

DEDIČNOSŤ A DEDIČNÉ OCHORENIA

GENETIKA V ZUBNOM LEKÁRSTVE

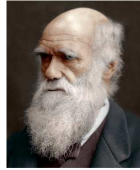
MVDR. EVA LOVÁSOVÁ, PHD.
eva.lovasova@upjs.sk

ÚSTAV PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE LF UPJŠ
2024/2025


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** - "vrodené metabolické poruchy"



Charles Darwin



Johann Gregor Mendel



Thomas Morgan

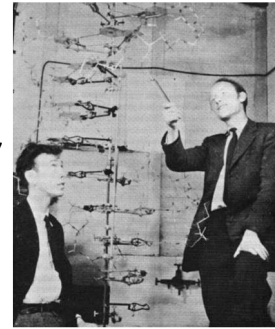
2

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 prispeli aj röntgenové štúdie DNA Maurice Wilkina, 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 kompletnej zmapovaní ľudského genómu
- Naďalej - „vyplňame medzier“
- 2022 - kompletne sekvenovanie chromozómu Y



Rosalind Franklin



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

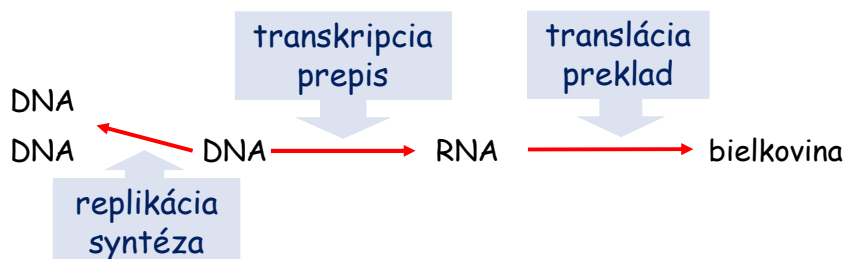
3

Genetický kód

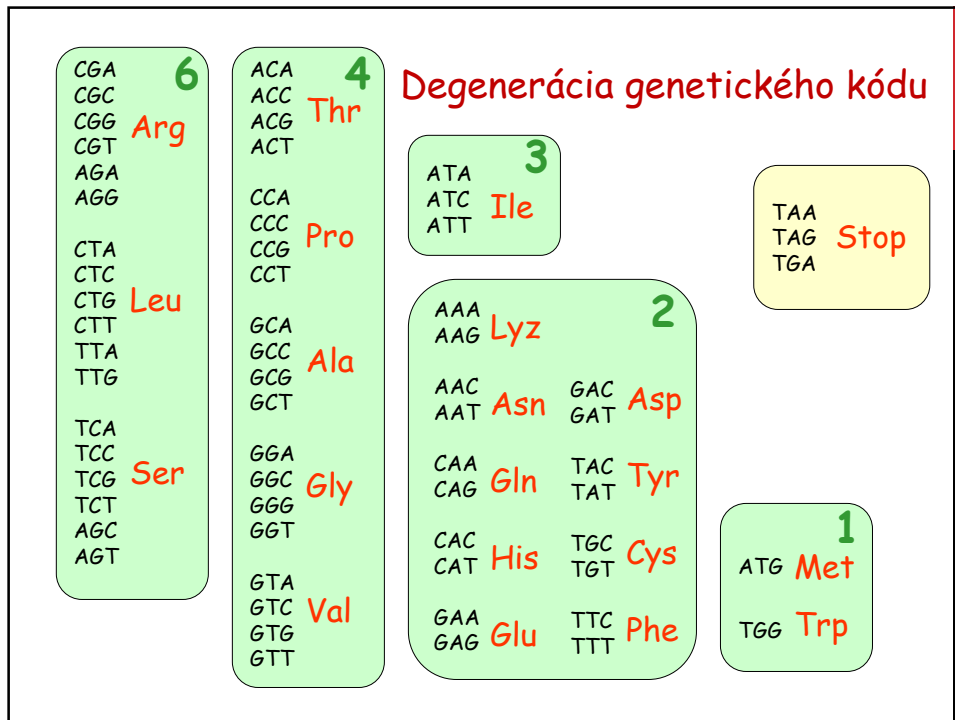
- genetická informácia je v štruktúre DNA zapísaná vo forme genetického kódu
- genetický kód je tripletový
- 1 triplet (1 kodón) znamená zaradenie jednej aminokyseliny do bielkovinového reťazca

Ústredná dogma molekulovej biológie (F. Crick 1958)

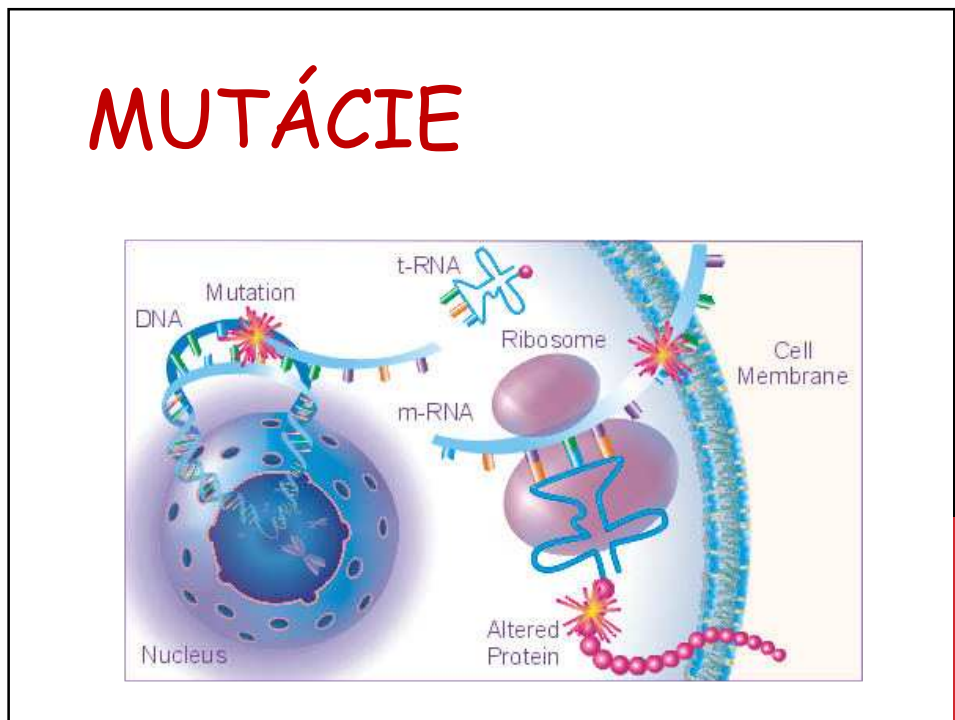
hovorí o realizácii genetickej informácie v bunke



