

# DEDIČNOSŤ A DEDIČNÉ OCHORENIA

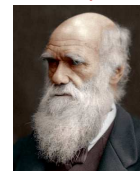
MVDR. EVA LOVÁSOVÁ, PHD.

eva.lovasova@upjs.sk

ÚSTAV PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE LF UPJŠ  
2021/2022

## Z histórie objavov v oblasti genetiky

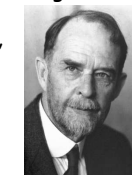
- Prvé teórie dedičnosti - už v staroveku - Aristoteles, Hypokrates, Epikuros
- 1859 - **Charles Darwin** - „O pôvode druhov“
- 1866 - **Johann Gregor Mendel** - publikoval svoje experimenty s krížením hrachu - nevyvolali takmer žiadny ohlas
- Znovuobjavenie a pochopenie významnosti Mendelovej práce až na prelome 19. a 20. storočia - holandský botanik Hugo Marie de Vries, rakúsky agronóm Erich Tschermak von Seysenegg a nemecký botanik Carl Correns.
- V prvej polovici 20.storočia
  - anglický profesor **William Bateson** - genetika, heterozygot a homozygot,
  - dán **Wilhelm Johannsen** - pojmy gén, genotyp a fenotyp,
  - američan **Thomas Morgan** - chromozómy
  - britský lekár **sir Archibald Edward Garrod** - "vrodené metabolické poruchy"



Charles Darwin



Johann Gregor Mendel



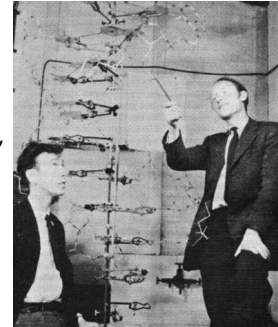
Thomas Morgan

## Z histórie objavov v oblasti genetiky

- 1944 - Oswald Avery, Colin MacLeod a Maclyn McCarty - nositeľom genetickej informácie je DNA
- 1953 - americký biológ **James Watson** a britský fyzik **Francis Crick** - štrukturálny model DNA. K tomuto objavu prislepeli aj röntgenove štúdie DNA Maurica Wilkinsa, a Rosalindy Franklinovej - v r. 1962 Watson, Crick a Wilkins získali Nobelovu cenu.
- Francis Crick - „Centrálne dogma“, genetický kód,
- Druhá polovica 20. storočia - genetické inžinierstvo
- Od roku 1990 - **Human Genome Project** - pod vedením Jamesa Watsona
- 2003 - prvá oficiálna informácia o kompletnom zmapovaní ľudského genómu
- Dodnes - „vyplňame medzier“



Rosalind Franklin



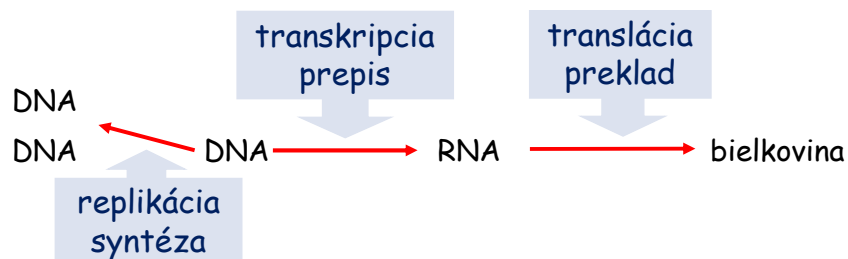
James Watson a Francis Crick  
Cambridge 1953  
„Objavili sme tajomstvo života“

### Genetický kód

- genetická informácia je v štruktúre DNA zapísaná vo forme genetického kódu
- genetický kód je tripletový
- 1 triplet (1 kodón) znamená zaradenie jednej aminokyseliny do bielkovinového reťazca

### Ústredná dogma molekulevej biológie (F. Crick 1958)

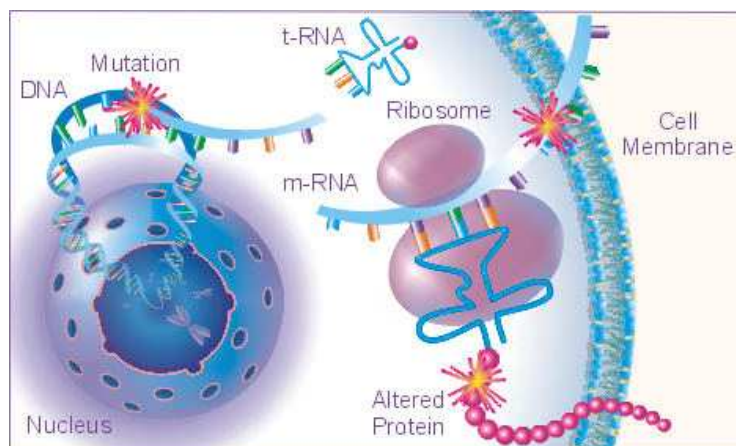
hovorí o realizácii genetickej informácie v bunke



## Degenerácia genetického kódu

<p><b>6</b></p> <p>CGA CGC CGG CGT AGA AGG</p> <p>Arg</p> <p>CTA CTC CTG CTT TTA TTG</p> <p>Leu</p> <p>TCA TCC TCG TCT AGC AGT</p> <p>Ser</p>	<p><b>4</b></p> <p>ACA ACC ACG ACT</p> <p>Thr</p> <p>CCA CCC CCG CCT</p> <p>Pro</p> <p>GCA GCC GCG GCT</p> <p>Ala</p> <p>GGA GGC GGG GGT</p> <p>Gly</p> <p>GTA GTC GTG GTT</p> <p>Val</p>	<p><b>3</b></p> <p>ATA ATC ATT</p> <p>Ile</p>	<p><b>2</b></p> <p>AAA AAG</p> <p>Lyz</p> <p>AAC AAT</p> <p>Asn</p> <p>CAA CAG</p> <p>Gln</p> <p>CAC CAT</p> <p>His</p> <p>GAA GAG</p> <p>Glu</p> <p>GAC GAT</p> <p>Asp</p> <p>TAC TAT</p> <p>Tyr</p> <p>TGC TGT</p> <p>Cys</p> <p>TTC TTT</p> <p>Phe</p>	<p><b>1</b></p> <p>ATG</p> <p>Met</p> <p>TAA TAG TGA</p> <p>Stop</p> <p>TGG</p> <p>Trp</p>
---	---	---	---	--

# MUTÁCIE



## Mutácie - definícia

Zmeny v štruktúre DNA, zmeny v poradí nukleotidov.

