

3. ÚLOHA DEDIČNOSTI V PATOGENÉZE CHORÔB

3.1. ÚVOD

VNÚTORNÉ PRÍČINY CHORÔB

Vonkajšie príčiny chorôb sú rozmanité - ich škála siaha od mechanickej energie až k parazitom. Napriek tomu v mnohých prípadoch rozbor účinkov vonkajších činiteľov nestačí na vysvetlenie patogenézy chorôb (tab. 3.1), z čoho logicky vyplýva, že choroby majú aj **vnútorné** príčiny.

Pri podrobnej analýze možných vnútorných príčin ochorení sa nakoniec vždy dostaneme k základnej informačnej sústave organizmu, ku genetickému kódu.

To, že deti sa podobajú na svojich rodičov, bolo zrejmé už veľmi dávno. Zákony genetiky boli v pozadí úspešnej domestikácie úžitkových zvierat a šľachtenia rastlín. Genetika ako veda sa však dostala do medicíny až koncom minulého storočia (tab. 3.2).

Tab. 3.1

Príklady chorôb a patologických procesov, ktoré nie je možné vysvetliť len účinkom vonkajších faktorov

Vysoký krvný tlak
Diabetes mellitus
Ischemická choroba srdca
Duševné choroby
Hemofília
Vrodené poruchy metabolizmu
Downova choroba
Endokrinné ochorenia
Zhubné nádory

Tab. 3.2

Milníky lekárskej genetiky

STAROVEK

Deti sa podobajú na svojich rodičov
Chov domácich zvierat, poľnohospodárstvo
Zákaz cirkumcízie u detí hemofilikov (Talmud)

DEDIČNOSŤ A CHOROBY

1750 Maupertius - polydaktýlia
1820 Nasse - hemofília
1865 Mendel - základné zákony genetiky
1876 Galton - metóda výskumu dvojčiat, polygénna dedičnosť
1905 Garrod - vrodené poruchy metabolizmu
1953 Watson a Crick - štruktúra DNA
1970 genetické inžinierstvo
1984 Mullis - polymerázová reťazová reakcia
1990 Human Genome Project

Informácia kódovaná v genóme je nevyhnutným predpokladom každého javu súvisiaceho so životom (reprodukcia, vývoj, výmena látok, adaptácia, regulácia, obranné mechanizmy). Materiálny podklad a spôsob kódovania genetickej informácie je známy. V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v objasnení detailov funkcie genetického kódu (mechanizmus a regulácia transkripcie, translácie, kontrolné a opravné systémy, regulačné systémy, úloha nekódujúcich oblastí DNK). Rozšírenie a upresnenie poznatkov molekulovej biológie viedlo k určitej, na prvý pohľad paradoxnej zmene chápania úlohy genetickej informácie v komplexných biologických a fyziologických pochodoch. Obdobie po objavení dvojitej špirály bolo charakterizované dominanciou **ústrednej dogmy molekulovej biológie**¹. Dnes vieme, že nosič genetického kódu, (**deoxyribonukleová kyselina**) vytrhnutý zo svojho prostredia je len zložitá, ale neživá **makromolekula**. Svoju funkciu je schopný plniť len vo svojom **biologickom** prostredí cestou mimoriadne komplexných interakcií, ktoré nakoniec určujú výsledok - **fenotyp**.

Ľudský genóm obsahuje asi 100 000 génov, ktoré kódujú primárnu štruktúru rovnakého počtu polypeptidových reťazcov bielkovín. Tieto účinkujú v organizme ako enzýmy, receptory, regulačné látky, signálové a transportné systémy, štruktúrne bielkoviny. Napriek množstvu a rozmanitosti bielkovín zaberajú štruktúrne gény veľmi málo miesta v genóme vyšších organizmov, v ktorom viac ako 95 % je **nekódujúca sekvencia**. Presná funkcia nekódujúcich oblastí nie je ešte presne známa, ale je isté, že nejde o nadbytočný balast, ale o súčasť genómu s dôležitými regulačnými a integračnými úlohami.

Je zrejme, že rôzne chyby v tomto systéme môžu zapríčiniť chorobu, ale cesta vedúca od chyby v genetickom kóde po konkrétnu chorobu, je spravidla veľmi komplikovaná. Teoreticky by každá chyba v hociktorom štruktúrnom alebo regulačnom géne mohla viesť k chorobe, ale počet geneticky podmienených chorôb (napriek ich vysokému počtu) je oveľa nižší. Vysvetlenie je v niektorých prípadoch pomerne jednoduché, v iných oblastiach (napr. interakcia génov s prostredím) sa zatiaľ opierame o teórie a hypotézy:

- ♦ **Nie každá mutácia v štruktúrnom géne vedie k zmene aminokyseliny v bielkovine.** (Genetický kód je "degenerovaný" - tá istá aminokyselina je kódovaná rôznymi tripletmi.)
- ♦ **Kódujúce časti genómu tvoria len 2 - 5 % genómu.** Napriek tomu, že zmeny v nekódujúcich častiach genómu môžu mať za následok chorobu, tieto časti sú pravdepodobne menej citlivé na bodové mutácie ako štruktúrne gény.
- ♦ **Ten istý fenotyp (klinický syndróm) môže byť zapríčinený rôznymi chybami toho istého génu.** Ako príklad slúžia talasémie alebo cystická fibróza. (Viac objasnených mutácií - jedna choroba.)
- ♦ **Interakcia medzi genómom a prostredím je mimoriadne zložitá.** Genetické "pozadie" dnes predpokladáme u mnohých ochorení, ktoré nepatria do skupiny klasicky chápaných dedičných chorôb.
- ♦ **Nie každá variácia génov je patologická.** Viac ako 25 % dnes známych génov je **polymorfných**. Genetický polymorfizmus zodpovedá za rozdiely v telesnej postave, farbe vlasov, kože², za jednotlivé krvné skupiny a za typy v rámci HLA systému, zabezpečuje činnosť imúnneho systému, atď. Rekombinácia medzi alelami je mimoriadne dôležitým predpokladom fylogénny a prežívania druhov.
- ♦ **Veľké zmeny kódu a chyby na kritických miestach nie sú kompatibilné so životom.** Z oplodneného vajíčka sa nevyvinie plod, a preto také chyby nezapríčiňujú choroby.

