



# **Geneticky podmíněné choroby**

## Všechny lidské choroby lze rozdělit na:

- geneticky podmíněné
- způsobené zevními vlivy
- vyvolané kombinací obou faktorů

Pokroky v molekulárně genetickém výzkumu → genetická složka u mnoha „negenetických“ nemocí (vnímavost vůči bakteriálním infekcím, imunologická odpověď modifikovaná genetickými faktory)

## Důležité pojmy

- hereditární = zděděný po rodičích
- familiární = přenášená z generace na generaci a postihující více členů rodiny
- kongenitální = přítomná při narození

ne všechny genetické choroby jsou kongenitální (Huntingtonova chorea: 3-4 dekáda)

ne všechny kongenitální nemoci mají genetický původ (kongenitální syfilis, toxoplasmóza)

# Hlavní skupiny genetických chorob:

## **Monogenně podmíněné (mendelistické) choroby**

- mutace jednoho genu s výrazným efektem
- vzácné choroby (metabolické vady, střádavé choroby)
- obvykle hereditární a familiární

## **Choroby s multifaktoriálním (polygenním) typem dědičnosti**

- porucha více genů s malým efektem + zevní vlivy
- některé běžné choroby (arteriální hypertenze, diabetes mellitus)

## **Cytogenetické choroby (chromozomové a genomové abnormality)**

- odchylky počtu nebo struktury chromozomů

# Frekvence různých typů dědičných onemocnění

Typ dědičnosti	Incidence při porodu (na 1000)	Prevalence ve věku 25 let (na 1000)	Prevalence v populaci (na 1000)
<b>Cytogenetické choroby</b>	<b>6</b>	<b>1,8</b>	<b>3,8</b>
<b>Onemocnění způsobená mutacemi jednoho genu</b>	<b>10</b>	<b>3,6</b>	<b>20</b>
<b>Onemocnění s multifaktoriální dědičností</b>	<b>~50</b>	<b>~50</b>	<b>~600</b>



# Chromozomové abnormality

# Chromozomální abnormality

= chromozomální aberace

- jsou způsobené chybním nebo přebýváním části chromozomu
- nebo chybním nebo přebýváním celého chromozomu
- nebo více chromozomů (někdy nazýváno genomové abnormality)
- choroby vzniklé v důsledku takových změn se označují jako **cytogenetické choroby**