4



5



6

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)

7

- **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 zvýhodňujú 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

8

Bodové mutácie

Klasifikácia podľa vplyvu na poradie nukleotidov

| Substitúcie - zámény báz | | | | Zmeny v počte báz | | | |
|--------------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|------------------|-----------------|--|
| tranzícia | | transverzia | | delécia | | inzercia | |
| Thr | Val | Ile | Gly | Thr Val His | Ile Gly | | |
| ACA | GTA | ATT | GGA | ACA G TACAC | ATTGGA | | |
| G CA | G CA | ATA | T GA | Thr Tyr ? | Ile Arg ? | | |
| Ala | Ala | Ile | Stop | ACATACAC | ATT C GGA | | |

9

Bodové mutácie

Klasifikácia podľa vplyvu na poradie aminokyselín

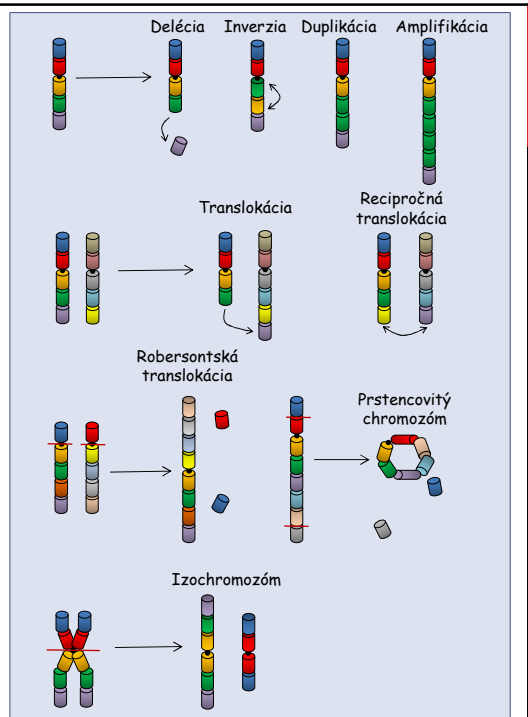
| | |
|--|--|
| <p>silent - nemá mutácia - neprejaví sa vo fenotype</p> <p>same sense - synonymická mutácia (mutácia nemeniaca zmysel)</p> | <p>Ile ATT ATA Ile</p> |
| <p>missense - nesynonymická mutácia (mutácia meniaci zmysel)</p> | <p>Glu GAG GTG Val</p> |
| <p>nonsense - nezmyselná mutácia</p> |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

10

Chromozómové mutácie

Štrukturálne aberácie chromozómov

- zlom chromozómu

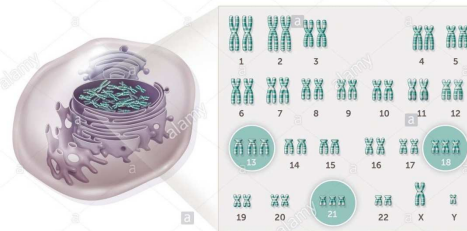


11

Genómové mutácie

Numerické odchýlky chromozómov

- **Polyplóidia** - počet celých sád chromozómov v bunke je vyšší ako dve
 - **Triploída** - tri sady chromozómov - 69 chromozómov
 - **Tetraploída** - štyri sady chromozómov - 92 chromozómov
- **Aneuploída** - 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.

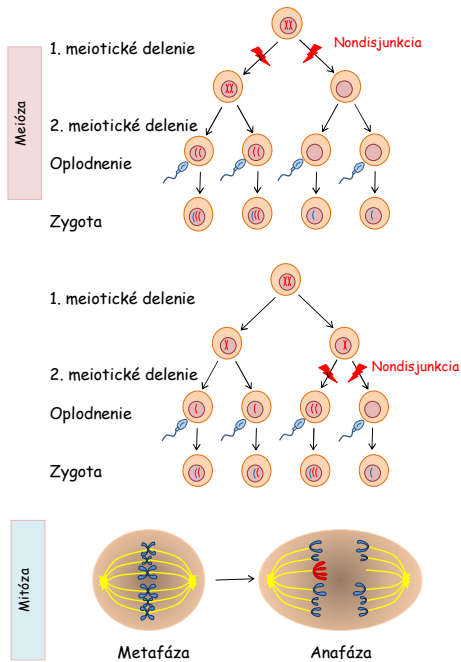


12

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 gametogéze.



13

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 vedie 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

14

Mutácia vs. polymorfizmus

3. Závažnosť

- **Génová mutácia** - často (ale nie vždy) spôsobuje nejaké špecifické ochorenie (tzv. dedičné ochorenia ako cystická fibróza, fenyلكetonúria ... 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).