V roku 1995 bol počet identifikovaných ochorení podmienených poruchou v jedinom géne vyšší ako 4000. Za posledných desať rokov to znamená nárast na dvojnásobok. Vďaka novým metódam analýzy génov je možné očakávať ďalšie zrýchlenie pokroku v tejto oblasti. Cieľ projektu HUGO (Human Genome Project) zmapovať celý ľudský genóm do roku 2005 je úplne reálny.

¹ Podľa ústrednej dogmy molekulovej biológie je prenos informácie jednosmerný (DNK -> RNK -> BIELKOVINA) a v genetickom kóde je zapísaná kompletná informácia o funkcii živej sústavy.

² Celé ľudstvo patrí k jednému druhu (Homo sapiens). Medziľudské rasové a typové diferencie sú minimálne, a týkajú sa hlavne vonkajších znakov (farba kože a vlasov, rysy tváre, výška tela a pod.). Interindividuálna variabilita génov je u ľudí oveľa väčšia ako medziskupinová. Názory hlásajúce genetickú nadradenosť určitých skupín ľudí nad inými sú nevedecké.

ROZDELENIE CHORÔB ZAPRÍČINENÝCH GENETICKÝMI PORUCHAMI

Choroby, ktoré majú genetický základ, je možné rozdeliť do troch základných skupín:

1. Chyby v jednotlivých génoch, ktoré majú za následok choroby s mendelovským typom dedičnosti

2. Genetické variácie, ktoré nevedú priamo k chorobám, ale zvyšujú pravdepodobnosť ich manifestácie za určitých okolností

3. Chromozómové poruchy

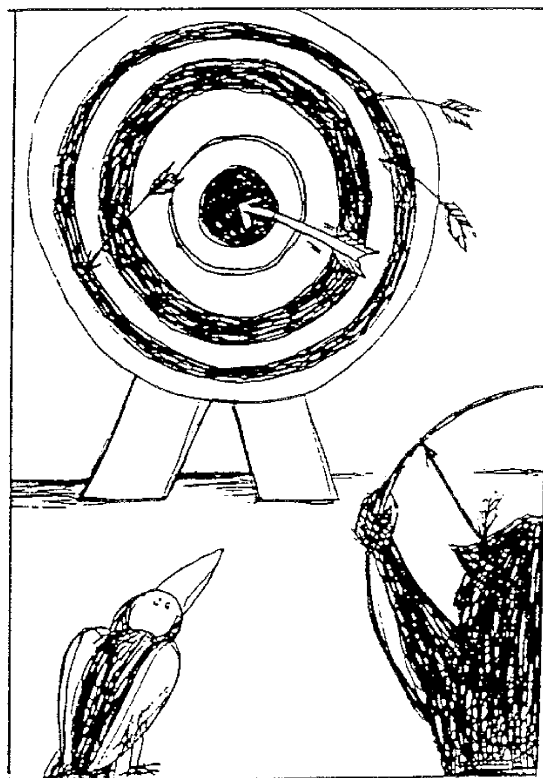
Hranice medzi týmito skupinami nie sú ostré. Vysoká hladina cholesterolu môže byť následkom jedinej chyby v géne pre LDL-receptor (1. skupina genetických porúch), alebo môže vzniknúť kombináciou účinku rôznych génov bielkovín (enzýmov, apolipoprotínov) lipidového metabolizmu a nezdravej životosprávy (2. skupina - obr.3.1).

Gény nie sú schopné plniť svoju úlohu ani v prípade chromozómových aberácií, ktoré - na rozdiel od prvých dvoch typov porúch - sú viditeľné aj morfológicky, v elektrónmikroskopickom obraze.

Tieto základné skupiny geneticky podmienených ochorení boli v posledných rokoch doplnené ďalšími dvoma:

4. Choroby zapríčinené chybami v nekódujúcich oblastiach génomu. Ich zoznam je zatiaľ krátky, ale v budúcnosti sa bude rýchlo rozširovať (tab. 3.3).

5. Bunkové jadro nie je jediné miesto výskytu DNK. Mitochondrie obsahujú gény kódujúce niektoré enzýmy terminálnej oxidácie. Vlastnosti týchto génov sa líšia od jadrových génov a typ dedičnosti **chorôb zapríčinených poruchami mitochondriálnych génov** nesleduje Mendelove zákony.



Obr. 3.1. Jediná chyba v kritickom géne (šíp v strede terča) má ten istý efekt pre fenotyp ako viac chýb v iných génoch a účinok vonkajších činiteľov (šípy na okraji terča).