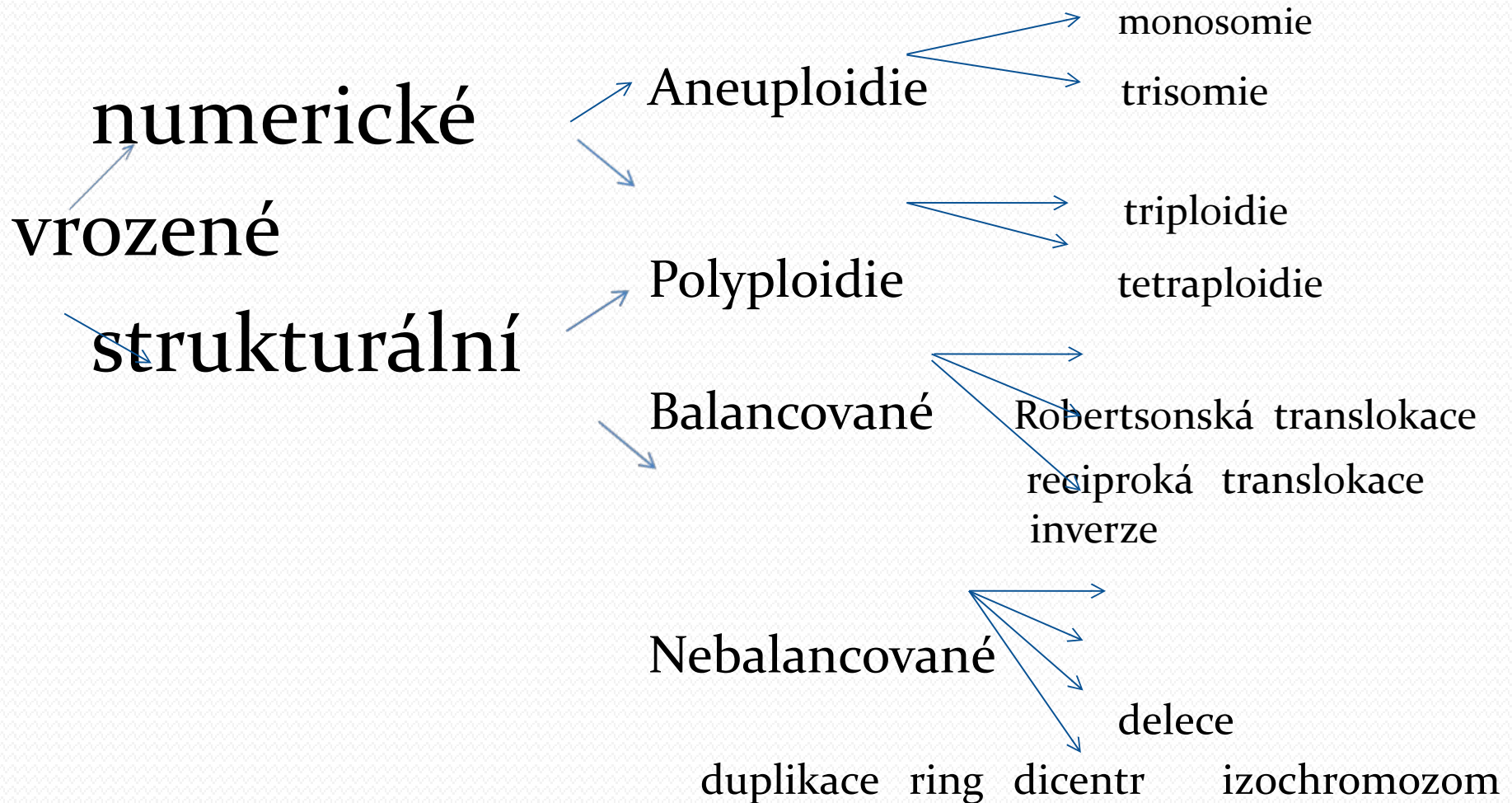
# Chromozomy

Každý člověk má v každé buňce kompletní genetickou výbavu -- 46 chromozomů.

- 44 tzv. somatických chromozomů
- 2 pohlavní chromozomy X a Y

- žena má ve své genetické výbavě dva X chromozomy  
- **zapisujeme 46,XX**
- muž má jeden X a jeden Y chromozom - **zapisujeme 46,XY**

