

# DEDIČNOSŤ A DEDIČNÉ OCHORENIA

MVDR. EVA LOVÁSOVÁ, PHD.

[eva.lovasova@upjs.sk](mailto:eva.lovasova@upjs.sk)

ÚSTAV PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE LF UPJŠ

2024/2025

1

**Genetika** - oblasť biológie, zaobrá sa štúdiom dedičnosti a variability organizmov

**Genomika** - odvetvie genetiky, študuje organizmy z hľadiska ich genómov (DNA)

- **funkčná genomika** - odvetvie genomiky, študuje biologickú funkciu génov a ich produktov
- **štrukturálna genomika** - študuje štruktúru génov a ich produktov

**Proteomika** - odvetvie genetiky, zaobrá sa štruktúrou a funkciou proteínov, ako produktov génov

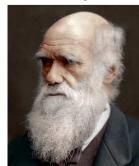
**Molekulárna genetika** - odvetvie genetiky, študuje štruktúru a funkciu génov na molekulárnej úrovni

2

1

## 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 - "vrozené metabolické poruchy"



Charles Darwin



Johann Gregor Mendel



Thomas Morgan

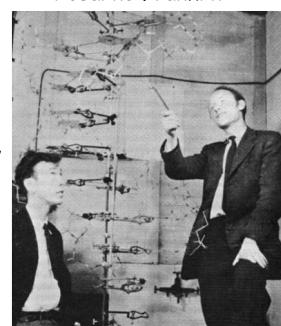
3

## 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 Wilksa, a Rosalind Franklinovej - v r. 1962 Watson, Crick a Wilkins získali Nobelovu cenu.
- Francis Crick - „Centrálna 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 - „vypĺňane medzí“



Rosalind Franklin



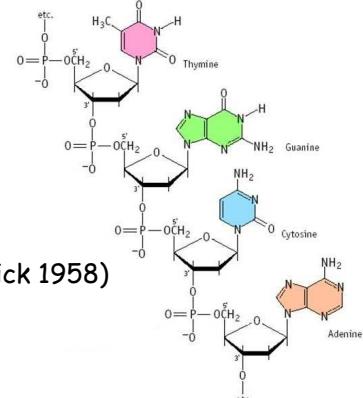
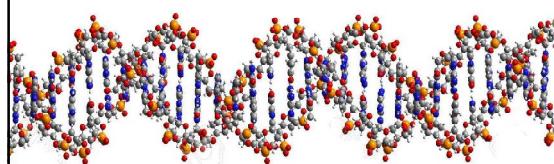
James Watson a Francis Crick  
Cambridge 1953  
„Objavili sme tajomstvo života“

4

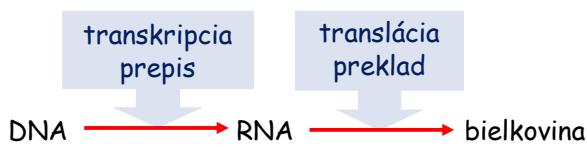
## ZÁKLADNÉ POJMY

Základný genetický materiál - DNA, deoxyribonukleová kyselina  
(u niektorých vírusov je to RNA -ribonukleová kyselina)

Genetická informácia je v DNA zapísaná v poradí nukleotidov - tzv.  
nukleotidovej sekvenčii



Ústredná dogma molekulovej biológie (F. Crick 1958)  
hovorí o realizácii genetickej informácie v bunke



5

Základná funkčná jednotka dedičnosti - gén  
gén - úsek molekuly DNA

**Genotyp** - súbor všetkých génov v bunke

**Fenotyp** - súbor znakov organizmu (vonkajší prejav všetkých dedičných informácií)

**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

V bunkách je genetický materiál organizovaný do **chromozómov**

**Lókus** - miesto na chromozóme, kde sa daný gén nachádza

6

**Karyotyp** - súbor chromozómov jednej somatickej bunky  
(človek - 46 chromozómov)

Chromozómy sú v jadre somatických buniek zastúpené vždy párovo  
(jeden je od matky, druhý od otca) - somatická bunka má tzv. **diploidný počet chromozómov**

u človeka  
- 22 párov autozómov  
- 1 pár gonozómov (pohlavných chromozómov)

pohlavné bunky majú len po jednom chromozóme z každého páru - majú tzv. **haploidný počet chromozómov**

dva chromozómy tvoriace pár sa nazývajú **homologické chromozómy**

chromozómy z rôznych párov sa volajú **nehomologické chromozómy**

Gény (alely), nachádzajúce sa na rovnakom lokuse homologických chromozómov môžu byť rovnaké, alebo môžu byť rôzne

Jedinec, ktorý má na oboch homologických chromozómoch pre určitý znak rovnaké alely sa nazýva **homozygot** ak má odlišné alely, nazýva sa **heretozzygot**