Tab. 3.3
Nekódujúce oblasti genómu a choroby

ZÁKLADNÉ AXIÓMY

- * 97 % genómu nekóduje bielkoviny
- * chromozómy sú komplexné informačné organely
- * k jednému štruktúrnemu génu patrí aspoň 5 regulačných génov
- * súčasťou genómu sú zložité kontrolné a reparačné mechanizmy

ZOZNAM NAJDŔLEŽITEJŠÍCH NEKÓDUJÚCICH SEKVENCIÍ A ICH MOŽNÝ VÝZNAM PRE ZDRAVIE A CHOROBU

- * intróny - nekódujúce oblasti vo vnútri génov
úloha pri expresii génov a pri činnosti ribozómov ?
 - * satelity - krátke sekvencie opakované 100 - 1000 krát
úloha v stabilite štruktúry chromozómov a pri spojení homológnych chromozómov počas meiózy
 - * mini- a mikrosatelity
súvislosť s maligným bujením ?
 - * SINE, LINE = short (long) intervening sequences
 sekvencie o dĺžke 300 resp 7000 párov báz
ak sú na nesprávnom mieste, môžu viesť k chorobe
 - * 3'UTR = untranslated region
 kontroluje degradáciu mRNA
porucha 3'utr - myotonická dystrofia ?
-

VRODENÉ A DEDIČNÉ CHOROBY

Dedičné choroby nie sú vždy vrodené a opačne (tab. 3.4). Väčšina, ale nie všetky monogénové dedičné choroby, sa manifestuje hneď alebo skoro po narodení. Tieto sú dedičné a súčasne vrodené. Niektoré dedičné choroby sa manifestujú neskôr, hoci chybný gén je prítomný od narodenia (napr. Huntingtonova choroba a polycystické obličky). Choroba je dedičná, ale nie je kongenitálna. Chromozómové aberácie, ktoré sa manifestujú u novorodencov, môžu mať pôvod v poškodení alebo chybnom rozdelení chromozómov počas meiózy gamét alebo počas prvých delení oplodneného vajíčka. Sú to vrodené poruchy a chyby v genetickom materiáli, ale nie sú dedičné v zmysle zákonov genetiky. (Niektoré chromozómové poruchy môžu byť aj dedičné.)

Ďalšia skupina kongenitálnych patologických stavov nemá nič spoločné s dedičnosťou a genetickým materiálom. Vonkajšie faktory (tab. 3.5) môžu nepriaznivo ovplyvniť vývoj plodu počas vnútramaternicového života a viesť k ťažkým vrodeným poruchám a malformáciám, ktoré sú vrodené, ale nie sú dedičné. Genetický kód v prípade týchto malformácií je neporušený, ale činitele vonkajšieho prostredia narušia jeho bezchybnú realizáciu.

Tab. 3.4
Vrodené a dedičné choroby

PRÍKLAD	PODSTATA	MANIFESTÁCIA
Fenylketonúria	monogénová dedičnosť	hneď po narodení
Huntingtonova chorea	monogénová dedičnosť	v strednom veku
Downov sy.	nondisjunkcia chromozómov	hneď po narodení
Rozštep miechového kanála	vonkajšie činitele	hneď po narodení

Tab. 3.5
Kongenitálne malformácie zapríčinené vonkajšími činiteľmi

FYZIKÁLNE ČINITELE	
Úrazy počas ťarchavosti	
Ionizujúce žiarenie	
CHEMICKÉ ČINITELE	
Alkohol	
Fajčenie	
Lieky (thalidomid - malformácie končatín)	
BIOLOGICKÉ ČINITELE	
Virózy (rubeola - malformácie srdca)	
Diabetická hyperglykémia - malformácie plodu	
- diabetická fetopatia	

3.2. MONOGÉNOVÉ OCHORENIA

Choroby zapríčinené mutáciou génov môžu byť rozdelené podľa typu dedičnosti a chromozómov, na ktorom sa daný gén nachádza, na:

- ♦ **Autozómové dominantné choroby a znaky**
- ♦ **Autozómové recesívne choroby a znaky**
- ♦ **Choroby a znaky viazané na X chromozóm**

Dominantné vlastnosti sú vyjadrené u každého nositeľa znaku, t.j. aj u heterozygotov. Recesívne znaky sa manifestujú len u homozygotov, ale tieto pojmy nie sú absolútne a závisia aj od úrovne analýzy. Kosáčiková anémia vedie k ťažkým klinickým príznakom len u homozygotov (recesívna dedičnosť), ale prítomnosť hemoglobínu S je možné dokázať aj v červených krvinkách heterozygotov. Z biochemického aspektu je prítomnosť Hb S kodominantne dedený znak.

Počet známych monogénových ochorení je veľmi vysoký, ale tieto choroby sú pomerne zriedkavé (tab. 3.6). V niektorých prípadoch porucha génu nie je dedičná, ale ide o novú mutáciu.

Tab. 3.6
Monogénové ochorenia, výskyt a niekoľko príkladov

CELKOVÝ POČET 10/1000 živo narodených detí

Z TOHO

7 dominantných

Familiárna hypercholesterolémia	1/	500
Polycystické obličky	1/	1250
Marfanov sy. (kolagén)	1/	20000

2.5 recesívnych

Kosáčiková anémia (Hb S)	1/	625	(Černosi USA)
Cystická fibróza	1/	2000	(Kaukazská rasa)
Tay-Sachova ch. (lipidový met.)	1/	3000	(Semitská rasa)
Fenylketonúria	1/	25000	

0.4 viazané na X chromozóm¹

Hemofília	1/	10000
m. Duchenne (svalová dystrofia)	1/	7000
deficit G6PD (hemolytická anémia) ²		

PRAVDEPODOBNOŠŤ NOVÝCH MUTÁCIÍ 1/100 000

¹ ak nerátame daltonizmus, (porucha farbocitu, ktorý postihuje 8 % bielych mužov) a deficit G6PD

² Najčastejšia genetická varianta (G6PD A⁺), ktorá má len mierne príznaky (hemolýza po oxidačných činidlách), sa nachádza u 10 % amerických černochoch

AUTOZOMÁLNE DOMINANTNÉ ZNAKY

Podľa Mendelových zákonov genetiky:

- ♦ **Jeden z rodičov potihnutého jedinca je manifestným nositeľom choroby alebo znaku**
- ♦ **Znak sa manifestuje u polovice potomkov**¹
- ♦ **Muži a ženy sú postihnutí v rovnakom počte**¹