15

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



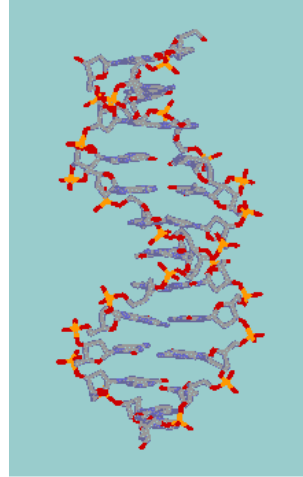
- genetické poruchy somatických buniek (nádory)
- mitochondriálne genetické ochorenia
- dynamické mutácie
- mutácie nekódujúcich oblastí



- poruchy epigenetickej regulácie expresie génov

16

MONOGÉNOVÉ CHOROBY



17

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

18

TYPY POSTIHNUTÉHO PROTEÍNU

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

19

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

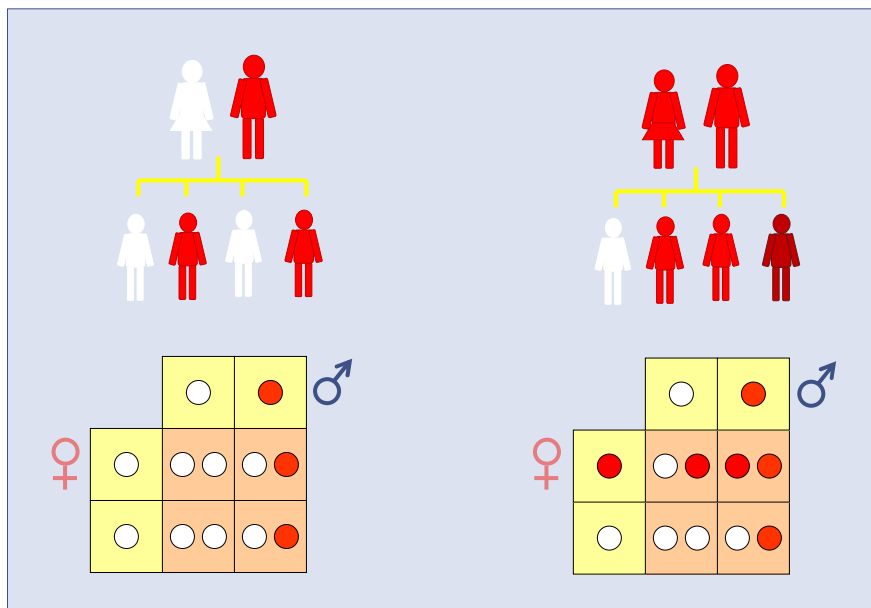
- 1 rodič heterozygot - 50% pravdepodobnosť postihnutia dieťaťa (heterozygoti)
- obaja rodičia heterozygoti - 75% pravdepodobnosť postihnutia (25% homozygot, 50% heterozygot)

pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

20

Autozómovo dominantné ochorenia



21

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

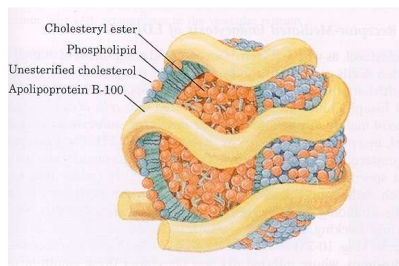
- familiárna hypercholesterolémia
- Marfanov syndróm
- achondroplázia
- akútna intermitentná porfýria

22

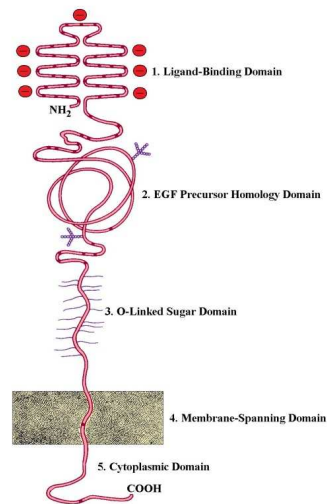
Familiárna hypercholesterolémia

Príčina

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



LDL



LDL receptor

23

Familiárna hypercholesterolémia

Výskyt

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

Príznaky

- výrazne vysoká hladina LDL-cholesterolu
- urýchlená ateroskleróza



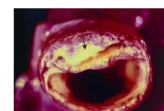
Xantómy

• 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



24

Marfanov syndróm

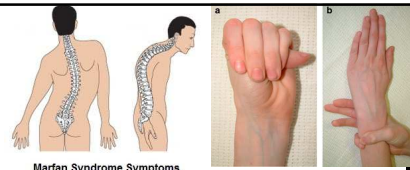
- Dedičná porucha spojivového tkaniva

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



25

Achondroplázia

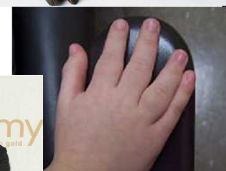
- prejavuje sa disproporčným nízkym vzrastom s krátkymi končatinami. Najčastejšia forma trpaslívstva.