7

### Degenerácia genetického kódu

CGA  
CGC  
CGG  
CGT  
AGA  
AGG  
  
CTA  
CTC  
CTG  
CTT  
TTA  
TTG  
  
TCA  
TCC  
TCG  
TCT  
AGC  
AGT

**6 Arg**

ACA  
ACC  
ACG  
ACT  
  
CCA  
CCC  
CCG  
CCT  
  
GCA  
GCC  
GCG  
GCT  
  
GGA  
GGC  
GGG  
GGT  
  
GTA  
GTC  
GTG  
GTT

**4 Thr**

**Pro**

**Leu**

**Gly**

**Val**

ATA  
ATC  
ATT

**3 Ile**

AAA  
AAG  
  
AAC  
AAT  
  
CAA  
CAG  
  
CAC  
CAT  
  
GAA  
GAG

**2 Lys**

**Asn**

**Gln**

**His**

**Glu**

**Asp**

**Tyr**

**Cys**

**Phe**

TAA  
TAG  
TGA

**Stop**

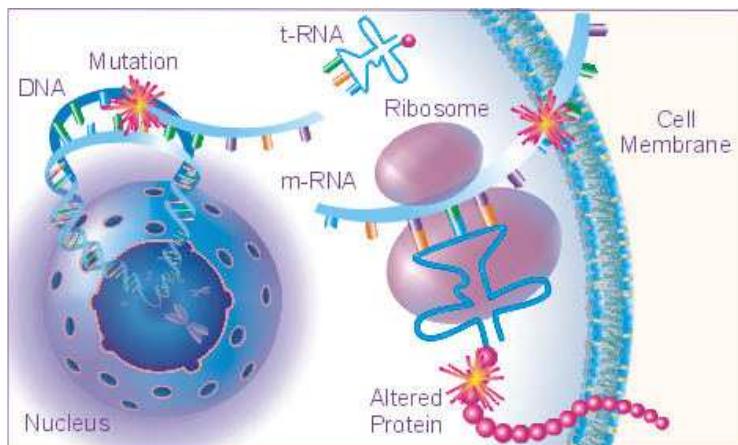
ATG  
  
TGG

**1 Met**

**Trp**

8

# MUTÁCIE



9

## 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)

10

- **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 neprejavia,
    - 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 zvýhodňujú svojho nositeľa
    - prenášači mutácie spôsobujúcej kosáčikovitú 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 - schopnosť tráviť laktózu aj v dospelosti