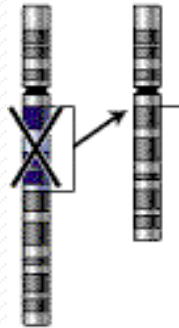
# Rozdělení chromozomálních abnormalit



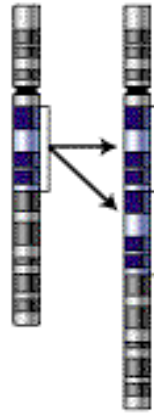


# Types of mutation

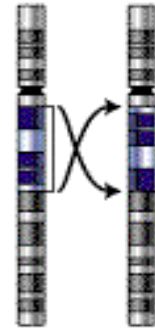
## Deletion



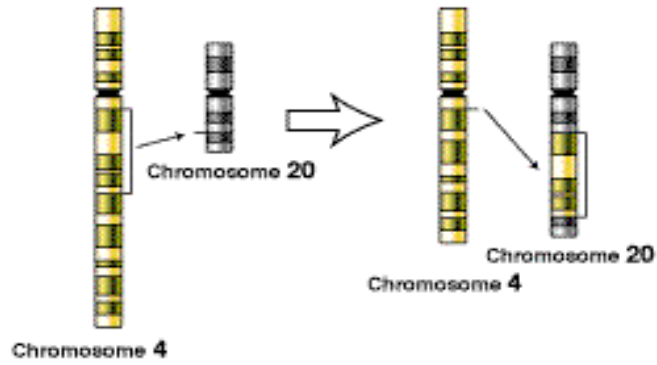
## Duplication



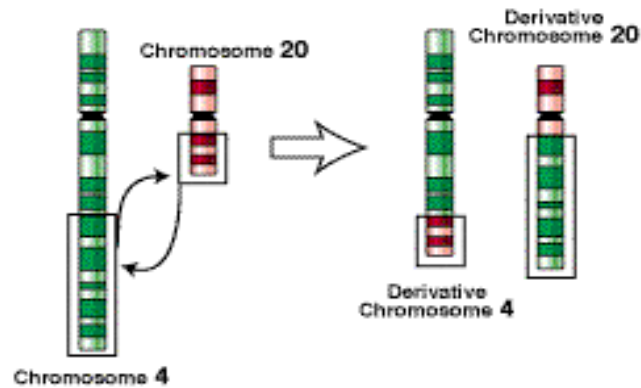
## Inversion



## Insertion



## Translocation



# Chromozomální abnormality

- odhad více než 50% zygot nese CHA
- většina se potratí ještě před rozpoznáním těhotenství
- > 50% potratů v 8.-15.týdnu
- 30 % všech potratů
- většinou změny de novo (rodiče normální)
- 0,6% živě narozených
- 2,5% nedonošených dětí
- cca 5% mrtvě narozených dětí

## **Abnormální karyotypy početní zastoupení ve spontánních potratech**

Monosomie	19 %
Trisomie	51 %
Triploidie	18 %
Tetraploidie	6%
Strukturální přestavby	6%

# Frekvence trisomií

- Na 1000 živě narozených dětí
- Trisomie 21                      1,2      Downův syndrom
- Trisomie 18                      0,2      Edwardsův syndrom
- Trisomie 13                      0,1      Patauův syndrom
- delece na 5. chr.              0,05      Syndrom kočičího křiku

# Výskyt a závislost na věku

- Počet na 1000 narozených dětí (otec v podstatě neovlivňuje)
- u 20 letých matek 1
- u 30 letých matek 1,5
- u 36 letých matek 7
- u 40 letých matek 15
- u 45 letých matek 50

# Mechanismy vzniku numerických CHA

## 1. Chyby v gametogenezi:

**A. Nondisjunkce** = nerozdělení homologních chromozomů (1. meiotické dělení) nebo chromatid v průběhu meiozy (2. meiotické dělení)

- Důsledkem je vznik disomické (má jeden chromozom navíc) a nulizomické gamety (chybí jeden chromozom).
- Jeli postižen 1 pár chromozomů – po oplození – trizomie, monozomie.
- Nondisjunkce postihuje všechny páry chromozomů – neredukovaná gameta – po oplození – triploidie