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



26

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

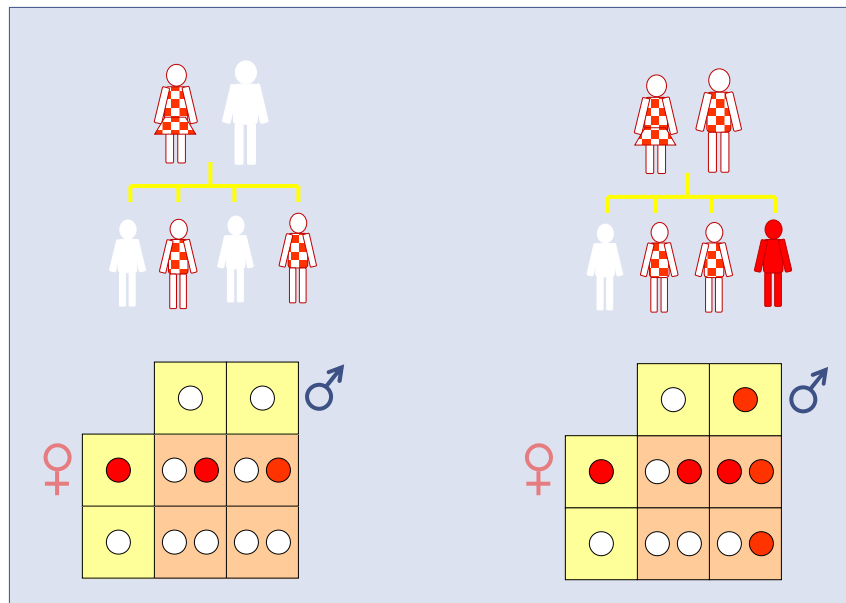
- rodičia: zdravý + heterozygot (bez príznakov): dieťa 50% pravdepodobnosť - heterozygot (bez príznakov),
- obaja rodičia heterozygoti: dieťa 25% homozygot (postihnutý), 50% heterozygot (bez príznakov)
- rodičia: heterozygot + homozygot: pravdepodobnosť u dieťaťa 50% homozygot, 50% heterozygot

pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

27

Autozómovo recesívne ochorenia



28

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

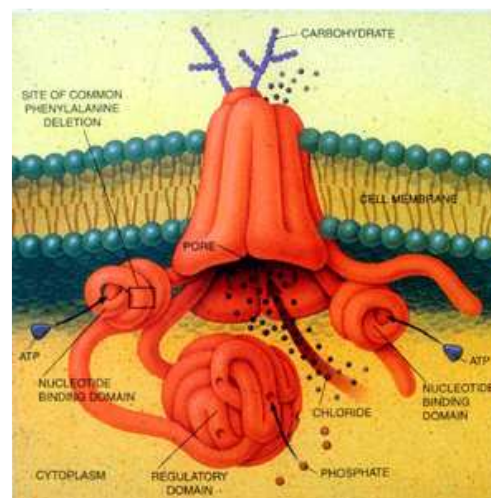
- väčšina enzymopatií
- kosáčikovitá anémia
- talasémie
- cystická fibróza
- xeroderma pigmentosum

29

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



30

Klinické príznaky

Dýchacie problémy

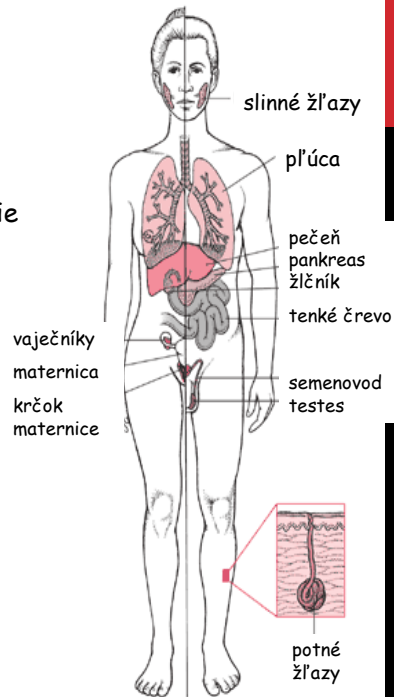
- pretrvávajúci kašeľ, časté zápaly
- zrýchlené, sipavé, povrchné dýchanie
- časté infekcie pľúc a dýchacích ciest
- astma a zápaly dutín postupujúce poškodenie pľúc

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
- neplodnosť - najmä muži



31

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

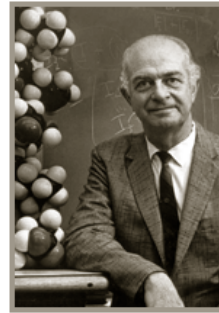


32

Kosáčikovitá anémia

Príčina

- Bodová mutácia - missense
- HbS
- Kyselina glutámová - hydrofilná, valín - hydrofóbna
- Deoxygenovaný HbS sa zráža - deformuje erytrocyty 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 | HbA |
| -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
| ATG | GTG | CAC | CTG | ACT | CCT | GTG | GAG | HbS |
| Met | Val | His | Leu | Thr | Pro | Val | Glu | |



33

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

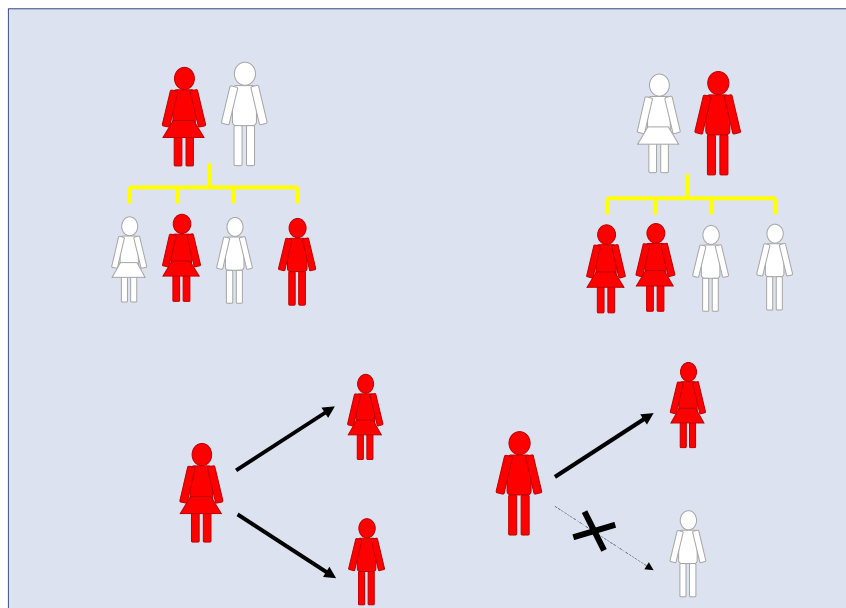
- u postihnutých žien (heterozygotiek) „normálny“ gén pôsobí tlmivo na expresiu patologického génu, a preto u mužských pacientov (hemizygotov) možno očakávať ťažší až letálny priebeh