Intenzita príznakov a vek manifestácie vykazujú u väčšiny autozomálne dominantných porúch veľkú variabilitu, čo svedčí o zložitosti dráhy vedúcej od genotypu k fenotypu. Dominantne sa môžu dediť len znaky, ktoré nevedú k smrti postihnutého pred dosiahnutím reprodukčného veku. Len tak je možný prenos chybného génu na ďalšie generácie. Niekedy sa stane, že dominantný znak sa vyskytne v homozygotnej forme. Príkladom je **familiárna hypercholesterolémia**. Nosiči jedného chybného génu pre LDL-receptor majú zvýšené riziko aterosklerózy v strednom veku, homozygoti majú extrémne koncentrácie cholesterolu už v mladosti a následky aterosklerózy sa u nich manifestujú veľmi skoro.

AUTOZÓMOVÉ RECESÍVNE CHOROBY

Podľa zákonov genetiky:

- ♦ **Rodičia sú spravidla zdraví (nemajú klinicky zjavné príznaky)**
- ♦ **Z potomkov dvoch zdravých heterozygotov je každý štvrtý postihnutý chorobou a polovica sa stáva heterozygotným nositeľom znaku**¹
- ♦ **Muži a ženy sú postihnutí v rovnakom počte**¹

Manželstvo medzi príbuznými (konsanguinita) zvyšuje pravdepodobnosť výskytu týchto ochorení. Nesmieme zabudnúť, že každý človek má niekoľko (odhaduje sa na 3 - 8) chybných génov vo svojom genóme.

Mnohé z recesívne dedičných ochorení sú totožné s **vrodenými poruchami metabolizmu** (zapríčinenými enzýmovými deficitmi, ktoré boli predmetom patobiochémie), ale patria sem aj **hemoglobinopatie, deficít receptorov, abnormality krvných bielkovín a i.** Sú to spravidla zriedkavé, ale ťažké ochorenia. Ak postihnutí nie sú liečení, umierajú spravidla v mladom veku a neprenášajú chybný gén ďalej. Ten sa však dostane do ďalších generácií pomocou zdravých nosičov, heterozygotov na daný znak.

Prítomnosť abnormality v genóme je rozhodujúcim činiteľom manifestácie a výskytu týchto chorôb, ale aj faktory vonkajšieho prostredia majú na ne vplyv. Ako príklad je možné uviesť kosáčikovú anémiu. Heterozygoti na tento znak sú odolnejší proti malárii ako zdraví homozygoti. Tento vonkajší selekčný tlak viedol k tomu, že chybný gén (a s tým aj ochorenie) je častý v tých oblastiach sveta, kde malária bola, alebo je endemická.

DEDIČNOSŤ VIAZANÁ NA POHLAVNÉ CHROMOZÓMY

Najčastejšie sa stretávame s recesívnou dedičnosťou viazanou na X chromozóm:

- ♦ **Choroba sa manifestuje u mužov, lebo majú len jeden X chromozóm**
- ♦ **Postihnutý muž prenáša chybný gén svojim dcéram** (jeho synovia dostávajú od neho Y-chromozóm)
- ♦ **Heterozygotné ženy sú spravidla bez klinických príznakov, ale sú nosičmi chybného génu**
- ♦ **Nosičky odovzdávajú gén každému druhému synovi**

V niektorých prípadoch aj heterozygotné ženy majú mierne príznaky choroby. Súvisí to s tým, že v somatických bunkách žien je aktívny len jeden z X chromozómov, druhý je inaktívovaný náhodným výberom počas skorého intrauterinného života. V časti somatických buniek žien je aktívny jeden, v druhej druhý X chromozóm. Biochemický nález závisí od pomeru aktívnych normálnych a chybných X chromozómov. Klinicky sa to manifestuje zaujímavým spôsobom v prípade dedičnej poruchy potných žliaz - **anhidrotickej ektodermálnej dysplázie**. Určité oblasti kože postihnutých žien sú bez potných žliaz (vyvinuli sa z buniek s aktívnym X chromozómom s chybným genómom), kým iné sú normálne. Tento jav je možné považovať za zvláštnu formu **genetickej mozaiky**.

¹ Platí štatisticky, pri hodnotení väčšieho počtu probantov

Okrem pomerne častých porúch a chorôb tohoto typu (porucha farbocitu, hemofília A a B, deficit G6PD a i.) existujú aj dominantné znaky viazané na X chromozóm. V tomto prípade znak sa manifestuje aj u heterozygotných žien. Patrí sem dedičnosť jedného typu antigénov krvných skupín (X_g), pseudohypoparatyreóza a rachitída rezistentná na vitamín D.

Na Y chromozóme (holandrické gény) sú lokalizované gény, ktoré určujú mužské pohlavie a jeden z antigénov, ktorý sa zúčastní na rejekcii transplantovaných orgánov. Tieto gény sa prenášajú z otca na syna.

Nie každý fenotypický znak viazaný na pohlavie je kódovaný na pohlavných chromozómoch. Sklon k predčasnej plešivosti je autozomálne dominantný znak, ale jeho manifestácia závisí od produkcie testosterónu, a preto sa vyskytuje u mužov.