**B. Opoždění chromozomu v anafázi** meiozy – nulizomická gameta - monosomie

# Mechanismy vzniku numerických CHA

## 2. Postzygotické chyby

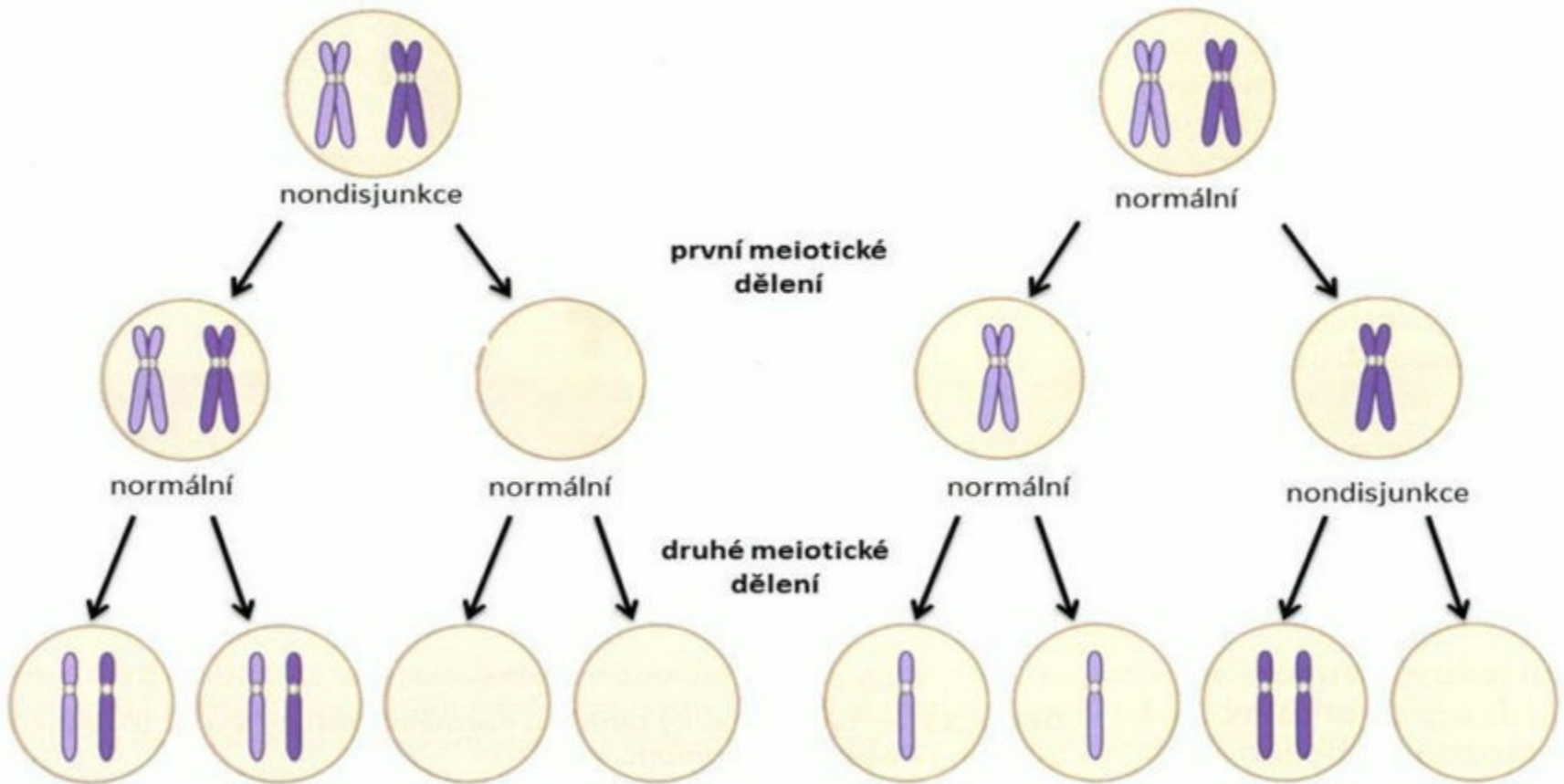
- **A. Nondisjunkce** – chybné rozdělení chromatid
- při mitotickém dělení zygoty - vznik mozaiky
- (= přítomnost 2 nebo více linií s odlišných
- karyotypem)
- Mozaika trizomie s normální linií ale častěji vzniká ztrátou chromozomu z trizomické zygoty!!
- **B. opoždění chromozomu** v anafázi mitotického dělení – vznik mozaiky (normální a monozomická linie)