niektoré ochorenia

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

34

X dominantné ochorenia



35

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



36

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

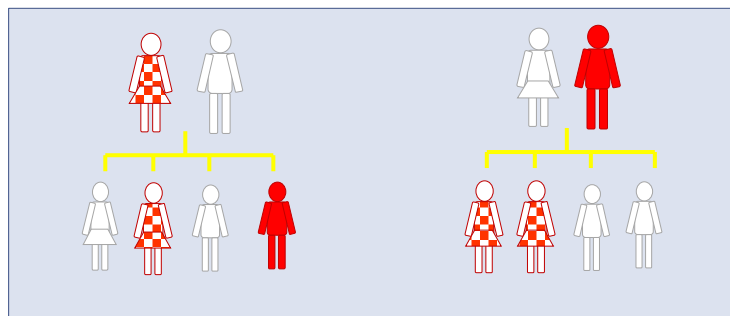
- hlavne u mužov
- u žien veľmi výnimočne (napr. zväzok postihnutého muža - hemizygota so ženou prenášačkou - heterozygotkou)
- Ženy heterozygotky (prenášačky) môžu mať klinické príznaky - príčina: lyonizácia - náhodné inaktivácia jedného X chromozómu - ak ostane viac aktívnych X chromozómov s mutáciou,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

37

niektoré ochorenia

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

X recesívne ochorenia



38

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 cárvič Alexej

39

Duchenneova muskulárna dystrofia

Príčina

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

Príznaky

- Progresívna svalová slabosť
- Zváštna „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)

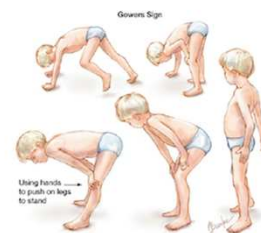
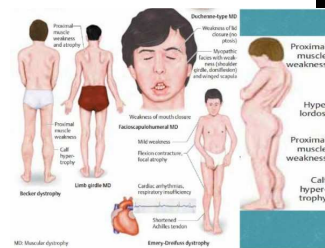


Figure 2. Image of Gower's Sign used with permission from JAMA.*

40

GENETIKA V ZUBNOM LEKÁRSTVE MONOGÉNOVÉ OCHORENIA

Marfanov syndróm

(AD porucha spojivového tkaniva)

- Vysoká klenba podnebia
- Husté nepravidelné zuboradie



Ehlersov-Danlosov syndróm

(AD porucha spojivového tkaniva)

- Závažné ochorenia periodontu
- Extrémna ohybnosť kĺbov a elasticita kože
- Fragilita ciev - podliatiny



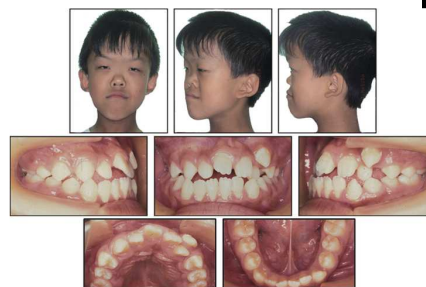
41

GENETIKA V ZUBNOM LEKÁRSTVE MONOGÉNOVÉ OCHORENIA

Achondroplasia

(AD dysplázia kostí, trpaslíctvo)

- charakteristické kraniofaciálne znaky, makrocefália, plochý koreň nosa, hypoplázia hornej čeľuste, hyperplázia dolnej čeľuste, makroglosia, gingivitída...



Lesch-Nyhan syndrome

(AR porucha metabolizmu purínov)

- Sebapoškodzovanie - zuby, jazyk, pery..., prsty...)



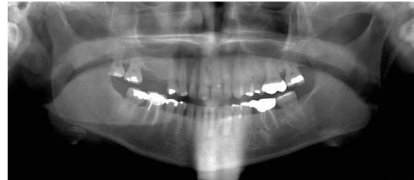
42

GENETIKA V ZUBNOM LEKÁRSTVE MONOGÉNOVÉ OCHORENIA

Gaucherova choroba

(AR, porucha metabolizmu sfingolipidov)

- rádioluscentné lézie v čel'usti
- strata zubov



Osler-Weber-Rendu syndróm

(AD, blood vessel disorder)

- teleangiektázie na jazyku, v ústnej dutine a na sliznici nosa



Osteogenesis imperfecta

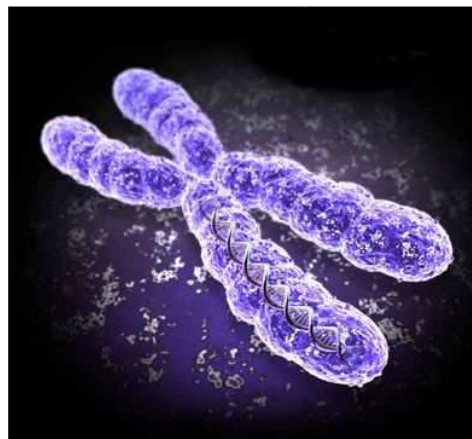
(choroba krehkých kostí, AD porucha metabolizmu kostí)

- opalescentné voľne pohyblivé zuby



43

CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE



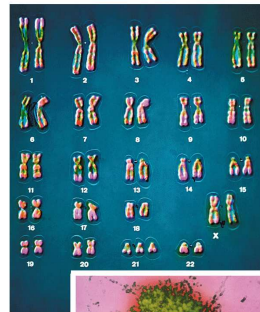
44

NUMERICKÉ ODCHÝLKY CHROMOZÓMOV

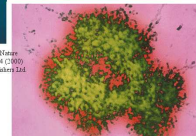
45

Numerické odchýlky autozómov

Downov syndróm 47, XY/XX + 21



Reprinted by permission from Moore
Review 2, Hanes 403, 383, 384 (2002)
Copyright (2009) Mosby/Elsevier Publishing 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