11

## Bodové mutácie

### Klasifikácia podľa vplyvu na poradie nukleotidov

#### Substitúcie - zámeny báz

##### tranzícia

Thr	Val
ACA	GTA
GCA	GCA
Ala	Ala

##### transverzia

Ile	Gly
ATT	GGA
ATA	TGA
Ile	Stop

#### Zmeny v počte báz

##### delécia

Thr	Val	His
ACAG	TACAC	
Thr	Tyr	?
ACAT	TACAC	

##### inzercia

Ile	Gly
ATTGGA	
Ile	Arg ?
ATTCGGA	

12

## Bodové mutácie

### Klasifikácia podľa vplyvu na poradie aminokyselín

**silent** - nemá mutácia - neprejaví sa vo fenotype  
**samesense** - synonymická mutácia  
 (mutácia nemeniaca zmysel)

Ile  
ATT  
ATA  
Ile

**missense** - nesynonymická mutácia  
 (mutácia meniaca zmysel)

Glu  
GAG  
GTG  
Val

**nonsense** - nezmyselná mutácia

Gly  
GGA  
TGA  
Stop

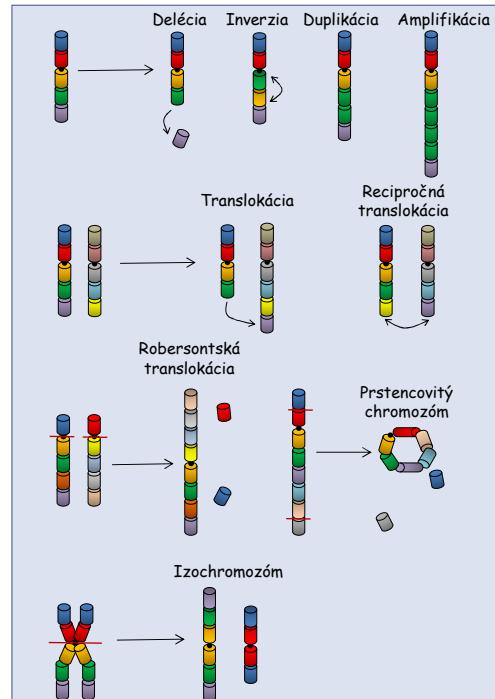
**frame shift** - posunová mutácia

Thr Val His  
ACAGTACAC  
Thr Tyr ?  
ACATACAC

13

## Chromozómové mutácie

### Štrukturálne aberácie chromozómov

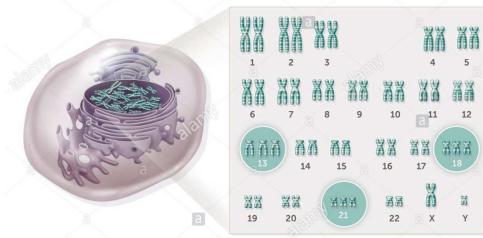


14

## 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.

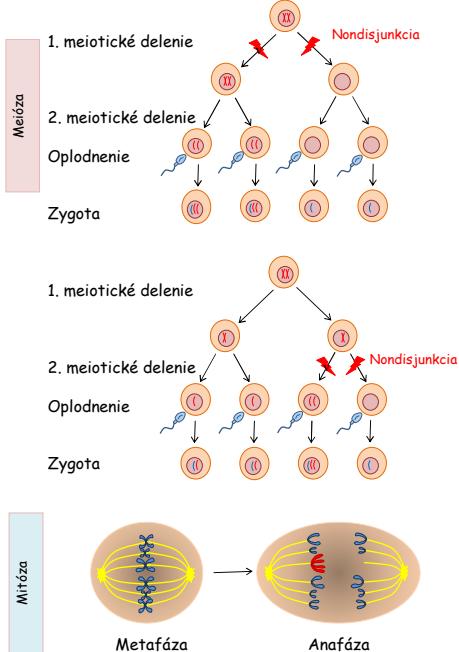


15

## Genómové mutácie

### Príčina

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



16

## Mutácia vs. polymorfizmus

**Génová mutácia** - zmena génu, zmena v štruktúre DNA, zmena v poradí nukleotidov.

**Génový polymorfizmus** - existencia 2 alebo viacerých variant (alel) génu v populácii. Táto variabilita je daná rozdielmi v štruktúre DNA, rozdielmi v poradí nukleotidov.

Tak aký je vlastne medzi nimi rozdiel???

### 1. Frekvencia v populácii

- **Génová mutácia** - je zriedkavá, vyskytuje sa u menej ako 1 % populácie
- **Génový polymorfizmus** - tieto varianty génov sú v populácii častejšie, patrí tu každá varianta (alela) génu, ktorá sa vyskytuje u viac ako 1 % populácie

### 2. Vplyv na funkciu génu

- **Génová mutácia** - má zväčša výrazný vplyv na funkciu génu, prípadne viedie priamo k strate funkcie génu
- **Génový polymorfizmus** - má mierny alebo žiadny efekt na funkčnosť génu a jeho dôsledkom je zväčša variabilita určitého znaku v populácii

17

## Mutácia vs. polymorfizmus

### 3. Závažnosť

- **Génová mutácia** - často (ale nie vždy) spôsobuje nejaké špecifické ochorenie (tzv. dedičné ochorenia ako cystická fibróza, fenylketonúria ... ale napr. aj nádory)
- **Génový polymorfizmus** - má mierny alebo žiadny efekt na funkčnosť génu a jeho dôsledkom je:
  - Variabilita a rôznorodosť daného znaku v populácii (farba očí, vlasov, črty tváre... ale aj rozdiely v metabolizovaní nejakého substrátu a pod.)
  - Polymorfizmus niektorých génov zvyšuje pravdepodobnosť vzniku niektorých ochorení (tzv. genetická predispozícia) napr.:
    - Polymorfizmy tumor supresorových génov zvyšujú riziko rozvoja nádorových ochorení (napr. niektoré varianty BRCA1 alebo BRCA2 génov zvyšujú riziko karcinómu prsníka alebo ovárií)
    - Polymorfizmy HLA génov zvyšujú riziko rozvoja autoimunitných ochorení (napr. niektoré varianty DR3 alebo DR4 génov zvyšujú riziko rozvoja diabetes mellitus 1. typu)

Typicky sa **génový polymorfizmus** manifestuje ako zmena v jednom nukleotide (single nucleotide polymorphism SNPs).

18

genetický patologický stav - patologický stav spôsobený mutáciou

hereditárne ochorenie - dedičné ochorenie

kongenitálne ochorenie - vrodené ochorenie

familiárne ochorenie - ochorenie so zvýšeným výskytom v rodine

## GENETICKÉ PATHOLOGICKÉ STAVY

- monogénové ochorenia
- chromozómové ochorenia
- polygénové ochorenia

nove skupiny

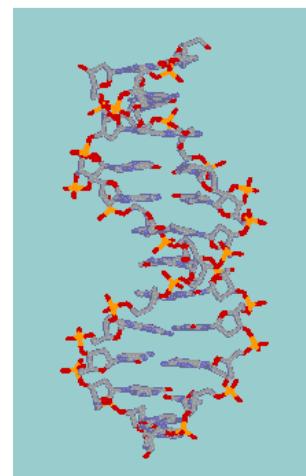
- genetické poruchy somatických buniek (nádory)
- mitochondriálne genetické ochorenia
- dynamické mutácie
- mutácie nekódujúcich oblastí