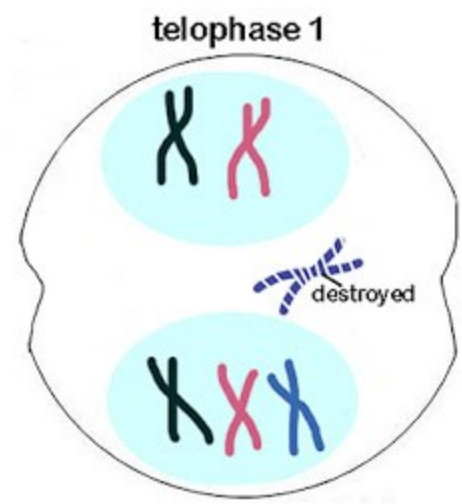
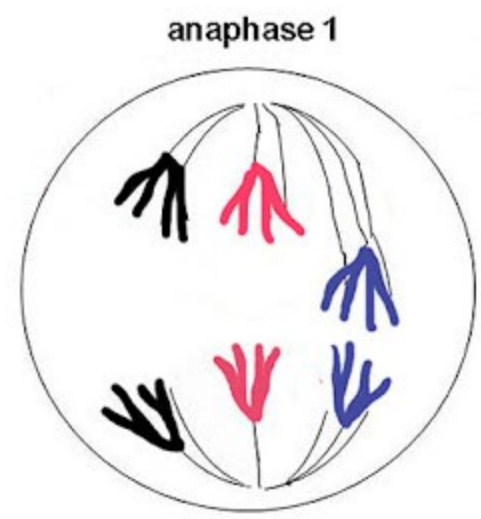
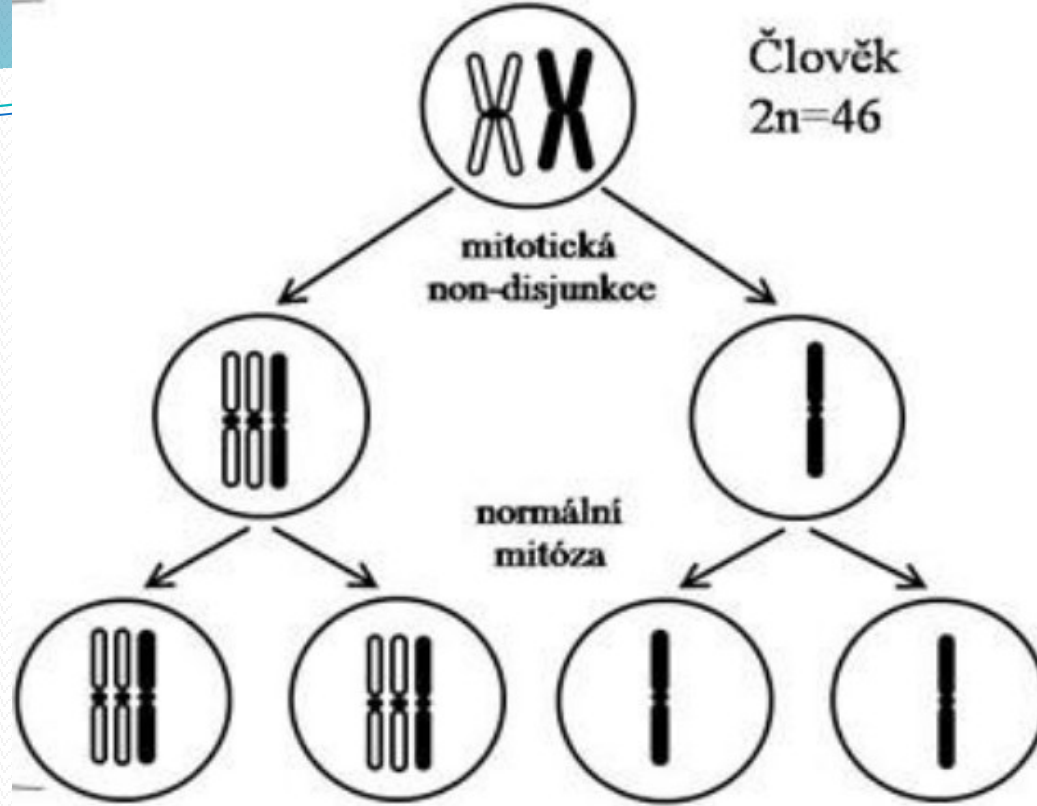
# Mechanismy vzniku numerických CHA

## 3. Chyby fertilizace

- **Dispermie** – oplození vajíčka 2 spermii – triploidie se 2 otcovskými sadami
- **Vznik chiméry** – vznik ze dvou zygot - oplozením vajíčka a polového tělíska, každé jednou spermii
- s odlišným gonozomem – karyotyp 46,XX/46,XY....analogie k dvouvaječným dvojčatům
- (Chimera = takový organismus, který je tvořen alespoň dvěmi buněčnými liniemi s odlišnou genetickou informací, která pochází z různých jedinců.)







# aneuploidie

= změna počtu chromozomů v sadě, kdy je jeden chromozom navíc, tedy trizomie ( $2n+1$ ), nebo 1 chromozom chybí – monozomie ( $2n-1$ )

- porucha rozdělení sesterských chromozomů [meiotická non-disjunkce]
- později během rýhování → somatická mozaika
- většina autozomálních trizomií nedovoluje přežití
- přežití s trizomií 21, 18, 13 .....pacienti s trizomií 21 přežívají i do dospělosti, trizomie 8, ale ta se u živě narozených vždy vyskytuje v mozaice s převahou normální buněčné linie
- monozomie se týkají pouze chromozomu X, monozomie autozomů - potraty
- monozomie
  - gonozomální
    - Turnerův sy. ( $45, X_0$ )
- trisomie
  - autozomální
    - Downův sy. ( $47, XX/XY + 21$ )
    - Edwardsův sy. ( $47, XX/XY +18$ )
    - Patauův sy. ( $47, XX/XY +13$ )
  - gonozomální
    - Klinefelterův sy. ( $47, XXY$ )