## Mutácie - klasifikácia

- **Etiológia**
  - **spontánne** - chyby pri replikácii, oprave DNA...
  - **indukované** - mutagény (fyzikálne, chemické, biologické)
- **Lokalizácia**
  - **gametické** - dedia sa z rodičov na deti
  - **somatické** - nededia sa z generácie a generáciu, pri delení prechádzajú z materskej bunky do dcérskych
- **Rozsah**
  - **génové** mutácie (bodové mutácie)
  - **chromozómové** (štrukturálne aberácie chromozómov)
  - **genómové** (numerické odchýlky chromozómov)

- **Vplyv na funkčnosť génu**
  - **Loss-of-function** - inaktivácia - zníženie alebo strata funkcie
  - **Gain-of-function** - aktivácia - zvýšenie aktivity, alebo strata regulácie
- **Vplyv na zdravotný stav**
  - **Mutácie s neutrálnym vplyvom na zdravotný stav** - ani negatívny ani pozitívny vplyv na zdravotný stav a funkciu organizmu
    - mutácie, ktoré sa vo fenotype vôbec neprejavajú,
    - zmeny v štruktúre DNA, ktoré vedú k zvýšeniu variability fenotypového prejavu daného znaku v populácii - genetický polymorfizmus
  - **Mutácie s negatívnym vplyvom na zdravotný stav** - spôsobujú ochorenie alebo smrť organizmu
  - **Mutácie s pozitívnym vplyvom na zdravotný stav** - z určitého hľadiska zvyšujú svojho nositeľa
    - prenášači mutácie spôsobujúcej kosáčikovú anémiu (heterozygoti) sú rezistentní voči malárii
    - špecifická mutácia v géne CCR5 (C-C chemokine receptor type 5) vedie k rezistencii voči infekcii HIV vírusom
    - perzistencia laktázovej aktivity

## Bodové mutácie

Klasifikácia podľa vplyvu na poradie nukleotidov

Substitúcie - záměny báz				Zmeny v počte báz			
<b>tranzícia</b>		<b>transverzia</b>		<b>delécia</b>		<b>inzercia</b>	
Thr ACA	Val GTA	Ile ATT	Gly GGA	Thr Val His ACA <b>G</b> TACAC	Ile Gly ATTGGA	Ile Arg ? Ile Arg ?	Ile Gly ATT <b>G</b> GGA
<b>G</b> CA	<b>G</b> CA	<b>A</b> TA	<b>T</b> GA	Thr Tyr ? ACATA <b>C</b> AC			
Ala	Ala	Ile	Stop				

## Bodové mutácie

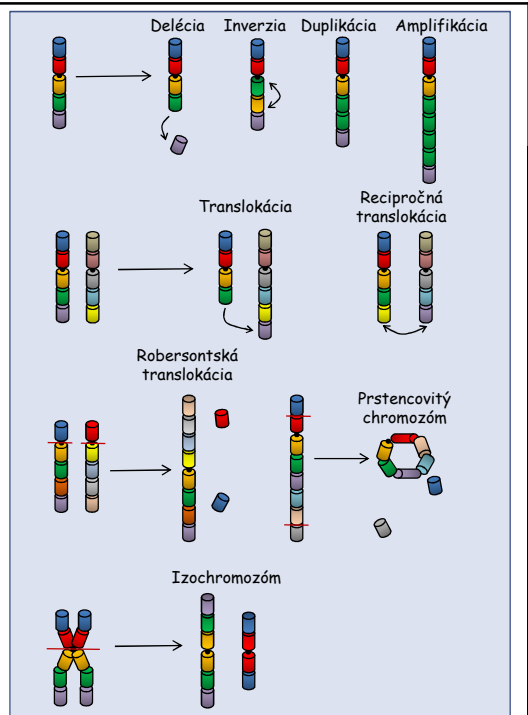
Klasifikácia podľa vplyvu na poradie aminokyselín

<p><b>silent</b> - nemá mutácia - neprejaví sa vo fenotype</p> <p><b>same sense</b> - synonymická mutácia (mutácia nemeniaca zmysel)</p>	<p>Ile ATT ATA Ile</p>
<p><b>missense</b> - nesynonymická mutácia (mutácia meniaci zmysel)</p>	<p>Glu GAG GTG Val</p>
<p><b>nonsense</b> - nezmyselná mutácia</p>	<p>Gly GGA TGA Stop</p>
<p><b>frame shift</b> - posunová mutácia</p>	<p>Thr Val His ACA<b>G</b>TACAC Thr Tyr ? ACATA<b>C</b>AC</p>

## Chromozómové mutácie

### Štrukturálne aberácie chromozómov

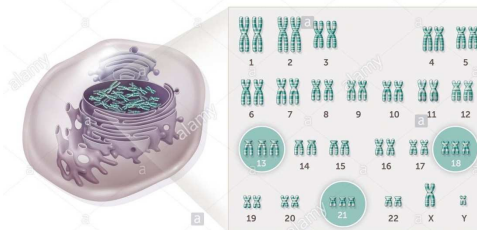
- zlom chromozómu



## Genómové mutácie

### Numerické odchýlky chromozómov

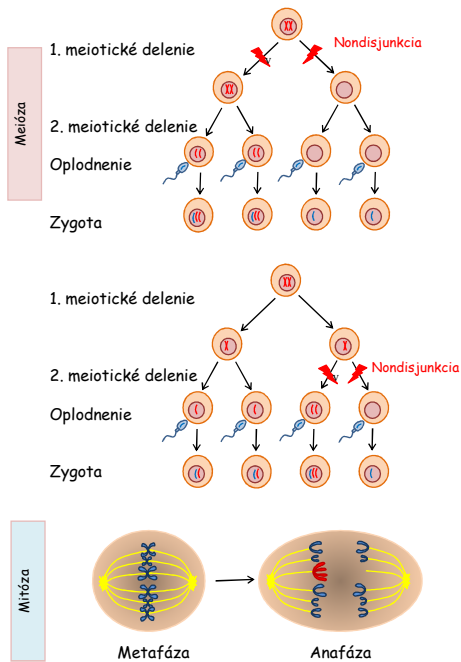
- **Polyplóidia** - počet celých sád chromozómov v bunke je vyšší ako dve
  - **Triploídia** - tri sady chromozómov - 69 chromozómov
  - **Tetraploídia** - štyri sady chromozómov - 92 chromozómov
- **Aneuploídia** - počet chromozómov nie je celým násobkom haploidného počtu
  - **Trizómia** - v karyotype somatickej bunky sú tri homologické chromozómy, spolu je v bunke 47 chromozómov.
  - **Monozómia** - z niektorého páru chromozómov jeden chýba, spolu je v bunke 45 chromozómov.



## Genómové mutácie

### Príčina

- **Nondisjunkcia** (nesprávne oddelenie) homologických chromozómov alebo sesterských chromatíd počas bunkového delenia.
- Počas prvého, druhého alebo oboch meiotických delení v gamétach rodiča
- Počas mitotického delenia zygoty - mozaika
- Významný rizikový faktor - vyšší vek matky v čase oplodnenia - rozdiely v gametogenéze.



genetický patologický stav - patologický stav spôsobený mutáciou

hereditárne ochorenie - dedičné ochorenie

kongenitálne ochorenie - vrodené ochorenie

familiárne ochorenie - ochorenie so zvýšeným výskytom v rodine

## GENETICKÉ PATOLOGICKÉ STAVY

- monogénové ochorenia
- chromozómové ochorenia
- polygénové ochorenia

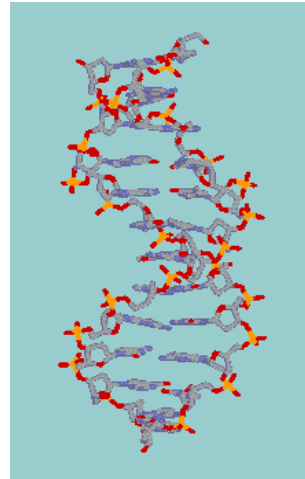


- genetické poruchy somatických buniek (nádory)
- mitochondriálne genetické ochorenia
- dynamické mutácie
- mutácie nekódujúcich oblastí



- poruchy epigenetickej regulácie expresie génov

# MONOGÉNOVÉ CHOROBY



0,6 - 0,8 % populácie  
príčina - zdedená bodová mutácia  
dedičnosť klasického mendelského typu

