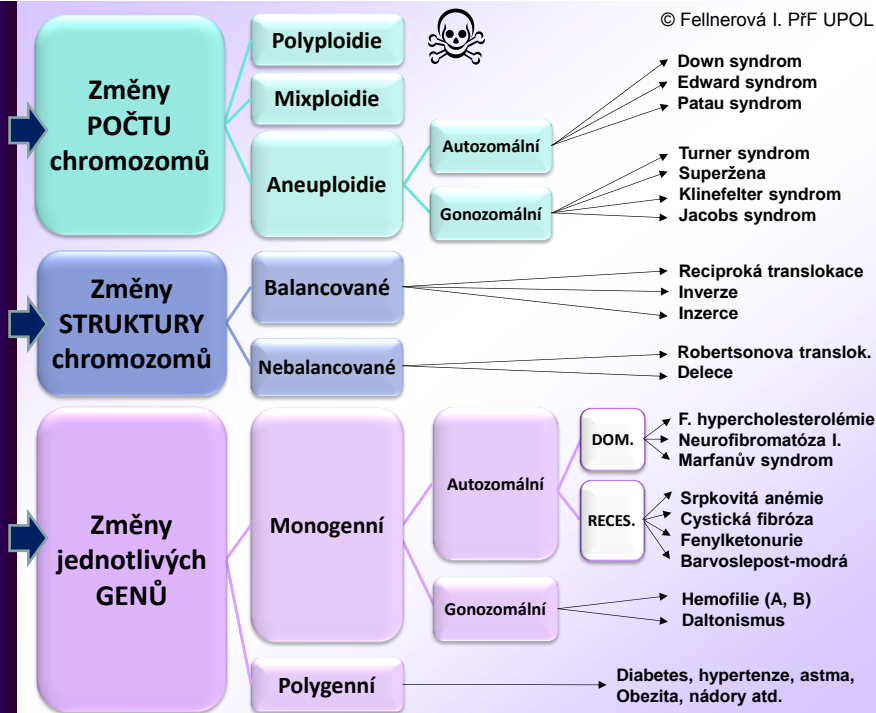
© Fellnerová I. PŘF UPOL



- Mikrodelece na dlouhém raménku 7. chromosomu
- Zasahuje gen kódující elastin
- Postihuje především vývoj stěn cév → negativní dopad na oběhový systém



GENETICKÉ příčiny nemocí



Obecné příčiny onemocnění

FYZIKÁLNÍ

- TLAK (O₂, N₂)
 - Vysoký tlak
 - Nizký tlak
- TEPLOTA
 - Vysoká tep. (úžeh, úpal, spáleniny)
 - Nizká tep. (omrzliny)
- ZÁŘENÍ
 - Jonizující
 - Nejonizující
- ELEKTRICKÝ PROUD
- MECHANICKÉ poškození – trauma
 - Otevřené
 - Uzavřené

CHEMICKÉ

INFEKČNÍ

CIVILIZAČNÍ (behaviorální)

- ATEROSKLERÓZA
- DIABETES II. typu

VNITŘNÍ

- GENETICKY pod.
 - Hemofilie
 - Leidenská m.
 - Daltonismus
 - Srpková an.
 - Cystická f.
 - Neurofibromat. I
 - F. hypercholest.
- SYNDROMY
 - Downův s.
 - Edwardsův s.
 - Patauův s.
 - Cri-du-chat s.
 - Williamův s.
- AUTOIMUNITNÍ

© Felnerová I. PrF UPOL