46

Formy

- Vol'ná 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, nepretrúšená priečna ryha na dlani (opičia ryha)
- otvorené ústa, ovisnuté kútiky úst, veľký jazyk
- krátky krk
- malé uši



47

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
-



48

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

49

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

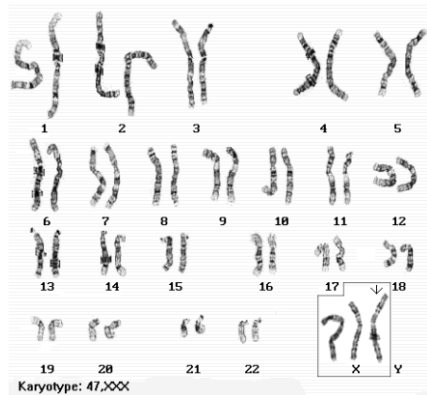
Frontal baldness absent
Poor beard growth
Breast development (in 30% of cases)
Osteoporosis
Small testes

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

50

Superfemale syndróm

47,XXX

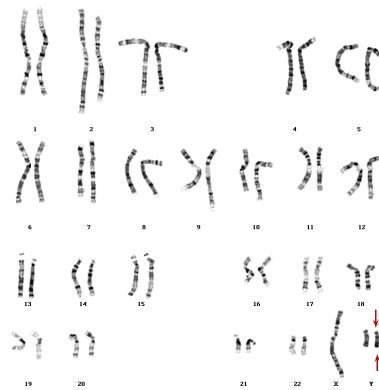


Superžena

- 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 ???

51

ŠTRUKTURÁLNE ABERÁCIE CHROMOZÓMOV

52

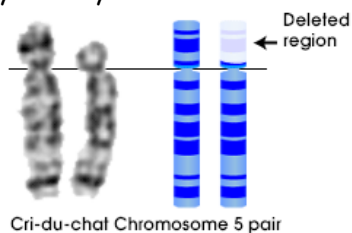
Cri du chat

Príčina

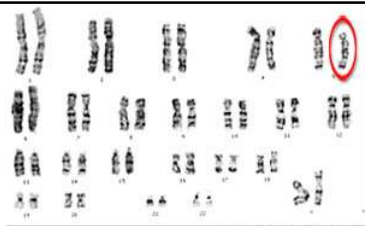
- Delécia krátkeho ramienka chromozómu 5

Príznaky

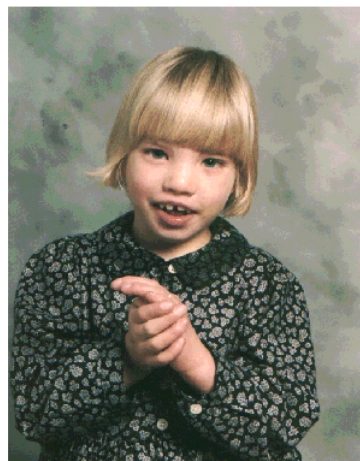
- Charakteristický mačací plač - nesprávny vývoj hrtana
- Retardovaný duševný a telesný vývoj
- KVS a respiračné problémy
- Malá hlava s nízko sediaceri ušami, malá brada, široké nosné dierky, ďaleko od seba ležiace oči, škúlenie, chyby chrupu
- Znížený svalový tonus



Cri-du-chat Chromosome 5 pair

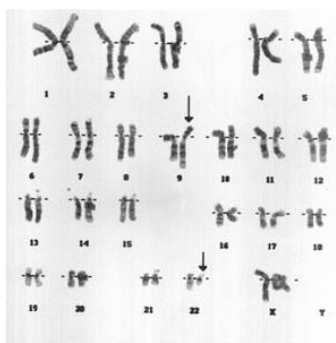


Tokyo Medical University



53

Philadelphský chromozóm

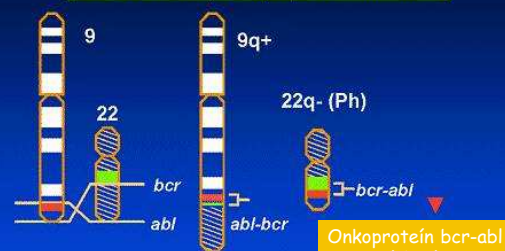


The abnormality seen by Nowell & Hungerford on chromosome 22, Now known as the Philadelphia Chromosome.



Slide 75

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



Onkoproteín bcr-abl s tyrozínkinázovou aktivitou

- 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)

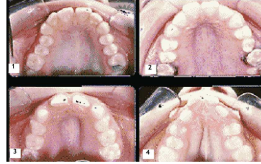
54

GENETIKA V ZUBNOM LEKÁRSTVE CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE

Turnerov syndróm

(45,X0)

- vysoká klenba podnebia



Downov syndróm

(trizómia 21)

- macroglosia s hypertofickými papilami
- vysoká klenba podnebia alebo ráštep



Cri-du-Chat syndróm

(parciálna monozómia chromozómu 5)

- mandibulárna mikroretrognácia, vysoké podnebie, hypoplázia skloviny, chronická periodontitída, oneskorené prerezávanie zubov