## Klasifikácia

- viazané na autozóm
- viazané na X chromozóm
- dominantné
- recesívne

**AD, AR, XD, XR**

autozómovo dominantné  
autozómovo recesívne  
X dominanté  
X recesívne



## TYPU POSTIHNUTÉHO PROTEÍNU

Funkcia proteínu	Príklady ochorení (proteín)	Dedičnosť
Enzým	Fenylketonúria (phenylalanínhydroxyláza)	AR
	Galaktozémia (galaktóza-1-P-uridylyltransferáza)	AR
	Akútna intermitentná porfýria (porfobilinogéndeamináza)	AD
Transporter	Cystická fibróza (Cl <sup>-</sup> kanál)	AR
	Talazémia (hemoglobín)	AR
	Kosáčikovitá anémia (Hb)	AR
Štrukturálny proteín	Osteogenesis imperfecta (kolagén I)	AR, AD
	Duchennova dystrofia (dystrofín)	XR
Plazmatický proteín	Primárne imunodeficiencie (komplement)	AR, AD
	Hemofília A (koagulačný faktor VIII)	XR
Bunková signalizácia	Nádory (transcripčné faktory, signálne molekuly, receptory...)	AD
Rast a diferenciacia	Retinoblastóm (produkt Rb-génu)	AR
	Rakonina prsníka (produkt BRCA-génu)	AR

## Autozómovo dominantné ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- autozóm

### klinická manifestácia

- stačí prítomnosť patologickej alely na jednom lokuse (postihnutý je homozygot aj heterozygot)
- homozygot môže mať závažnejšie klinické príznaky

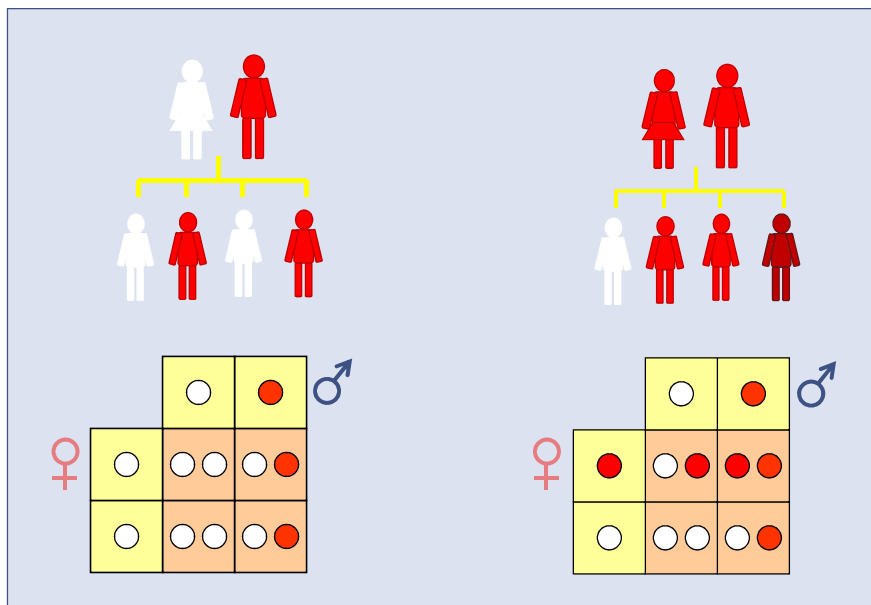
### riziko postihnutia detí

- 1 rodič heterozygot - 50% pravdepodobnosť postihnutia dieťaťa (heterozygoti)
- obaja rodičia heterozygoti - 75% pravdepodobnosť postihnutia (25% homozygot, 50% heterozygot)

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

## Autozómovo dominantné ochorenia



## Autozómovo dominantné ochorenia

### Charakteristické znaky

- **časté neomutácie** - nová spontánna mutácia (rodičia ani súrodenci nie sú postihnutí)
- **variabilná expresivita** (pri rovnakom genotype, rôzna intenzita príznakov),
- **rôzne percento penetrancie** (percento jedincov s daným genotypom ktorí majú aj fenotypový prejav, vyjadruje sa v percentách, 80%-ná penetrancia znamená, že 80% ľudí s takouto mutáciou má príznaky a 20% ľudí s touto mutáciou vôbec príznaky nemá),
- **neúplná dominancia** (homozygot má ťažšie príznaky ako heterozygot)

### Niektoré ochorenia

- familiárna hypercholesterolémia
- Marfanov syndróm
- achondroplázia
- akútna intermitentná porfýria

# Variabilná expresivita

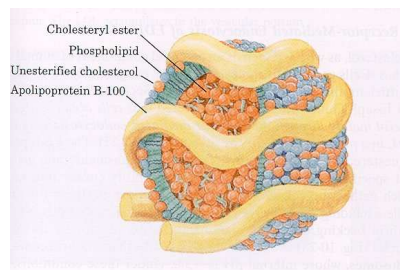
## Syndaktýlia



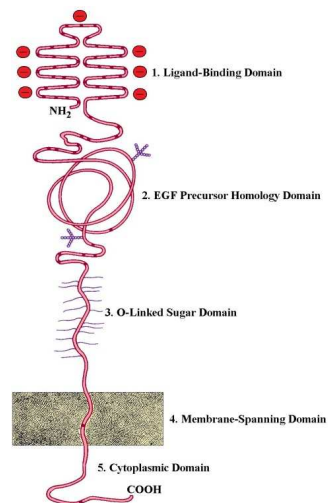
## Familiárna hypercholesterolemia

### Príčina

- autozómovo dominantne dedičná
- porucha LDL receptora (doteraz popísaných viac ako 300 mutácií LDLR)



LDL



LDL receptor

## Familiárna hypercholesterolémia

### Výskyt

- heterozygoti 1 : 500
- homozygoti 1 : 1 000 000

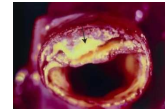
### Príznaky

- výrazne vysoká hladina LDL-cholesterolu
- urýchlená ateroskleróza



### •u heterozygotov

- infarkt myokardu u mužov pred 40. rokom života, u žien pred 60. rokom života
- aktivita LDLR oproti norme asi polovičná, koncentrácia LDL asi dvojnásobná



### •u homozygotov

- veľmi vysoká hladina LDL (celkový chol. aj do 25 mmol/l)
- ateroskleróza, skorý infarkt (2.-3. decénium), xantómy

## Marfanov syndróm

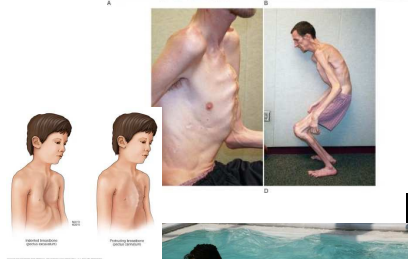
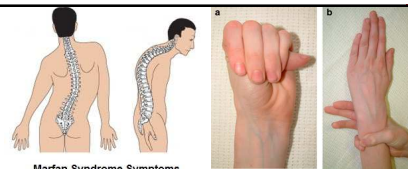
- Dedičná porucha spojivového tkaniva

### Príčina

- AD dedičná mutácia génu *FBN1* na chromozóme 15, ktorý kóduje fibrillin-1, glykoproteínový komponent extracelulárnej matrix.

### Klinické príznaky

- Vysokí, dlhé končatiny, dlhé prsty - arachnodaktýlia
- Zvýšená flexibilita kĺbov
- Skolióza, lordóza
- Dislokácia šošovky
- Chlopňové chyby, aneurizmy, varixy



Abraham Lincoln, Nicolo Paganini, Michael Phelps  
Ussama Bin Ladin



## Achondroplázia

- prejavuje sa disproporčným nízkym vzrastom s krátkymi končatinami. Najčastejšia forma trpaslíctva.