najnovšie

- poruchy epigenetickej regulácie expresie génov

19

## MONOGÉNOVÉ CHOROBY



20

10

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

### Klasifikácia

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



autozómovo dominantné  
 autozómovo recesívne  
 X dominanté  
 X recesívne

21

## TYPU POSTIHNUTÉHO PROTEÍNU

Funkcia proteínu	Príklady ochorení (proteín)	Dedičnosť
Enzým	Fenylketonúria (phenylalaníhydroxyláza) Galaktozémia (galaktóza-1-P-uridyltransferáza) Akútnej intermitentnej porfýrii (porphobilinogéndeamináza)	AR AR AD
Transporter	Cystická fibróza (Cl <sup>-</sup> kanál) Talazémia (hemoglobin) Kosáčikovitá anémia (Hb)	AR AR AR
Štrukturálny proteín	Osteogenesis imperfecta (kolagén I) Duchennova dystrofia (dystrofín)	AR, AD XR
Plazmatický proteín	Primárne immunodeficiencie (komplement) Hemofília A (koagulačný faktor VIII)	AR, AD XR
Bunková signalizácia	Nádory (transkripcné faktory, signálne molekuly, receptory...)	AD
Rast a diferenciácia	Retinoblastóm (produkt Rb-génu) Rakovina prsníka (produkt BRCA-génu)	AR AR

22

## Autozómovo dominantné ochorenia

### lokalizácia patologickej 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

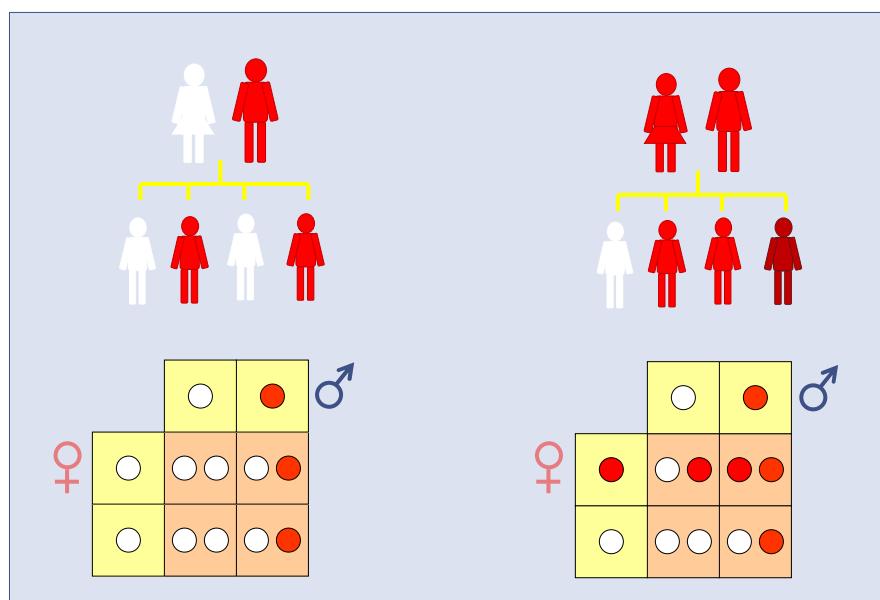
- 1 rodič heterozygot - 50% pravdepodobnosť postihnutia dieťaťa (heterozygoti)
- obaja rodičia heterozygoti - 75% pravdepodobnosť postihnutia (25% homozygot, 50% heterozygot)

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

23

## Autozómovo dominantné ochorenia



24

## 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** (pri rovnakom genotype, nie každý má príznaky. 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 ďažšie príznaky ako heterozygot)

### Niektoré ochorenia

- familiárna hypercholesterolémia
- Marfanov syndróm
- achondroplázia
- akútnej intermitentnej porfýria

25

## Variabilná expresivita

### Syndaktýlia

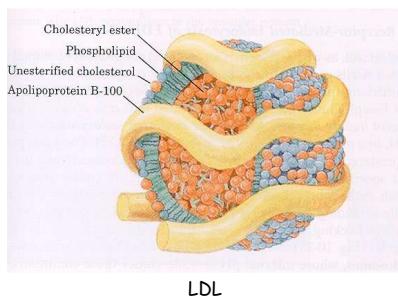


26

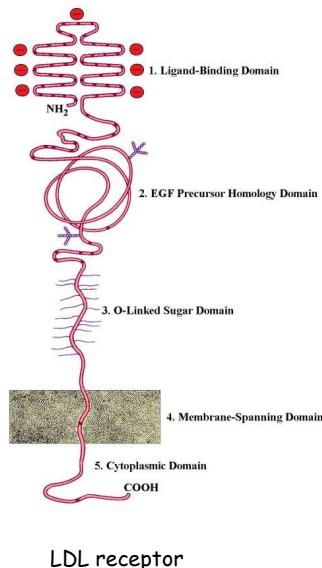
## Familiárna hypercholesterolémia

### Príčina

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



LDL



LDL receptor

27

## Familiárna hypercholesterolémia

### Výskyt

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

### Príznaky

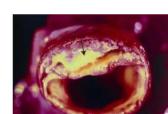
- výrazne vysoká hladina LDL-cholesterolu
- urýchlená ateroskleróza