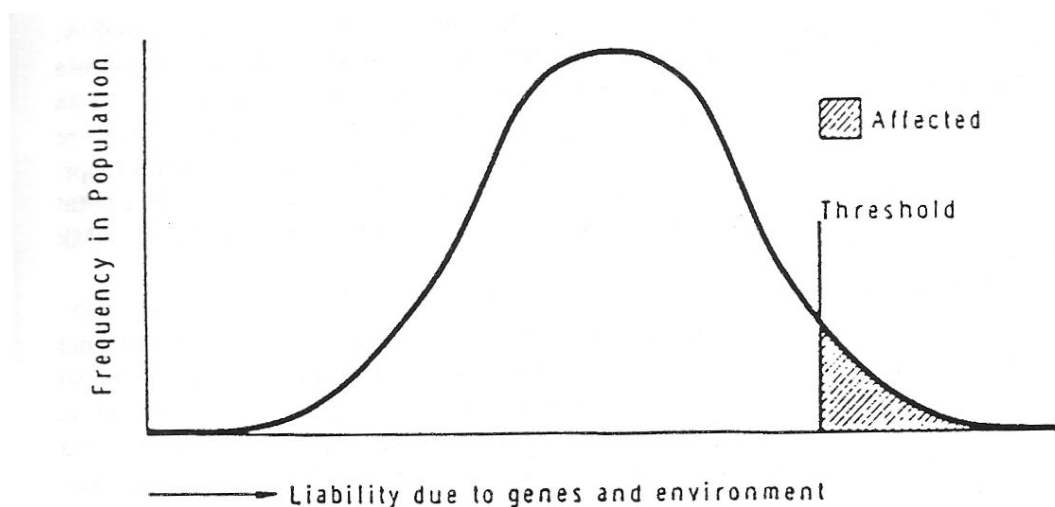
MITOCHONDRIÁLNA DEDIČNOSŤ

Ludské mitochondrie obsahujú vo svojom matrix niekoľko desiatok kópií kruhovej DNK, ktorý kóduje informáciu pre štruktúru 13 podjednotiek bielkovín terminálnej oxidácie, pre ribozomálnu a transferovú RNK. Ostatné enzýmy a bielkoviny terminálnej oxidácie sú kódované v jadre. Expresia mitochondriálnych a jadrových génov mitochondriálnych bielkovín je koordinovaná zatiaľ neobjasneným spôsobom. Organizácia mitochondriálnej DNK sa podobá na bakteriálnu DNK (neobsahuje intróny), čo je jedným z argumentov **endosymbiotickej teórie**. Podľa tohoto názoru vznikli tieto organely počas evolúcie z fagocytovaných prokaryotických buniek.

Frekvencia výskytu mutácií mitochondriálnych génov je oveľa vyššia ako u génov kódovaných v jadrových chromozómoch. Napriek tomu, že aj spermie obsahujú mitochondrie, prenos týchto génov sa uskutočňuje výlučne cez matku. Chyby mitochondriálnych génov sú príčinou niektorých dedičných myopatií (napr. Kearns-Sayreho syndróm, MERRF [myoclonic epilepsy with red ragged fibers] a MELAS [mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes]), ktoré sú spravidla spojené s inými abnormalitami, ako je napr. diabetes, hluchota a i. Podľa hypotézy Oxphos (Wallace 1989) je postupná akumulácia chýb v mitochondriálnych génoch, ktoré nemajú reparačné a kontrolné mechanizmy, príčinou starnutia a niektorých chorôb spojených so starobou.

3.3. POLYGÉNOVÁ DEDIČNOSŤ

Väčšina znakov fenotypu (napr. telesná výška) je determinovaná spoluprácou produktov mnohých génov a interakcie génov s vonkajším prostredím. Kvantitatívne hodnotenie týchto znakov vo veľkej populačnej vzorke dáva rozloženie normálne alebo blízke normálnemu rozloženiu (obr. 3.2).



Obr. 3.2. Rozloženie hodnôt znaku určovaného mnohými génmi a faktormi vonkajšieho prostredia

V skutočnosti tvoria monogénové choroby a choroby zapríčinené vonkajšími činiteľmi dva hraničné príklady širokej škály. Najčastejšie chronické choroby sa nachádzajú niekde v strede tejto škály. V ich patogenéze sa uplatňuje vplyv mnohých génov, ktoré tvoria akýsi terén na uplatnenie účinku vonkajších činiteľov. (tab. 3.7).

Tab. 3.7

Príklady chorôb, ktoré vznikajú kombináciou porúch génov a faktorov vonkajšieho prostredia

CHOROBA	GENETICKÝ FAKTOR	FAKTORY PROSTREDIA
Ischemická choroba srdca	Chybný gén pre LDL receptor Iné gény lipidového metabolizmu, funkcie endotelu, trombocytov	Vysoký príjem tukov Deficit antioxidantov Sedavý spôsob života diabetes, hypertenzia
Obezita NIDDM*	Regulácia sekrécie inzulínu Inzulínový receptor Gén pre leptín Regulácia neurotransmiterov	Vysoký energetický príjem Sedavý spôsob života Psychologické činitele
IDDM* Hypertenzia	Gény HLA systému Gény membránových transport- ných systémov pre ióny Renín-angiotenzínový systém	Vírusy Príjem soli Alkohol
Rakovina pľúc Rakovina prsníka Alergia	Neobjasnený BRCA1 gén na chr. 17 Gén pre IgE receptor (chr. 11) Gény cytokínov, ktoré kontrolujú tvorbu IgE (chr. 5)	Fajčenie Hormonálna nerovnováha Alergény

* IDDM = inzulínindependentný diabetes mellitus

* NIDDM = diabetes mellitus nezávislý od (exogenného) inzulínu
(non-insulin dependent diabetes mellitus)

Spôsob dedičnosti týchto ochorení nesleduje Mendelove zákony genetiky. Pomer príspevku genetických a vonkajších činiteľov môže byť rôzny aj v rámci toho istého ochorenia. Ateroskleróza a infarkt myokardu môžu byť následkom jedného chybného génu (pre LDL receptor) alebo mnohých génov pozadia (gény enzýmov a iných bielkovín, ktoré sú zapojené do metabolizmu cholesterolu a lipoproteínov) a nezdravej životosprávy.