### Príčina

- AD dedičná mutácia génu FGFR3 (receptor fibroblastového rastového faktora 3)
- Viac ako 80% - neomutácie

### Klinické príznaky

- Dysproporčná nízka postava, krátke končatiny, normálny trup, veľká hlava
- Znížený rozsah pohybu kĺbov, deformácie - nohy do O
- Skolióza, lordóza - poruchy ventilácie
- Brachudaktýlia, postaveniu prstov do tvaru trojzubca
- Makrocefália, prominujúce čelo - neurologické príznaky
- Inteligencia normálna



## Autozómovo recesívne ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- autozóm

### klinická manifestácia

- nevyhnutná prítomnosť identickej patologickej alely na oboch lokusoch (homozygot)
- heterozygot je bez klinických príznakov, prenášač ochorenia

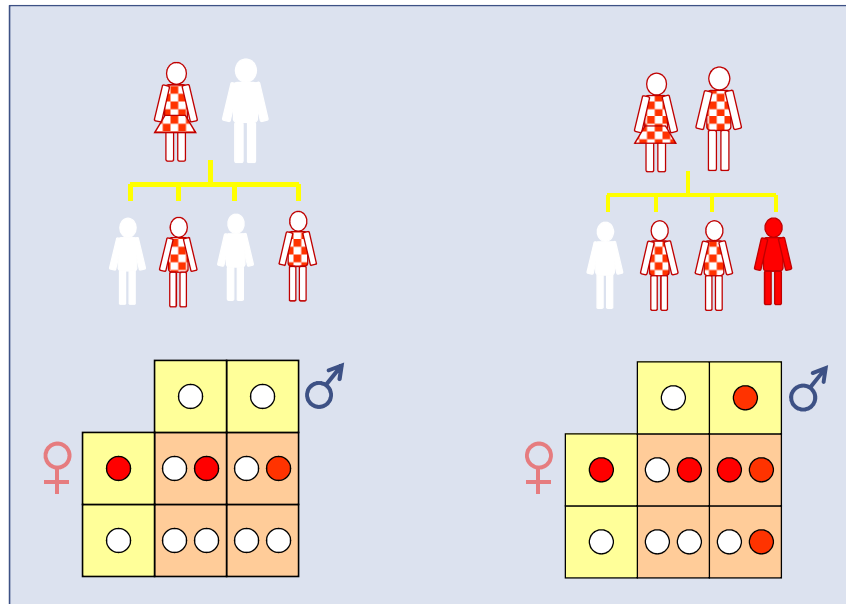
### riziko postihnutia detí

- rodičia: zdravý + heterozygot (bez príznakov): dieťa 50% pravdepodobnosť - heterozygot (bez príznakov),
- obaja rodičia heterozygoti: dieťa 25% homozygot (postihnutý), 50% heterozygot (bez príznakov)
- rodičia: heterozygot + homozygot: pravdepodobnosť u dieťaťa 50% homozygot, 50% heterozygot

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

## Autozómovo recesívne ochorenia



## Autozómovo recesívne ochorenia

### charakteristické znaky

- častejší pri príbuzenských sobášoch, alebo v určitej populácii alebo v určitej zemepisnej lokalite (napr. cystická fibróza u bĕlochov, kosáčikovitá anémia v Afrike, Tay-Sachsova choroba u Židov pôvodu Aškenázi, alkaptonúria na Slovensku, kongenitálny glaukóm v rómskej populácii...)

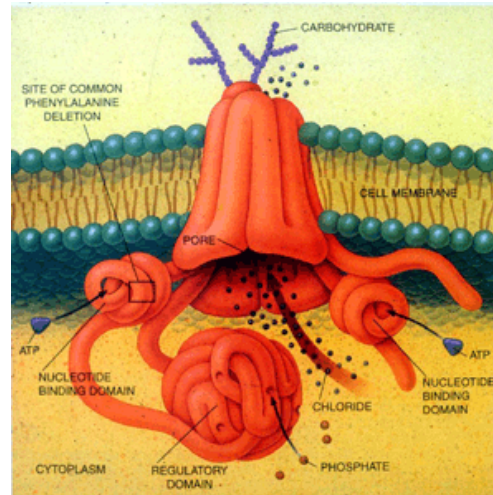
### niektoré ochorenia

- väčšina enzymopatií
- kosáčikovitá anémia
- talasémie
- cystická fibróza
- xeroderma pigmentosum

## Cystická fibróza

### Príčina

- Delécia F508 génu pre CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) - chloridový kanál
- Delécia 3 nukleotidov - chýba fenylalanín v molekule proteínu
- Porucha transportu iónov → porucha transportu vody → husté sekréty



### Klinické príznaky

#### Dýchacie problémy

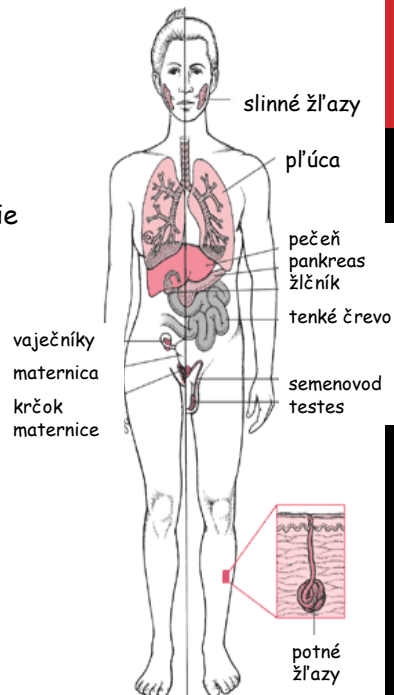
- pretrvávajúci kašeľ, časté zápaly
- zrýchlené, sipavé, povrchné dýchanie
- časté infekcie pľúc a dýchacích ciest
- astma a zápaly dutín postupujúce poškodenie pľúc

#### Tráviace problémy

- nízke vstrebávanie živín zo stravy
- veľká chuť k jedlu s minimálnym váhovým prírastkom
- pomalý rast
- mastná, hustá stolica
- chronický zápal slinivky brušnej
- nepriechodné čreva u novorodencov

#### Iné

výrazne slaný pot - často prvá známka u malých detí



## Fenylketonúria

(hyperfenylalaninémia, Oligophrenia phenylpyruvica)

### Príčina

- porucha metabolizmu aminokyseliny fenylalanín
- hromadenie fenylalanínu + 3 produktov alternatívnej metabolickej cesty (fenylpyruvát, fenyllaktát, fenylacetát)

### Klinické príznaky

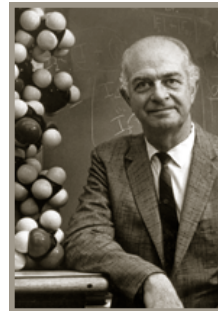
- po narodení - bez príznakov
- 3. - 6. mesiac - nešpecifické príznaky - vracanie, ↑ dráždivosť, ekzémy
- do 1 roka - poškodenie mozgu - mentálna retardácia - hyperkinézy, tremor, ↑ svalový tonus
- ↓ melanín → blond vlasy, modré oči  
→ fotosenzitivita - erytémy
- fenylacetát - zápach moču, dychu po myšiach



## Kosáčikovitá anémia

### Príčina

- Bodová mutácia - missense
- HbS
- Kyselina glutámová - hydrofilná, valín - hydrofóbna
- Deoxygenovaný HbS sa zráža - deformuje erythrocyty a ↓ ich elasticitu - upcháva kapiláry



Linus Carl Pauling

### Klinické príznaky

- Vazo-okluzívna kríza, bolesť, anémia, infarkty, opuchy, infekcie

Hemoglobín beta (HBB) gén  
na 11 chromozóme

Met	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG
-1	1	2	3	4	5	6	7
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG
Met	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu

HbA

HbS





## X dominantné ochorenia

lokalizácia patologického génu

- X chromozóm

klinická manifestácia

- u mužov aj u žien

riziko postihnutia detí

- prenos z otca na syna nie je možný
- pri postihnutí matky (heterozygotky) 50% pravdepodobnosť postihnutia dcér (heterozygotky) a 50% synov (hemizygoti)
- pri postihnutí otca postihnuté všetky dcéry (heterozygotky), všetci synovia zdraví

pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- u mužov aj u žien, ale prevažujú ženy

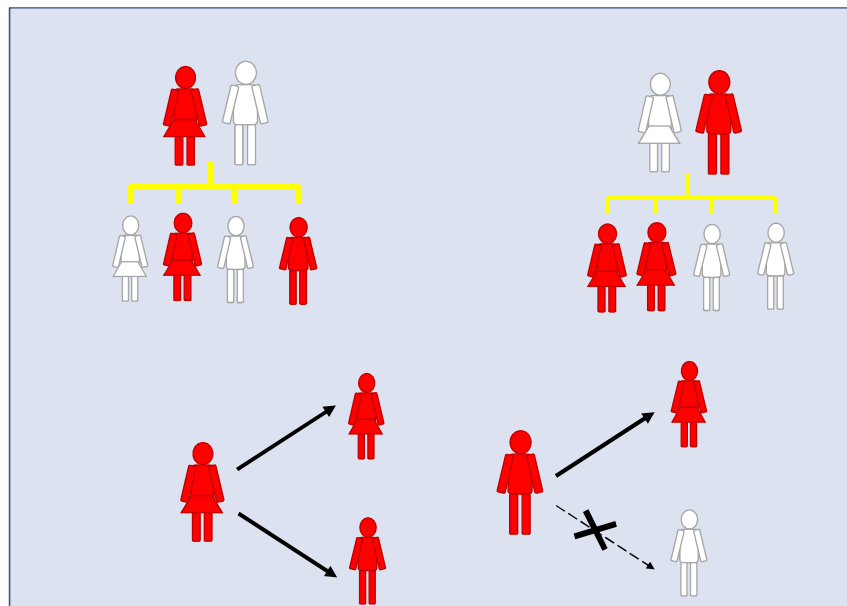
charakteristické znaky

- u postihnutých žien (heterozygotiek) „normálny“ gén pôsobí tlmiivo na expresiu patologického génu, a preto u mužských pacientov (hemizygotov) možno očakávať ťažší až letálny priebeh

niektoré ochorenia

- Rettov syndróm
- hypofosfatemická rachitída rezistentná na vit. D
- deficit ornitíntranskarbamylázy

## X dominantné ochorenia



## Rettov syndróm

Dedičné progresívne neurovývinové ochorenie, ktoré sa prejavuje poruchou psychomotorického vývoja a postihuje prevažne dievčatá.



### Príčina

- mutácia génu pre MECP2 (methyl CpG-viažuci proteín). Proteín MeCP2 sa podieľa na regulácii (najmä tlmení) expresie iných génov, ktoré kontrolujú normálny vývoj mozgu.
- väčšinou je Rettov syndróm spôsobený neomutáciou, len asi 1 % pacientok ochorenie zdedí od rodičov.

### Klinické príznaky

- mentálna retardácia, autizmus a epileptické záchvaty
- vo veku 6 - 18 mesiacov - postupná strata jemnej a hrubej motoriky
- stereotypné pohyby rúk (tlieskanie, pohyby pripomínajúce umývanie rúk a pod.)
- ataxia
- zvýšený tonus svalstva vedúci časom ku skolióze, poruchy dýchania, apnoe, poruchy spánku,
- epileptické záchvaty
- arytmie



## X recesívne ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- X chromozóm

### klinická manifestácia

- u mužov

### riziko postihnutia detí

- prenos z otca na syna nie je možný
- patologický gén od matky (bez príznakov, prenášačka, heterozygotka) sa prenáša s 50 % pravdepodobnosťou na synov (hemizygoti, postihnutí) a 50% na dcéry (heterozygotky, prenášačky)
- od postihnutého otca (hemizygot) sa patologický gén prenáša len na dcéry (heterozygotky, prenášačky)

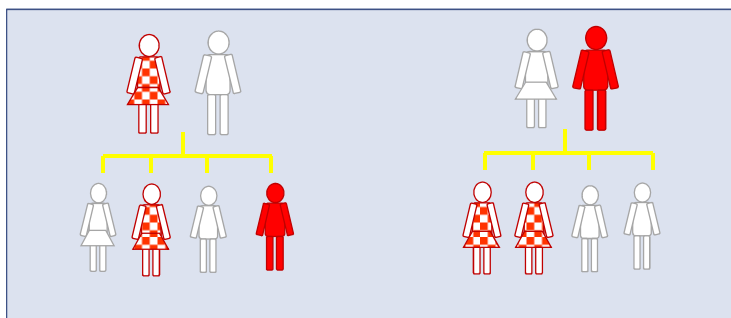
### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- hlavne u mužov
- u žien veľmi výnimočne (napr. zväzok postihnutého muža - hemizygota so ženou prenášačkou - heterozygotkou)
- Ženy heterozygotky (prenášačky) môžu mať klinické príznaky - príčina: lyonizácia - náhodné inaktivácia jedného X chromozómu - ak ostane viac aktívnych X chromozómov s mutáciou, príznaky sa prejavujú

### niektoré ochorenia

- hemofília A, hemofília B
- Duchenneova a Beckerova svalová dystrofia
- okulárny albinizmus
- farbosleposť

### X recesívne ochorenia



## Hemofília

### Príčina

Hemofília A - absencia alebo nedostatok zrážacieho faktora VIII

Hemofília B - absencia alebo nedostatok zrážacieho faktora IX

### Príčina

- porucha zrážanlivosti krvi
- krvácanie, často spontánne bez úrazu
- krvácanie do svalov a kĺbov - bolesti



Britská kráľovná Viktória  
najznámejšia prenášačka hemofílie



Najznámejší hemofilik v histórii  
ruský cárovič Alexej

## Duchenneova muskulárna dystrofia

### Príčina

XR mutácia DMD génu (Xp21) ktorý kóduje proteín **dystrofin** - štrukturálny komponent svalov - dystrofin úplne chýba

### Príznaky

- Progresívna svalová slabosť
- Zvláštna „kačacia“ chôdza na špičkách
- Časté pády
- Únava a vyčerpanosť
- Lodróza alebo skolióza
- Svalové kontraktúry
- Pseudohypertrofia jazyka a lýtok
- Horšie prospievanie v škole (rýchlo sa unavia)

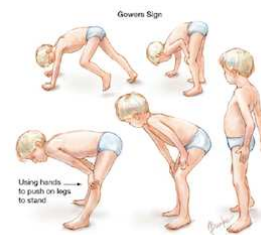
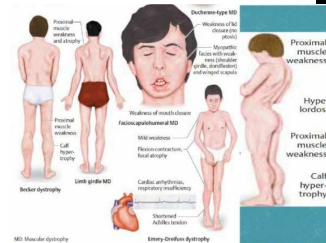
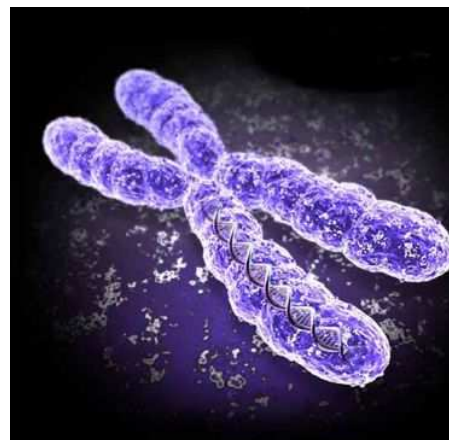


Figure 2. Image of Gower's Sign used with permission from JAMA.\*

## CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE



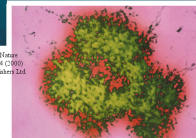
# NUMERICKÉ ODCHÝLKY CHROMOZÓMOV

## Numerické odchýlky autozómov

### Downov syndróm 47, XY/XX + 21



Reprinted by permission from Kumar  
Reprints, 2, 1044-1053, 212-214 (1995)  
Copyright © 2005, Mosby, an imprint of Elsevier Ltd.