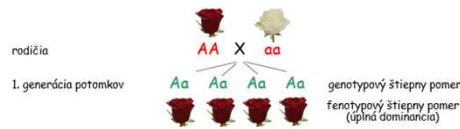
55

NEMENDELOVSKÁ DEDIČNOSŤ

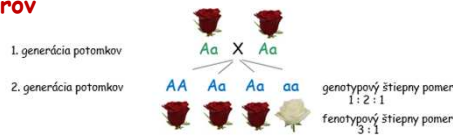
56

Mendelove zákony dedičnosti

1. Zákon uniformity



2. Zákon štiepných pomerov



3. Zákon o voľnej kombinácii alel

| | | AaBb | | | | |
|------|----|------|------|------|------|---|
| | | AB | Ab | aB | ab | |
| AaBb | AB | AABB | AABb | AaBB | AaBb | genotypový štiepny pomer 1 : 2 : 1 : 2 : 4 : 2 : 1 : 2 : 1 |
| | Ab | AABb | AAbb | AaBb | Aabb | |
| | aB | AaBB | AaBb | aaBB | aaBb | fenotypový štiepny pomer 9 : 3 : 3 : 1 |
| | ab | AaBb | Aabb | aaBb | aabb | |

57

Nemendelovská genetika sa zaoberá typmi dedičnosti, ktoré sa neriadia základnými princípmi stanovenými Gregorom Mendelom.

Príklady:

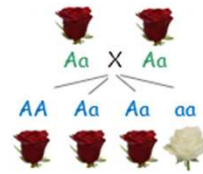
- Neúplná dominancia** - na fenotypovom prejave heterozygota sa podieľa nielen dominantná, ale aj recesívna alela. Výsledný fenotyp je tvorený ich „zmiešaným“ účinkom. Homozygot a heterozygot majú rozdiely vo fenotype - klinické príznaky homozygota sú intenzívnejšie ako u heterozygota
- Kodominancia** - vo fenotype sa plne prejavujú obe alely
- Variabilná expresivita** - kvalitatívne rozdiely vo fenotype u ľudí s rovnakým genotypom. Rozdiely sú v intenzite príznakov, v čase ich nástupu, alebo v prípade širšieho klinického obrazu v kombinácii prítomných príznakov.
- Neúplná penetrancia** - kvantitatívne rozdiely vo fenotype u ľudí s rovnakým genotypom. Vyjadruje sa v percentách. Napr. 60 % penetrancia znamená, že z 10 ľudí s daným fenotypom (danou mutáciou) len 6 majú príznaky ochorenia a 4 sú úplne bez príznakov.
- Pleiotropia** - jeden gén ovplyvňuje viacero znakov (napr. gén kódujúci rastový hormón ovplyvňuje rast kostí, ale aj metabolizmus, imunitné funkcie, bunkovú reparáciu...)
- Epistáza** - jeden gén ovplyvňuje expresiu iného génu (nealelického, z iného génového páru), maskuje alebo mení jeho účinky (napr. gén TGF- β 1 môže modifikovať expresiu mutovaného CFTR génu a vplývať na intenzitu príznakov cystickej fibrózy)
- Genómový imprinting** - Odlišná expresia alel génu v závislosti od toho, či je zdedená od matky alebo otca.
- Nestabilné opakovanie trinukleotidov** - abnormálna expanzia opakovaní trinukleotidov
- Mitochondriálna dedičnosť**

58

Úplná dominancia (typická mendelovská)
fenotypový prejav dominantnej alely úplne maskuje fenotypový prejav recesívnej alely

rodičia

potomkovia



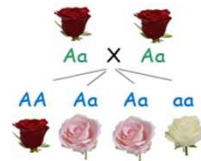
Odchýlky od Mendelových zákonov dedičnosti

Neúplná dominancia

na fenotypovom prejave sa podieľa nie len dominantná ale aj recesívna alela

rodičia

potomkovia

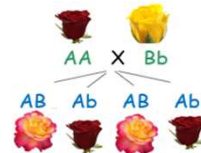


Kodominancia

ak pár tvoria dve dominantné alely, vo fenotype sa prejavajú obe

rodičia

potomkovia



59

Variabilná expresivita Syndaktýlia



Neúplná penetrancia Ektrodaktýlia



60

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

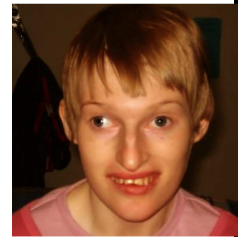
Príznaky

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 puppet syndrome - syndróm šťastnej bábiky)...



Praderov-Williho syndróm



Angelmanov syndróm

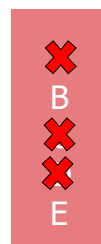
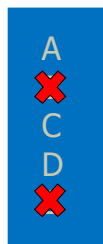
61

Rozdielna expresia génov na otcovských a materských chromozómoch



Pre väčšinu génov platí, že funkčné sú obe sady génov - na materskom aj otcovskom chromozóme $2 \times ABCDE$

(V súlade s mendelovskou genetikou: „Nový jedinec dostane dve sady faktorov (génov) jednu od otca a jednu od matky. Nie je rozdiel v tom, ktorý konkrétny faktor je od otca a ktorý od matky, oba prispievajú rovnakým spôsobom.“)

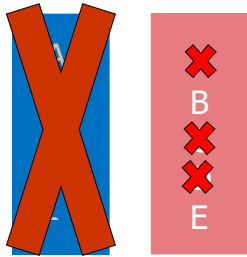


Sú výnimky (cca 1 % génov u človeka) - pre normálnu funkciu potrebujeme expresiu len **jednej alely**. Druhá alela je blokována na materskom alebo otcovskom chromozóme. Gén je blokový hypermetyláciou alebo modifikáciou histónov a neexprimuje sa.