Xantómy

### • 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

28

## Marfanov syndróm

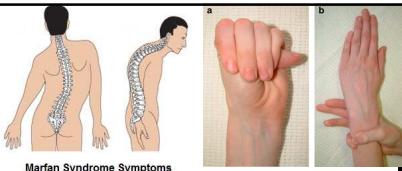
- Dedičná porucha spojivového tkaniva

### 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 Laden

29

## Achondroplázia

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

### 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
- Brachydaktýlia, postaveniu prstov do tvaru trojzubca
- Makrocefália, prominujúce čelo - neurologické príznaky
- Inteligencia normálna

30

## Autozómovo recesívne ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- autozóm

### klinická manifestácia

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

### riziko postihnutia detí

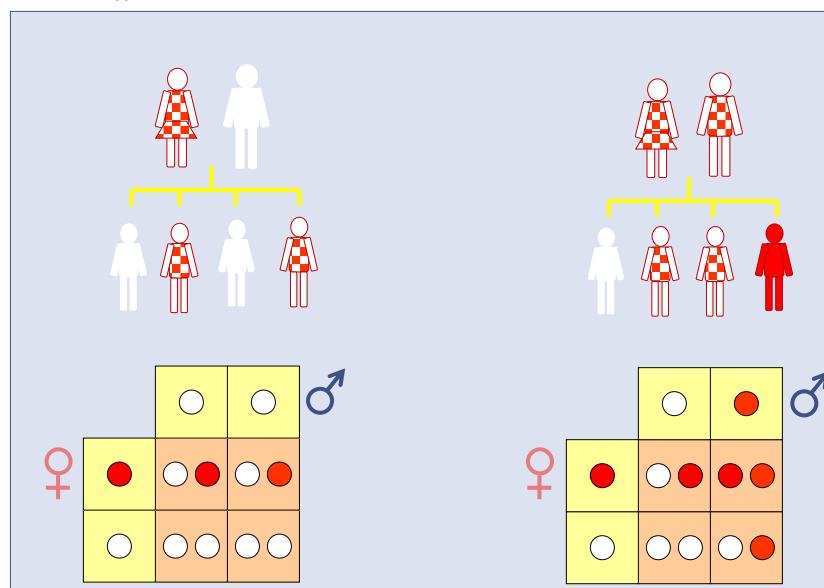
- rodičia: zdravý + heterozygot (bez príznakov): dieťa 50% pravdepodobnosť - heterozygot (bez príznakov),
- obaja rodičia heterozygoti: dieťa 25% homozygot (postihnutý), 50% heterozygot (bez príznakov)
- rodičia: heterozygot + homozygot: pravdepodobnosť u dieťaťa 50% homozygot, 50% heterozygot

### pravdepodobnosť postihutia žien a mužov

- rovnaká

31

## Autozómovo recesívne ochorenia



32

## Autozómovo recesívne ochorenia

### charakteristické znaky

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

### niektoré ochorenia

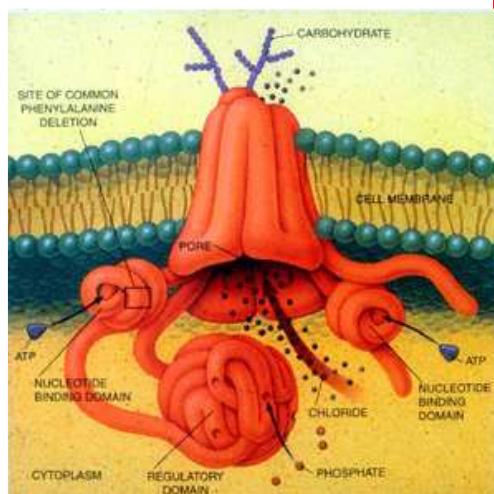
- väčšina enzymopatií
- kosáčikovitá anémia
- talasémie
- cystická fibróza
- xeroderma pigmentosum

33

## Cystická fibróza

### Príčina

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



34

## Klinické príznaky

### Dýchacie problémy

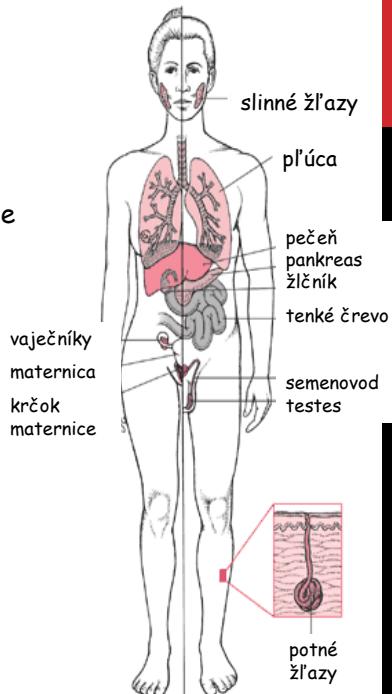
- pretrvávajúci kašel, časté zápaly
- zrýchlené, sipavé, povrchné dýchanie
- časté infekcie plúc a dýchacích ciest
- astma a zápaly dutín postupujúce poškodenie plúc

### Tráviace problémy

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

### Iné

výrazne slaný pot - často prvá známka u malých detí



35

## Fenylketonúria

(hyperfenylalaninémia, Oligophrenia phenylpyruvica)