#### Vek matky a riziko Downovho syndrómu

Vek matky	Riziko
20	1 in 1,527
25	1 in 1,352
30	1 in 895
32	1 in 659
34	1 in 446
36	1 in 280
38	1 in 167
40	1 in 97
42	1 in 55

Source: Fetal Medicine Foundation

### Formy

- Voľná trizómia 47,XY+21; 47,XX+21
- Mozaicizmus 46/47,XY/XY+21
- Translokácia ch21 najčastejšie na chromozóm 14 46XY,t(14q21q)

### Symptómy

- variabilné zníženie inteligencie
- spomalenie vývoja motoriky
- vývojové anomálie v tráviacom trakte
- poruchy sluchu, zraku
- sklony k leukémii
- narušená funkcia štítnej žľazy

### Typické telesné znaky

- sploštená tvár
- šikmo položené oči, kožný záhyb vo vnútornom kútiku oka (epikantus)
- široké ruky, krátke prsty, neprerušená priečna ryha na dlani (opičia ryha)
- otvorené ústa, ovisnuté kútiky úst, veľký jazyk
- krátky krk
- malé uši



### Patauov syndróm

Trizómia chromozómu 13

- Poruchy intelektu a motoriky
- Mikrocefália
- Polydaktýlia
- Kykloopia
- Srdcové defekty
- ....



### Edwardsov syndróm

Trizómia chromozómu 18

- Poruchy intelektu a motoriky
- Mikrocefália
- Rázštep podnebia
- Deformácie kĺbov
- Srdcové defekty
- ....



### Numerické odchýlky gonozómov

## Turnerov syndróm

45, X0

**Short stature**

**Low hairline**

**Shield-shaped thorax**

**Widely spaced nipples**

**Shortened metacarpal IV**

**Small fingernails**

**Brown spots (nevi)**

**Characteristic facial features**

**Fold of skin**

**Constriction of aorta**

**Poor breast development**

**Elbow deformity**

**Rudimentary ovaries**

**Gonadal streak (underdeveloped gonadal structures)**

**No menstruation**

- nízky vzrast
- neplodnosť
- normálna inteligencia, niekedy problémy s učením
- rôzne vývojové vady

Karyotype from a male with Klinefelter syndrome (47,XXY)

## Klinefelterov syndróm 47,XXY

**Tall stature**

**Slightly feminized physique**

**Mildly impaired IQ (15 points less than average)**

**Tendency to lose chest hairs**

**Female-type pubic hair pattern**

**Frontal baldness absent**

**Poor beard growth**

**Breast development (in 30% of cases)**

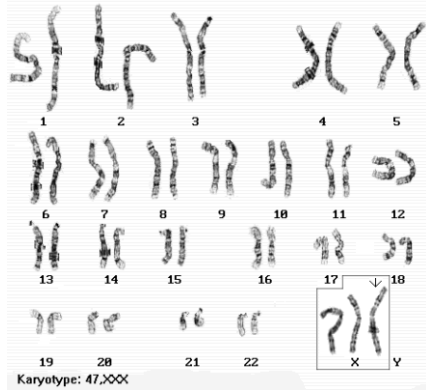
**Osteoporosis**

**Small testes**

- vysoký vzrast
- feminizácia - ženské znaky
- znížená inteligencia
- neplodnosť

### Superfemale syndróm

47,XXX



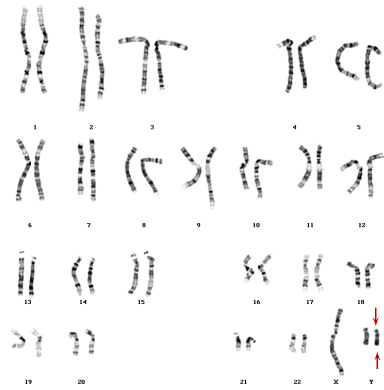
Karyotype: 47,XXX

#### Superžena

- normálny vzhľad
- vysoký vzrast
- normálna plodnosť
- mierne mentálne problémy - problémy s učením
- znížený svalový tonus

### Supermale syndróm

47,XYY



#### Supermuž

- normálny vzhľad
- vysoký vzrast
- normálna plodnosť
- normálna inteligencia, niekedy problémy s učením
- agresivita ???

## ŠTRUKTURÁLNE ABERÁCIE CHROMOZÓMOV



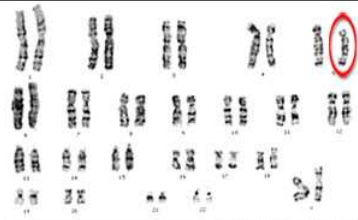
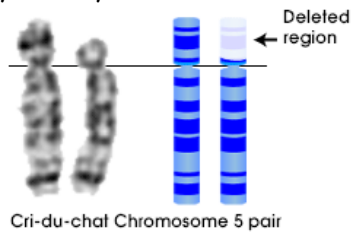
## Cri du chat

### Príčina

- Delécia krátkeho ramienka chromozómu 5

### Príznaky

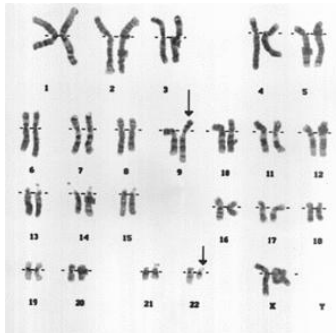
- Charakteristický mačací plač - nesprávny vývoj hrtana
- Retardovaný duševný a telesný vývoj
- KVS a respiračné problémy
- Malá hlava s nízko sediaceri ušami, malá brada, široké nosné dierky, ďaleko od seba ležiace oči, škúlenie, chyby chrupu
- Znížený svalový tonus



Tokyo Medical University



## Philadelphský chromozóm

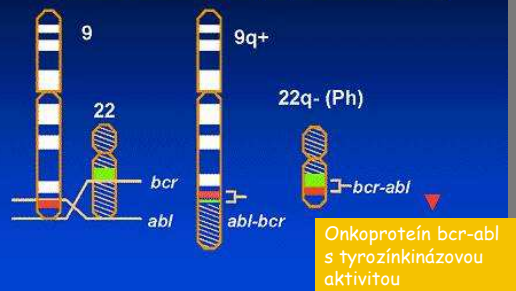


The abnormality seen by Nowell & Hungerford on chromosome 22, Now known as the Philadelphia Chromosome.