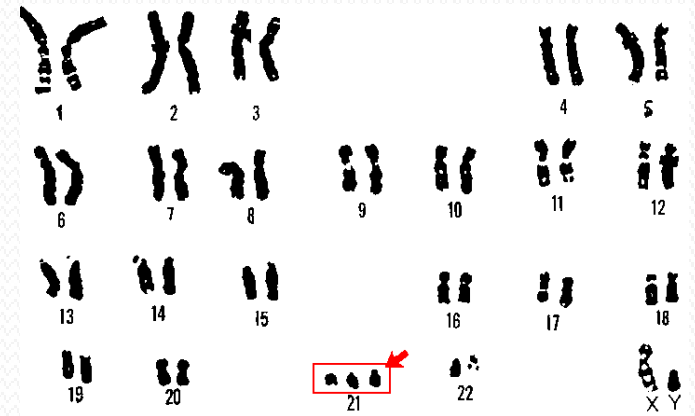
# polyploidie

=je zmnožení chromozomální sady

- porucha rozdělení celých sad – splynutí neredukované gamety nebo oplození 2 spermii (dispermie)
- u triploidie je 69 chromozomů ( $3n$ ), u tetraploidie 92 chromozomů ( $4n$ )
- u člověka neslučitelné se životem
- těhotenství je samovolně ukončeno potratem
- molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
- porod novorozence s triploidii – velmi časná letalita

# Downův sy. (trisomie 21)

- nejčastější chromozomální choroba  
(1 : 700 porodů)
- incidence silně závislá na věku matky
  - mladší než 20 let: 1 : 1550
  - ve větu 35 let: 1 : 350
  - starší než 45 let: 1 : 25



## • Klinické příznaky

- plochý obličej, epikantické řasy, opičí rýhy na dlaních
- mentální retardace (IQ 25 až 50)
- kongenitální malformace (srdeční vady ve 40%)
- zvýšená vnímavost k infekcím (neobjasněno)
- zvýšené riziko vzniku akutní leukemie
- Alzheimerova choroba ve středním věku
- střední doba přežití: 47 let



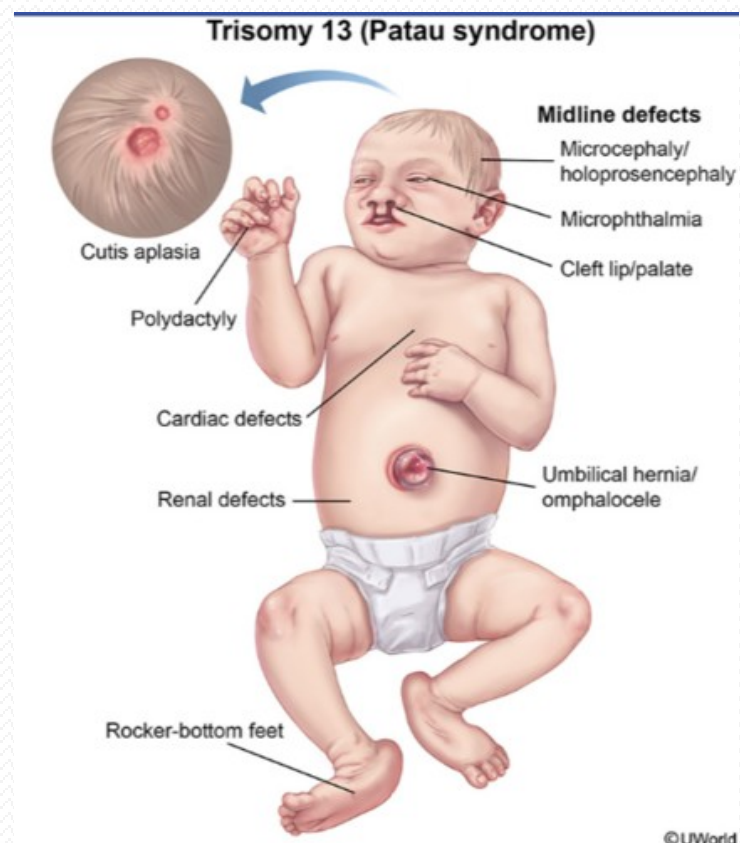
# Edwardsův sy. (trisomie 18)

- 1 : 8000 porodů
- prominující záhlaví, mikrognacie,
- nízko položené boltce, překrývající se prsty, prominující paty,
- flektovaný palec nohy
- mentální retardace
- vrozené srdeční vady,
- malformace ledvin



# Patauův sy. (trisomie 13)

- 1 : 15000 porodů
- mikrocefalie, mikroftalmie, rozštěp rtu a patra, polydaktylie
- mentální retardace
- vrozené vady srdce a ledvin



## Gonozomální choroby

### Zvláštní rysy gonozomů:

- X chromozom: široká škála karyotypů od 45(Xo) po 49 (XXXXY) slučitelná se životem (aktivní pouze jeden X chromozom)
- Y chromozom nese pouze velmi malé množství genetické informace → dva nebo tři Y chromozomy u fenotypicky normálních mužů