### Príčina

- porucha metabolismu 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

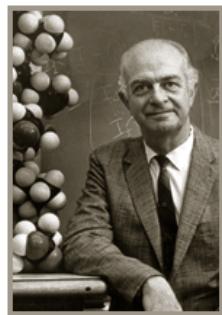


36

## Kosáčikovitá anémia

### Príčina

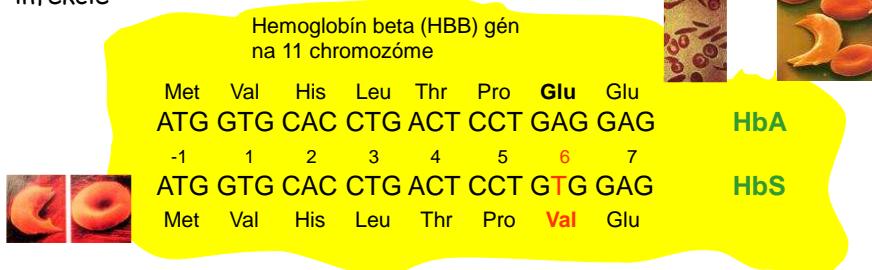
- Bodová mutácia - missense
- HbS
- Kyselina glutámová - hydrofilná, valín - hydrofóbna
- Deoxygenovaný HbS sa zráža - deformuje erytrocyty a ↓ ich elasticítu - upcháva kapiláry



Linus Carl Pauling

### Klinické príznaky

- Vazookluzívna kríza, bolest', anémia, infarkty, opuchy, infekcie



37

## 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% sýnov (hemizygoti)
- pri postihnutí otca postihnuté všetky dcéry (heterozygotky), všetci sú synovia zdraví

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- u mužov aj u žien, ale prevažujú ženy

### charakteristické znaky

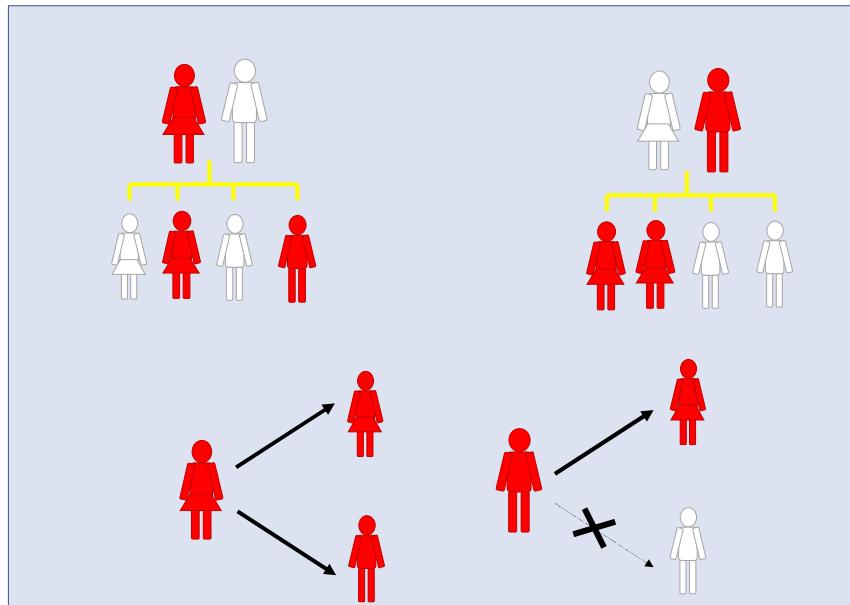
- u postihnutých žien (heterozygotiek) „normálny“ gén pôsobí tlivo na expresiu patologického génu, a preto u mužských pacientov (hemizygotov) možno očakávať ďažší až letálny priebeh

### niektoré ochorenia

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

38

## X dominantné ochorenia



39

## 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 skolioze, poruchy dýchania, apnoe, poruchy spánku,
- epileptické záchvaty
- arytmie



40

## 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

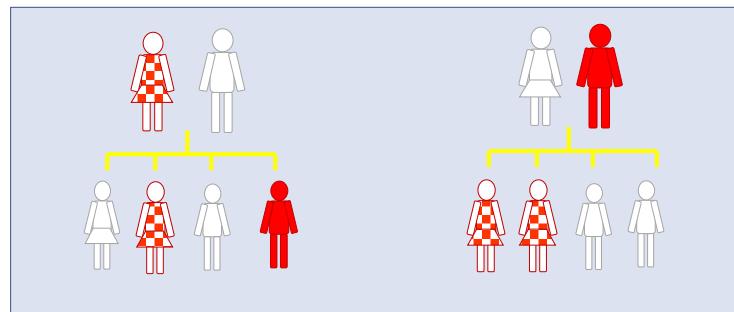
- hlavne u mužov
- u žien veľmi výnimočne (napr. zväzok postihnutého muža - hemizygota so ženou prenášačkou - heterozygotkou)
- Ženy heterozygotky (prenášačky) môžu mať klinické príznaky - príčina: lyonizácia - náhodné inaktivácia jedného X chromozómu - ak ostane viac aktívnych X chromozómov s mutáciou,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