V poslednom čase sa veľa diskutuje o dedičnosti inteligencie a určitých psychosociálnych znakov. Hovorí sa o génoch, ktoré zapríčiňujú homosexualitu, alkoholizmus, drogovú závislosť, agresivitu a dokonca aj manželskú neveru (tab. 3.8). Je isté, že určité syndrómy, pri ktorých je porušená vyššia nervová činnosť, (napr. dyslexia, Tourettov syndróm) majú genetický podklad a je známe, že niektoré monogénové dedičné ochorenia a chromozómové aberácie sú spojené s mentálnou retardáciou (napr. fenylketonúria, Downov syndróm). Aj to považujeme za samozrejmé, že prejavy správania zvierat (rôzne inštinkty, spôsob lovu, párenie a i.) sú pod prísnu genetickú kontrolou. Bránime sa však podobnému výkladu správania u ľudí.

V skutočnosti výsledky výskumu netvrdia, že gény sú **priamo** zodpovedné za abnormálne formy správania alebo za stupeň inteligencie. Rozvoj intelektu a formy ľudského správania sú do značnej miery dané vývojom a funkciou nervového systému a metabolizmom neurotransmiterov a tieto sú pod genetickou kontrolou. Z toho vyplýva, že inteligencia a správanie aj u človeka majú silné genetické pozadie. Napriek tomu práve ojedinele vysoko vyvinutý nervový systém človeka vytvára (u zvierat nemysliteľné) možnosti na uplatnenie vonkajších psychosociálnych a kultúrnych vplyvov (rodina, edukácia) a slobodnej vôle. Konečný výsledok je u človeka napriek silným vplyvom génov usmerný pozitívnym (alebo negatívnym) smerom. To znamená, že gény u ľudí nemôžu byť výhovorkou pre zlo.

Tab. 3.8
Gény, správanie a inteligencia

PSYCHOSOCIÁLNY ZNAK	GENETICKÉ POZADIE
Homosexualita (mužská)	Gén v oblasti Xq28
Alkoholizmus	Gén pre dopamínový receptor
Agresia*	Nízka produkcia serotonínu
Rýchlosť učenia sa (u potkanov)	Gén pre monoaminoxidázu
	Vysoká aktivita proteinkinázy C

*Podľa jednej vtípnej výskumníčky najistejším genetickým znakom pre agresivitu je prítomnosť Y chromozómu.

3.4. CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE

Chromozómové poruchy je možné deliť do dvoch skupín podľa toho, či je zmenený **počet** alebo **štruktúra** chromozómov. Prvá skupina je ďalej delená na dve podskupiny - zmeny v počte autozómov a pohlavných chromozómov.

Abnormality v počte chromozómov môžu vznikáť nondisjunkciou počas meiózy, t.j. z poruchy putovania dvoch homológnych chromozómov k opačným pólom bunky pri prvom alebo druhom redukčnom delení (obr. 3.3). Nondisjunkcia môže nastať aj počas prvých delení zygóty, čo má za následok **chromozómové mozaiky** - jedinec s dvoma rôznymi karyotypmi v somatických bunkách. Činitele, ktoré vedú k nondisjunkcii, nie sú úplne objasnené. Pri trizómii 21. chromozómu rastie incidencia výskytu s vekom matky.

ZMENY V POČTE POHLAVNÝCH CHROMOZÓMOV

Ak sa nondisjunkcia týka X chromozómov oocyty, vzniká po meióze jedna bunka s karyotypom **24,XX** a jedna s karyotypom **22,0**. Po oplodnení normálnym spermom (23,X alebo 23,Y) vznikajú tieto kombinácie:

47,XXY; 47,XXX; 45,Y; 45,X

Tri formy z týchto štyroch kombinácií sú zlučiteľné so životom a manifestujú sa ako definované syndrómy (tab. 3.9) Život bez X chromozómu nie je možný (**45,Y**). Nondisjunkcia sa vyskytuje aj počas meiózy spermii (spermie **24,XY** a **22,0**). Po oplodnení vajíčka týmito spermiami vznikajú zygóty **47,XXY** a **45,X**. Stručný opis jednotlivých abnormalít je v tab. 3.9 a 3.10.

Tab. 3.9
Frekvencia abnormalít počtu pohlavných chromozómov

PORUCHA	FREKVENCIA (na 1000 novorodencov)	KLINICKÝ SYNDRÓM
45,X	0.08	Turnerov sy.*
47,XXX	0.5	"superfemale"
47,XXY	1.0	Klinefelterov sy.*
47,XYY	0.8	"supermale"

* V oboch prípadoch len 80 % prípadov má typický karyotyp, ostatné sú mozaiky a iné poruchy gonozómov.

Tab. 3.10
Základné fenotypové charakteristiky porúch gonozómov

KLINICKÝ SYNDRÓM	POPIS
Turnerov sy.	Nízky rast (< 145 cm) Mierna mentálna retardácia Degenerácia ovárií, sterilita, amenorea Nevyvinuté sek. pohlavných znakov Často pterygium coli, abnormality srdca, obličiek a skeletu
Superfemale	Vývoj pohl. orgánov normálny alebo infantilný Znížená fertilita. Ak sú plodné, môžu byť poruchy gonozómov u potomkov. Mierna mentálna retardácia
Klinefelterov sy.	Eunuchoidná stavba tela Bez spermatogenézy Hypogonadizmus, infertilita Mentálna retardácia
Supermale	Nadpriemerná výška Normálna inteligencia, sklon k agresivite Normálna fertilita, na potomkov sa porucha neprenáša

ABNORMALITY V POČTE AUTOZÓMOV

Len málo z 22 možných autozomálnych **trizómií** je zlučiteľných so životom a len pri jednej z nich (Downov syndróm) dosahujú niektorí postihnutí stredný vek (tab. 3.11).