Slide 75

The t(9;22) translocation produces the Philadelphia (Ph) chromosome



- Recipročná translokácia medzi 9 a 22 chromozómom
- Na 22 chromozóme - vznik nového onkogénu BCR-ABL
- Nový fúzny gén produkuje tyrozínkinázu
- Problém s reguláciou génu - vždy zapnutý
- Chronická myeloidná leukémia (aj iné typy leukémie)

# NEMENDELSKÁ DEDIČNOSŤ

## Dynamické mutácie Nestabilné opakovanie trinukleotidov

- Gény s polymorfnými úsekmi opakujúcich sa tripletov
- Úsek s opakujúcimi sa tripletmi môže byť v exóne, intróne aj v regulačnom úseku génu
- Môže nastať patologická expanzia počtu tripletov
- Čím viac repetícií, tým ťažšia choroba

### Charakteristické znaky

- Dedičnosť ochorení - AD, AR aj X-viazaná
- **Anticipácia** - zhoršovanie ochorenia, zvyšovanie závažnosti príznakov a skorší nástup ochorenia v nasledujúcich generáciách. Závažnosť ochorenia závisí od počtu opakovaní, ktoré sa zväčša pri prenose z generácie na generáciu zvyšuje.
- **Závislosť expanzie trinukleotidov na pohlaví prenášajúceho rodiča.**  
Napri. pri fragilnom X chromozóme je počet opakovaní vyšší a ochorenie závažnejšie, ak sa mutácia prenáša z matky na syna. Naopak, pri Huntingtonovej chorobe je ochorenie závažnejšie u potomka ak je prenášačom otec.

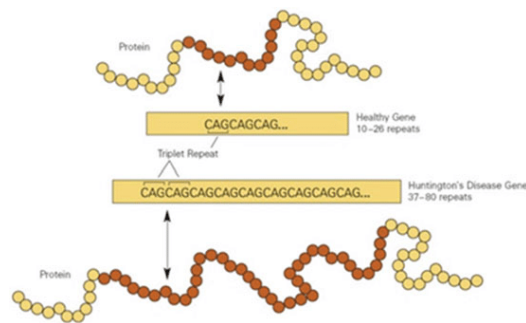
## Dynamické mutácie Nestabilné opakovanie trinukleotidov

### Príčina

- porucha pri replikácii alebo reparácii DNA
- „klzanie polymerázy“

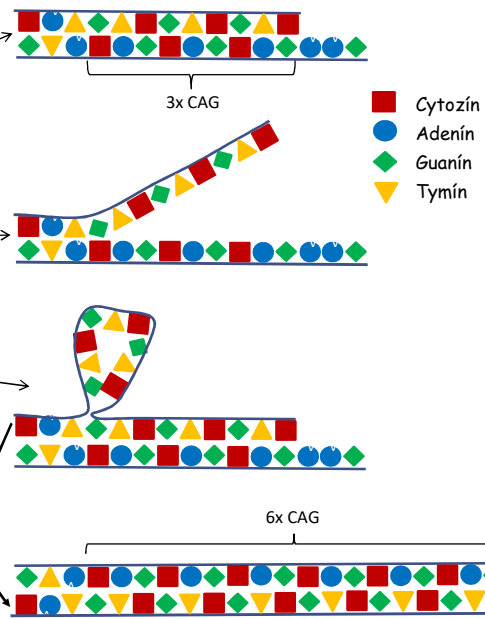
### Choroby

- Fragilný X chromozóm
- Huntingtonova chorea
- Friedreichova ataxia
- Myotonická dystrofia
- Spinocerebelárna ataxia

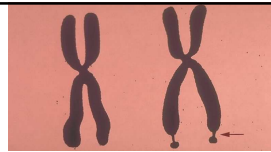


### „Kĺzanie polymerázy“

- Pri replikácii DNA polymeráza vytvorí nové vlákno
- To sa čiastočne oddelí
- Vytvorí sa slučka a DNA polymeráza syntetizuje tú istú časť opäť
- Pri následnej replikácii, keď nové vlákno slúži ako matrica, počet opakovaní je znásobený



## Fragilný X chromozóm (Martinov-Bellovej syndróm)



### Príčina

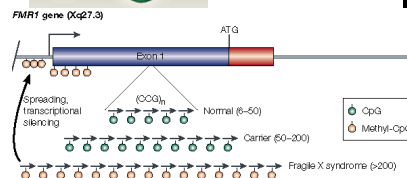
Fragilné miesto na dlhom ramene X  
CGG repetície v nekódujúcej UTR 5' oblasti  
6 - 53 (najčastejšie 29)

- norma, stabilná  
54 - 200
- „premutácia“, expanzia v ďalších generáciách  
200 - 4000
- plná mutácia



### Príznaky

- Druhá najčastejšia príčina miernej mentálnej retardácie (IQ pod 60)
- Špecifické znaky - podlhovastá tvár, veľké uši, makrorchidizmus, prolaps mitrálnej chlopne



Nature Reviews | Genetics

## Huntingtonova choroba (Huntingtonova chorea)

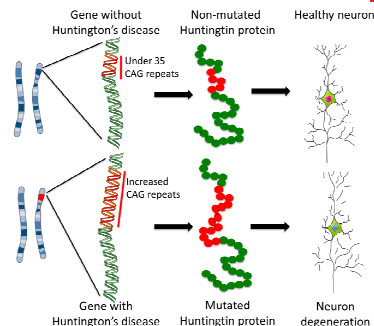
Dedičné neurodegeneratívne ochorenie

### Príčina

AD dedičná mutácia génu HTT, ktorý kóduje proteín **huntingtín** - funkcia ?

Gén obsahuje oblasť s opakujúcim sa trinukleotidom CAG, ktorý môže byť variabilnej dĺžky (zdravý < 27, chorý > 35)

CAG kóduje AMK **glutamín** → proteín obsahuje **polyglutamínový reťazec** (polyQ)



### Príznaky

- Spočiatku mierne zmeny osobnosti a motoriky (nepokoj, nedokončenie pohybu...)
- Neskôr typická chorea - nekontrolované pohyby
- Strata kognitívnych schopností - myslenie, pamäť
- Psychické zmeny - depresie, úzkosti
- Zmeny osobnosti - gamblovanie, alkoholizmus, hypersexualita
- Iné zmeny - glukózová intolerancia, zlyhanie srdca, atrofia svalov...

## Genómový imprinting

Imprinting - rozdielna expresia génov homologických chromozómov (materského a otcovského)

Praderov-Williho a Angelmanov sy. - dva rôzne syndrómy spôsobené rovnakou deléciou

PWS - delécia na CH15 od otca

AS - delécia CH15 od matky

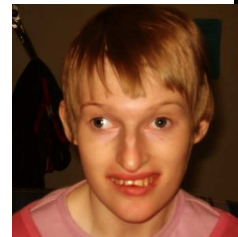
### Príznaky

PWS: Hypotónia svalov („handrová bábika“), oneskorený motorický vývoj, ľahká mentálna retardácia, hyperfágia a bulímia...

AS: Mentálna a motorická retardácia, agresivita, nespia, epilepsia, neprimeraný výraz šťastia (Happy pupet syndrome - syndróm šťastnej bábiky)...