41

niektoré ochorenia

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

## X recesívne ochorenia



42

## Hemofília

### Príčina

Hemofília A - absencia alebo nedostatok zrážacieho faktora VIII

Hemofília B - absencia alebo nedostatok zrážacieho faktora IX

### Príčina

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



Britská kráľovná Viktoriá  
najznámejšia prenášačka hemofílie



Najznámejší hemofilik v histórii  
ruský cárovič Alexej

43

## Duchenneova muskulárna dystrofia

### Príčina

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

### Príznaky

- Progresívna svalová slabosť
- Zväštna „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)

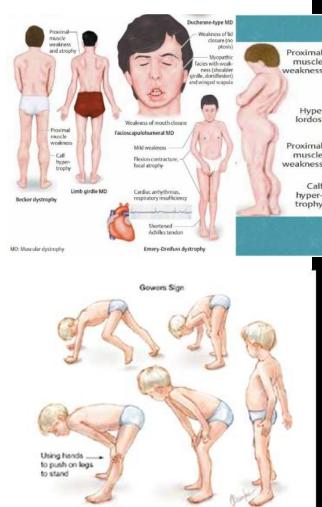
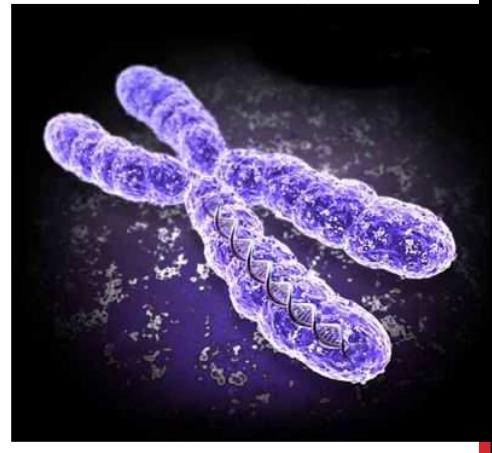


Figure 2. Image of Gower's Sign used with permission from JAMA.\*

44

# CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE



45

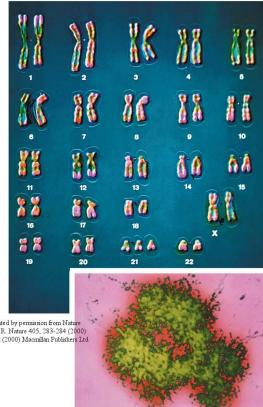
# NUMERICKÉ ODCHÝLKY CHROMOZÓMOV

46

## Numerické odchýlky autozómov

### Downov syndróm

47, XY/XX + 21



#### 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

47

#### 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
- skloný k leukémii
- narušená funkcia štítnnej žľazy



#### Typické telesné znaky

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



48

## Patauov syndróm

Trizómia chromozómu 13

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



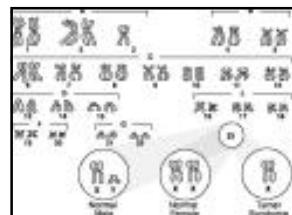
## Edwardsov syndróm

Trizómia chromozómu 18

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



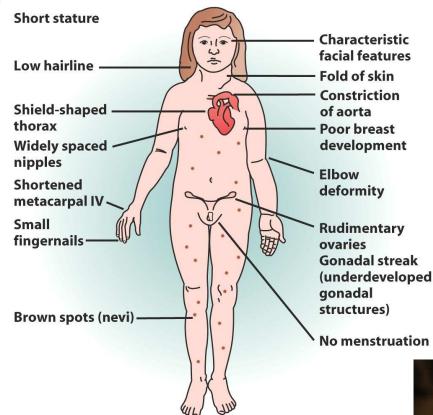
49



## Numerické odchýlky gonozómov

### Turnerov syndróm

45, X0



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

50

**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**

**Frontal baldness absent**

**Poor beard growth**

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

**Osteoporosis**

**Female-type pubic hair pattern**

**Small testes**

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

© Clinical Tools, Inc.

51

**Superfemale syndróm  
47,XXX**

**Supermale syndróm  
47,XYY**

**Karyotype: 47,XXX**

**Superžena**

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

**Supermuž**

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

52

# ŠTRUKTURÁLNE ABERÁCIE CHROMOZÓMOV

53

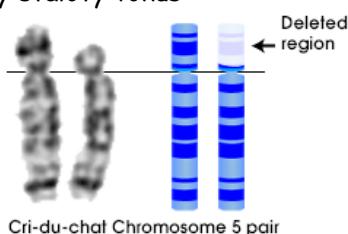
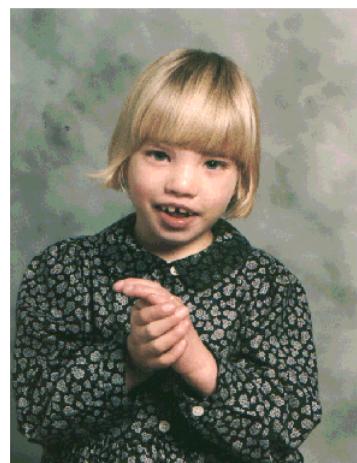
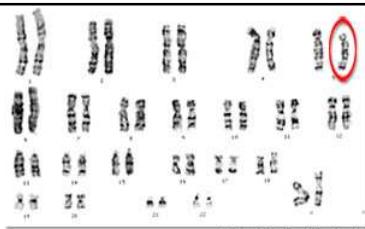
## Cri du chat