Downov syndróm. Trizómia 21. chromozómu bola objavená ako príčina Downovho syndrómu v roku 1959 Lejenuem a spolupracovníkmi. Výskyt v populácii je okolo 1.3 na tisíc živonarodených detí a zvyšuje sa so stúpajúcim vekom matky. Vo veku 36 rokov je incidencia abnormality 2.5 a vo veku 44 rokov 25 na tisíc pôrodov. Príčinou je asi vyššia pravdepodobnosť nondisjunkcie chromozómov vo vyššom veku v dôsledku kumulácie pôsobenia exogénnych faktorov.

Niektoré postihnuté deti majú iný karyotyp ako trizómia chromozómu 21. U nich je choroba zapríčinená **translokáciou** tretieho 21. chromozómu na 14. chromozóm. Patogenéza sa začína spravidla u matky¹, ktorá má jeden z dvoch chromozómov č. 21 translokovaný na 14.(zriedkavejšie na iný) chromozóm.

Tab. 3.11
Autozomálne trizómie kompatibilné so životom

TRIZÓMIA	NÁZOV	POZNÁMKA	DLŽKA ŽIVOTA	MENTÁLNA RETARDÁCIA
21	Downov sy		skrátená	IQ 25 - 50
18	Edwardsov sy.		týždne	ťažká
13	Patauov sy.		mesiace	ťažká
8	Warkanyho sy.	väčšinou mozaika	variabilná	nemusí byť ťažká
9p	Rethorého sy.		normálna	ťažká

¹ V 20 % sa translokácia prenáša z otca, ale môže k tomu dôjsť aj počas meiózy - vtedy je karyotyp rodičov normálny

Táto žena je klinicky zdravá, lebo napriek abnormálnemu karyotypu (45 chromozómov) má normálne množstvo genetického materiálu. Jej oocyty môžu byť dvojakého typu (obr. 3.4):

- ♦ **22,X -21** alebo
- ♦ **23,X s translokáciou druhého chromozómu 21 na chromozóm 14**

Oplodnenie normálnymi spermiami dáva vznik zygótam:

- ♦ **45,XX -21** alebo **45,XY -21**, monozómia 21. chromozómu, antimongolizmus.
- ♦ **46,XX** alebo **46,XY**, s translokáciou 21/14 a klinickými príznakmi Downovho syndrómu.

K fenotypovým prejavom Downovho syndrómu patrí mongoloidný tvar očí (časté je škúlenie), široký nos, rozštep podnebia, epikantus, brachycefalia, krátke prsty a iné malformácie končatín, hypogonadizmus, vrodené chyby srdca a ciev a nízka postava. IQ je spravidla pod 50.

Je zaujímavé, že aktivita superoxiddismutázy kódovanej na tomto chromozóme je u chorých o 50 % vyššia ako u zdravých, čo zodpovedá rozdielu v počte génov pre SOD (3 namiesto 2)

a svedčí o tom, že pri transkripcii je každý gén aktívny. Napriek zvýšenej aktivite tohoto kľúčového antioxidantného enzýmu je dĺžka života postihnutých skrátená.

Iné typy autozomálnej **aneuploidie** boli pozorované u spontánne potratených plodov - to znamená, že nie sú kompatibilné so životom. Na druhej strane **aneuploidia** a **polyploidia** v somatických bunkách (napr. v pečeni) nie sú zriedkavé, neovplyvňujú činnosť buniek a neprenášajú sa na ďalšie generácie.

ABNORMALITY ŠTRUKTÚRY CHROMOZÓMOV

Abnormality štruktúry chromozómov vznikajú zlomením a opätovným spojením chromozómov. Najčastejšie zmeny sú **translokácie**, **inverzie** a **delécie**. Štruktúrna reorganizácia genetického materiálu môže byť **vyrovnaná** alebo **nevyrovnaná** podľa množstva genetického materiálu v bunke.

Príkladom nevyrovnanej zmeny je delécia krátkeho ramienka chromozómu 5, ktorý vedie k syndrómu **cri du chat** (syndróm mačacieho kriku). Postihnuté deti sú fyzicky a mentálne retardované a kvôli poruche vývoja hrtana ich plač pripomína mňaukanie mačiek. Dožívajú sa dospelého veku, ale s ťažkou mentálnou retardáciou (IQ 35).

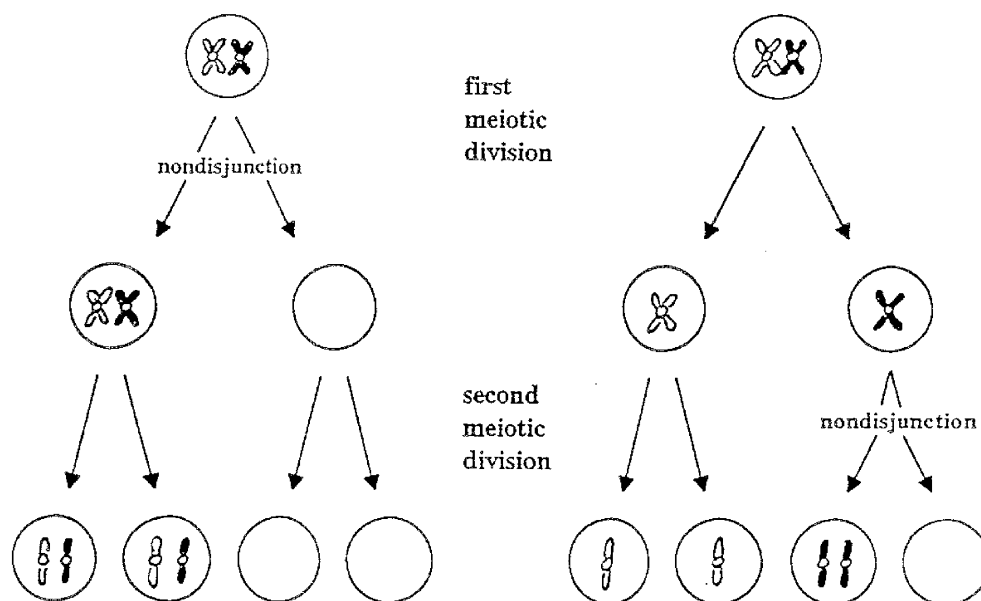
Niektoré chromozómové aberácie sú spojené s výskytom leukémie, lymfómov a solídnych maligných nádorov. Jeden z týchto príkladov je **philadelphský chromozóm**, čo je chromozóm 22 bez dlhého ramienka - častý nález pri chronickej myelodinej leukémii. Aj translokácie môžu viesť k vzniku maligných nádorov, pravdepodobne aktiváciou bunkových onkogénov, ktoré sa translokáciou vymania spod kontroly regulačných génov.