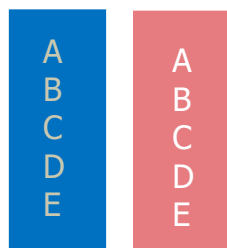


Praderov-Williho syndróm

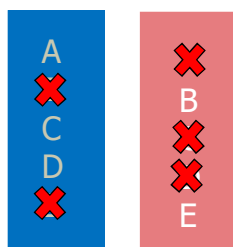


Angelmanov syndróm

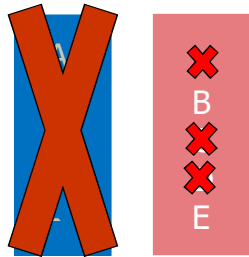
## Rozdielna expresia génov na otcovských a materských chromozómoch



Pre väčšinu génov platí, že funkčné sú obe sady génov - na materskom aj otcovskom chromozóme  
2xABCDE

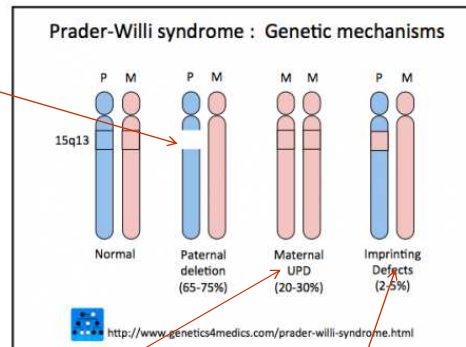


Sú výnimky - z niektorých génov pre normálnu funkciu potrebujeme expresiu len **jednej sady** génov ABCDE  
Druhá kópia génov je blokována na materskom alebo otcovskom chromozóme.  
Gén je blokový hypermetyláciou.  
1xABCDE



Pri delícii - strate časti chromozómu (materského alebo otcovského) sa strácajú **jediné funkčné gény.**

V tomto prípade budú úplne chýbať gény ACD.



Uniparentálna dizómia    Porucha imprintingu

## Mitochondriálna dedičnosť

V každej bunke je jedno jadro s dvoma súpravami chromozómov

V každej bunke je viac mitochondrií a v každom viac kópií kruhovej dvojvláknovej DNA (16569 bp) - HETEROPLAZMIA

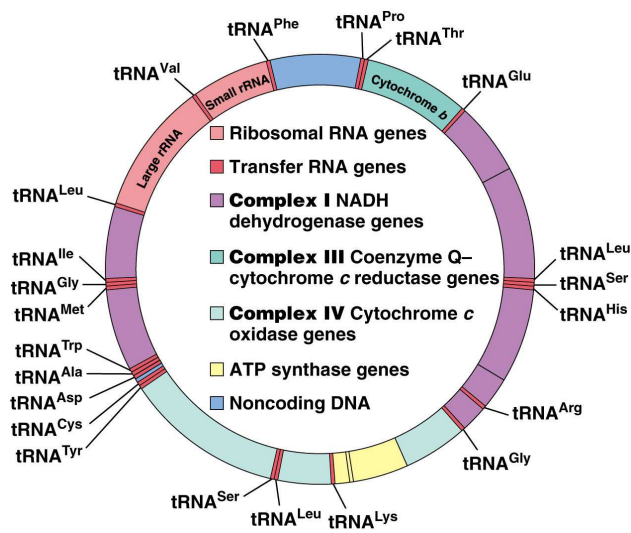
- Niektoré kódony - iný význam
- Skoro bez nekódujúcej časti
- Bez histónov
- Vyššie riziko mutácií
- Menej účinné reparačné mechanizmy

Kódy pre rôzne RNA (2 rRNA, 22 tRNA)

13 bielkovín terminálnej oxidácie

Maternálna dedičnosť (Eva)

## Mitochondriálna DNA

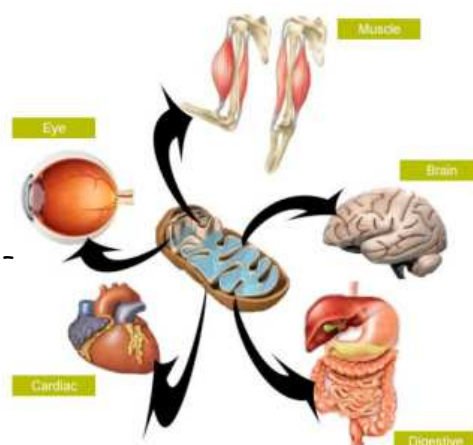


## Mitochondriálne choroby

Zriedkavé, zväčša komplexné choroby postihujúce viacero tkanív, orgánov, alebo orgánových systémov.

Väčšina symptómov súvisí s nedostatočnou tvorbou energie v energeticky náročných tkanivách - svaly, srdce, mozog, zmysly

Akumulácia mutácií mtDNA - význam v starnutí?



## Mitochondriálne choroby

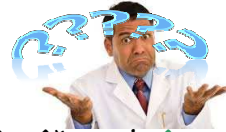
Prehľad vybraných mitochondriálnych chorôb	
Názov	Prejavy
Mitochondriálna encefalopatia, laktátová acidóza a „stroke like“ epizódy MELAS	Encefalopatia, epizódy stavu podobného cievnej mozgovej príhode s amnéziou, poruchami pohyblivosti, bolesťami hlavy, laktátová acidóza, diabetes mellitus, kardiomyopatia, poškodenie svalov, obličiek, kožné zmeny.
Myoklonická epilepsia a „ragged red fibers“ syndróm MERRF	Epileptické záchvaty, poruchy zraku, poruchy koordinácie pohybu, demencia, hluchota. Prítomné typické „potrhané“ červeno sa farbiace svalové vlákna.
Leighov syndróm	Encefalopatia, spomalený vývoj, poruchy vedomia, epilepsia, poruchy pohybu, laktátová acidóza, respiračné zlyhanie, poškodenie srdca, pečene, obličiek.
Leberova hereditárna optická neuropatia	Slepota, poruchy pohybu, demencia, poruchy srdca.
Kearns-Sayre syndróm	Poruchy zraku, poruchy pohybu, poškodenie srdcového svalu, priečne pruhovaných svalov, hluchota.



## EPIGENETICKÉ MECHANIZMY



## Ako je možné že...



... identické (jednovaječné) dvojčatá (s rovnakou DNA) môžu mať rôzny fenotyp (jeden je trochu vyšší, jeden má trochu tmavšie vlasy, jeden je trochu bystrejší...)?

... ženy s dvomi veľkými X chromozómami (cca 155 Mbp + 155 Mbp) a muži s jedným veľkým X chromozómom a jedným maličkým Y chromozómom (cca 155 Mbp + 57 Mbp) majú v skutočnosti rovnaké množstvo genetickej informácie?

... aj keď máme v každej bunke presne tie isté gény, naše bunky sú rôzne (nervová bunka má iný tvar aj funkcie ako bunka pečene...)?

... dvaja pacienti s presne tou istou mutáciou majú dve úplne odlišné choroby (Praderova-Williho choroba a Angelmanova choroba)?

## Definícia

Epigenetika študuje dedičné zmeny v expresii génov, ktoré nie sú spôsobené zmenou v poradí nukleotidov.

## Mechanizmy

**Metylácia DNA** je metylácia cytozínu (zvyčajne lokalizovaného v blízkosti guanínu - tzv. CpG ostrovčeky) na 5-metylcytozín v promótorových oblastiach génu. Hypermetylácia DNA vedie k inaktivácii génu.

**Remodelácia chromatinu - modifikácie histónov** zahŕňajú metyláciu, fosforyláciu, acetyláciu, ubiquitináciu a i. Hypermetylácia a strata acetylácie histónov vedú k inhibícii expresie génov. Dôsledkom ubiquitinácie je deštrukcia proteínu.

**Nekódujúce RNA - mikroRNA** je skupina krátkych jednovláknitých RNA o dĺžke 20 - 24 nukleotidov, ktoré brzdia expresiu cieľového génu na posttranskripčnej úrovni väzbou na 3' oblasť cieľovej messengerovej RNA (mRNA). Väzbou miRNA na mRNA sa zastaví proces translácie, alebo dôjde dokonca k rozštiepeniu mRNA. Najnovšie štúdie dokazujú, že miRNA a ňou ovplyvnená expresia génov sa podieľa na regulácii procesov ako bunková proliferácia, diferenciácia, apoptóza, metabolizmus, ale aj metastázovanie nádorov.