### Príčina

- Delécia krátkeho ramienka chromozómu 5

### Príznaky

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



54

**Philadelphský chromozóm**

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

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

Onkoproteín bcr-abl s tyrozínskinkázovou aktivitou

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

Slide 75

55

## MITOCHONDRIÁLNA DEDIČNOSŤ

56

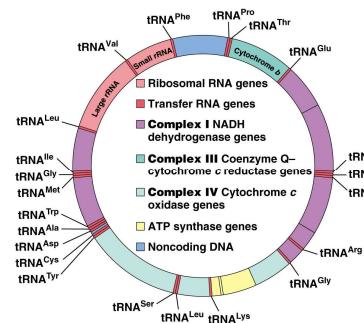
## Mitochondriálna dedičnosť

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 kódóny - 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)



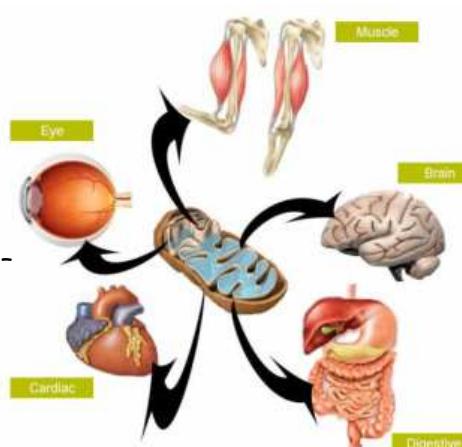
57

## Mitochondriálne choroby

Zriedkavé, zväčša komplexné choroby postihujúce viaceru tkaniv, orgánov, alebo orgánových systémov.

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

Akumulácia mutácií mtDNA - význam v starnutí?



58

29

## Mitochondriálne choroby

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

59

## POLYGÉNOVÉ A KOMPLEXNÉ CHOROBY



60

Ochorenia, ktoré sú výsledkom kumulatívneho účinku viacerých nealelických génov + faktorov vonkajšieho prostredia (patrí sem väčšina najčastejších humánnych ochorení).

## POLYGÉNOVÉ OCHORENIA

Spôsobené interakciou viacerých nealelických génov a vonkajších faktorov, ale prispenie vonkajších faktorov, napr. životného prostredia alebo životného štýlu je len minimálne alebo sekundárne, napr.

- Hypertenzia
- Astma
- Schizofrénia

## KOMPLEXNÉ OCHORENIA

Spôsobené interakciou viacerých nealelických génov a vonkajších faktorov. Genetické faktory prispievajú k náchylnosti, ale faktory životného prostredia (ako je strava, telesná aktivity alebo vystavenie patogénom) hrajú podstatnú úlohu vo vývoji a progresii ochorenia, napr.

- Obezita
- Diabetes mellitus 2. typu
- Ochorenie koronárnych artérií

61



## EPIGENETICKÉ MECHANIZMY

62



## Ako je možné že...

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

... ženy s dvomi veľkými X chromozómami a muži s jedným veľkým X chromozómom a jedným maličkým Y chromozómom 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...)?

## A môže...

...mat' naša strava, lieky a iné vonkajšie faktory vplyv na našu genetickú informáciu? Môžeme takéto zmeny preniesť na našich potomkov?

63

## Epigenetické mechanizmy

- Reverzibilné chemické modifikácie rôznych zložiek chromatínu (komplex DNA a proteínov v jadre bunky) ale aj rôznych RNA (v jadre a aj v cytoplazme), ktoré majú vplyv na uplatnenie sa genetickej informácie.
- Regulujú expresiu génov ovplyvnením procesov transkripcie, translácie, alebo aj reguláciou aktivity bielkovín.
- Môžeme si ich zjednodušene predstaviť ako chemické značky, ktoré sa pripoja na DNA, históny, RNA a pod. a tým „zapínajú“, alebo „vypínajú“ gény.

## Epigenetické faktory

- diéta, jej množstvo (napr. dlhodobé hladovanie), ale aj jej zloženie (napr. nadmerný príjem tukov), alebo konkrétnie zložky potravy (kyselina listová, fytoestrogény a pod.),
- polutanty v prostredí (napr. t'ažké kovy),
- fajčenie, nadmerné pitie alkoholu, užívanie drog alebo liekov
- fyzická aktivita a sedavý spôsob života,
- dlhodobý stres,
- nedostatočná starostlivosť v útlom veku, týranie, zneužívanie a pod.

64

**ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ**



65