# Turnerův sy. (monozomie X)

- monosomie krátkého raménka nebo celého chromozomu X (45, Xo) u žen
- 1 : 3000
- hypogonadismus (těžká atrofie ovarií → primární amenorea)
- nízký vzrůst
- štítovitý hrudník, široce položené bradavky
- dilatované lymfatické cévy na krku (cystický hygrom) → později kožní řasy
- adolescence: infantilní habitus, sporé pubické ochlupení
- vrozené vady:
  - - dvoucípá aortální chlopeč, koarktace aorty
  - - podkovovitá ledvina
- autoimunní hypothyreóza
- mentální status obvykle normální



# Klinefelterův sy. (47, XXY)

- nejméně dva chromozomy X a jeden nebo více chromozomů Y (47, XXY) u mužů
- 1 : 1000
- rizikové faktory: vyšší věk matky, ozáření v anamnéze některého z rodičů
- nejčastější příčina mužského hypogonadismu
- atrofie varlat → snížená hladina testosteronu, sterilita
- vysoký vzrůst, eunuchoidní habitus
- snížený růst vousů a ochlupení
- gynekomastie
- lehká (někdy neprokázaná) mentální retardace
- vyšší riziko vzniku ca prsu a SLE



# Superfemale sy. (47,XXX)

- triple X, trizomie chromozomu X
- nemá výrazný klinický obraz
- některé ženy jsou vyšetřovány kvůli infertilitě
- mohou se vyskytnout menší problémy psychosociálního rázu

# Supermale sy. (47,XYY)

- je způsoben přítomností dvou a více chromozomů Y
- dříve se tento syndrom označoval jako „Supermale“ – tento termín se dnes již nepoužívá
- syndrom má minimum klinických příznaků
- muži mohou mít vyšší postavu a mírné psychosociální poruchy

# Balancované

- v buňkách je normální množství genetického materiálu
- nedošlo ke ztrátě ani k přebývání části chromozomální výbavy
- nositelé obvykle nemají žádné fenotypové projevy, kromě vzácných situací, kdy se chromozomálním zlomem poškodí nějaký významný funkční gen
- závažné je riziko pro jejich potomstvo – může docházet ke tvorbě gamet s nebalancovanou chromozomální výbavou
- Reciproké translokace jsou vzájemné, reciproké výměny segmentů mezi dvěma nehomologními chromozomy, počet chromozomů zůstává stejný
- Např.: translokace t(9;22) u myeloidní leukémie – Filadelfský chromozom, translokace t(8;14) u Burkittova lymfomu
- inverze, inzerce

# Nebalancované

- změna genomu ve smyslu chybění nebo přebývání určité části genetického materiálu
- tento stav s sebou nese většinou závažné klinické důsledky
- delece, duplikace, ring chromozom, izochromozom
- **Izochromozom** je chromozom, který má duplikované jedno rameno, zatímco druhé je deletované. Vzniká chybným (příčným) štěpením centromery (namísto podélného) v druhém meiotickém dělení nebo v mitóze. Nejčastějším případem izochromozomu u živě narozených je izochromozom pro dlouhá ramena X chromozomu, přítomný u části pacientek s Turnerovým syndromem. Pacientka s takovýmto chromozomálním nálezem může být fertilní (je zachována kritická oblast genů na dlouhých ramenech X). Často se isochromosomy vyskytují v karyotypech nádorových buněk.

## Syndrom Cri du chat neboli syndrom kočičího křiku – či mňoukání

- je způsoben delecí na krátkém raménku chromozomu 5
- rozsah této delece může být různý, může jít až o delecí celého krátkého raménka, pak je ale rozsah postižení závažnější
- nejtypičtějším příznakem je charakteristický zvuk, způsobený anomálií hrtanu, který postižení jedinci vydávají a podle kterého dostal syndrom své jméno
- další příznaky zahrnují těžkou mentální retardaci, mikrocefalii, poruchy motoriky, růstovou retardaci, vrozené vady srdce aj.

## Wolfův-Hirschhornův syndrom

- je způsoben delecí krátkých ramen 4. chromozomu
- pacienti jsou retardováni, mají dymorfické rysy, rozštěpy rtu a patra, mikrocefalii, srdeční vady, hypospadii