$1 \times ABCDE$

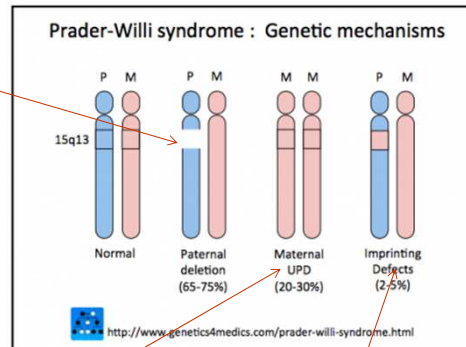
(Nemýliť si s dominanciou a recesivitou. Recesívny gén sa exprimuje, tvorí bielkovinu, len sa to vo fenotype neprejaví. Tu je druhá alela zablokovaná a neprepisuje sa.)

62



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

63

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 ochorenia - 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.

64

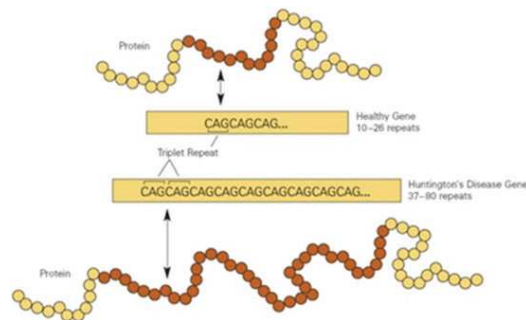
Dynamické mutácie Nestabilné opakovanie trinukleotidov

Príčina

- porucha pri replikácii alebo reparácii DNA

Choroby

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



65

Fragilný X chromozóm (Martinov-Bellovej syndróm)

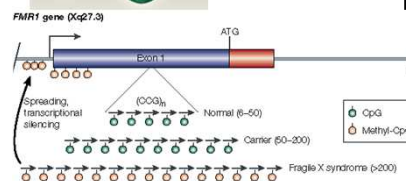
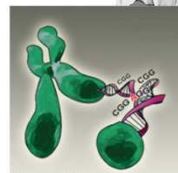
Príčina

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



66

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

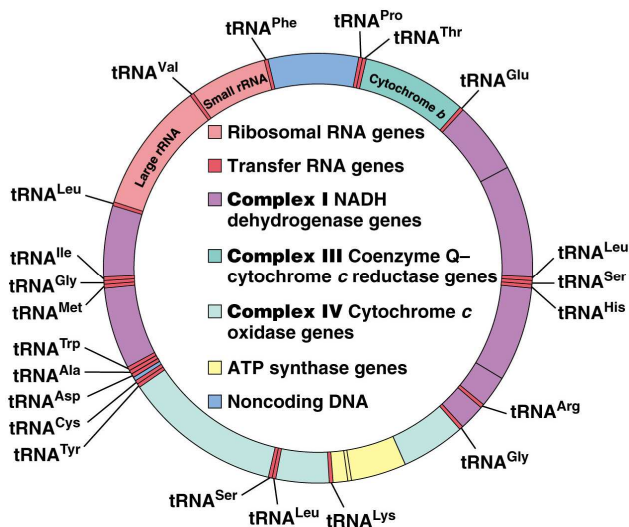
Kódy pre rôzne RNA (2 rRNA, 22 tRNA)

13 bielkovín terminálnej oxidácie

Maternálna dedičnosť (Eva)

67

Mitochondriálna DNA



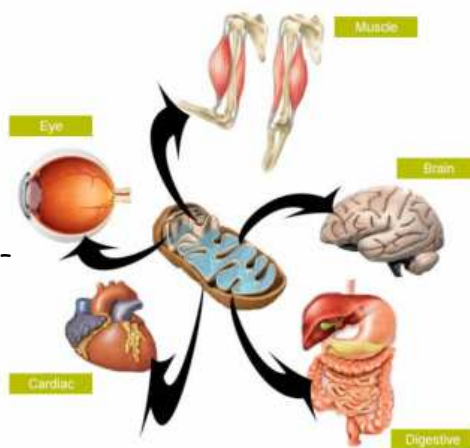
68

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?



69

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 | Ďileptické 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. |

70

GENETIKA V ZUBNOM LEKÁRSTVE NEMENDELSKÁ DEDIČNOSŤ

Fragilný X chromozóm

- Veľká a podlhovastá tvár
- Výrazné čelo a čel'ust'
- Vysoká klenba podnebia
- Makroglosia, microdontia, nadpočetné zuby



Angelmanov syndróm

- Ploché philtrum, tenká horná pera, výrazná dolná pera
- Široké ústa
- Malé zuby so širokými medzerami
- Malá brada



71

POLYGÉNOVÉ A KOMPLEXNÉ CHOROBY



72

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 prispievajú 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 aktivita alebo vystavenie patogénom) hrajú podstatnú úlohu vo vývoji a progresii ochorenia, napr.

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

73



EPIGENETICKÉ MECHANIZMY

74

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 malým 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.

Neovplyvňujú štruktúru génov ale ich aktivitu - ich „zapínanie“ a „vypínanie“.

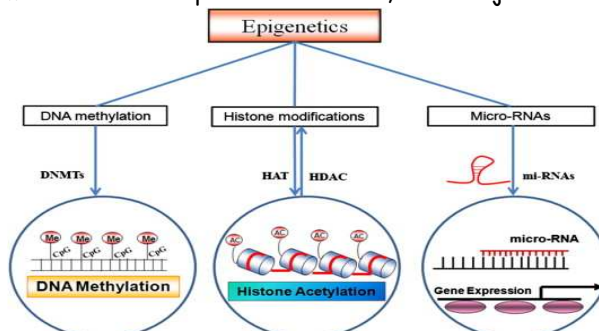
75

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. Tieto zmeny vedú k aktivácii alebo inhibícii expresie génov.

Nekódujúce RNA - mikroRNA je skupina krátkych jednovláknitých RNA o dĺžke 20 - 24 nukleotidov, ktoré brzdia expresiu cieľového génu na posttranskripčnej úrovni. Väzbou miRNA na mRNA sa zastaví proces translácie, alebo dôjde dokonca k rozštiepeniu mRNA.



76