Syndróm fragilného X chromozómu (Martin Bell syndróm).

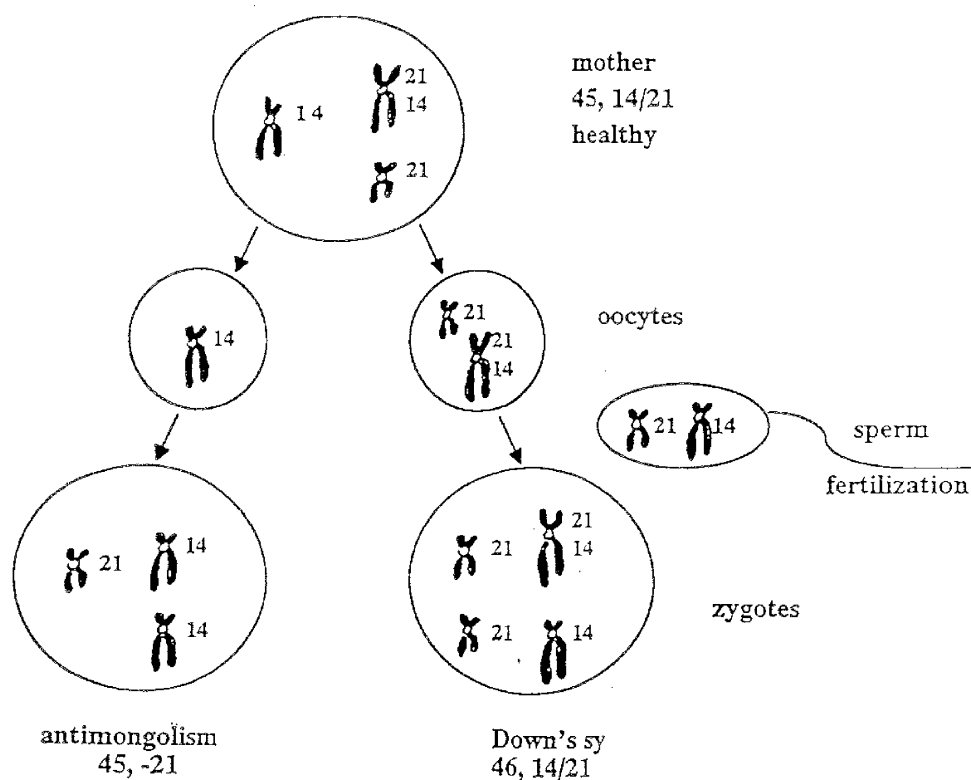
Táto zvláštna porucha bola objasnená v roku 1977. Je najčastejšou príčinou mentálnej retardácie u mužov. V elektrónmikroskopickom obraze vidieť, že špička dlhého ramena X chromozómu je spojená s ostatnou časťou chromozómu tenkým vláknom. Toto miesto je veľmi nestabilné a chromozóm sa môže rozlomiť. Postihnuté deti zaostávajú v mentálnom vývoji, majú akromegáliu a zväčšené testes (makrorchizmus). Dedičnosť tohoto syndrómu sa čiastočne riadi pravidlami pre dedičnosť viazanú na X chromozóm, ale 20 - 50% mužov s opísaným morfológickým nálezom je asymptomatických. Prenášajú defekt svojim dcéram (sú tiež bezpríznakové) a u ich detí sa rozmery poškodenej časti chromozómu zväčšujú. Biochemická analýza ukázala, že tieto fragilné miesta obsahujú viac metylových skupín pripojených na DNK ako DNK zdravých ľudí a asymptomatických nosičov znaku. V roku 1991 bola objavená genetická podstata syndrómu. Ide o počet opakovaní tripletu CGG na mieste FMR-1. Zdraví ľudia majú na tom mieste 10-50 kópii tripletu, bezpríznakový prenášači 50 - 200 a chorí až 2000. Počet kópií pri prenose cez matku na ďalšiu generáciu rastie (**anticipácia**).

Fragilita chromozómov sa vyskytuje aj pri Fanconiho anémii a Bloomovom syndróme. Je zapríčinená pravdepodobne poruchami reparačných systémov genetického kódu.

Zlomené chromozómy (1 - 2%) vidieť aj v karyotype zdravých ľudí. Ich počet je vyšší u osôb vystavených škodlivým účinkom prostredia (radiácie, jedovaté látky a i.)



Obr. 3.3. Dve možnosti nondisjunkcie v oocytoch.



Obr. 3.4. Patogenéza vzniku Downovho syndrómu pri translokácii chromozómu 21 u matky.