

DEDIČNOSŤ A DEDIČNÉ OCHORENIA



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

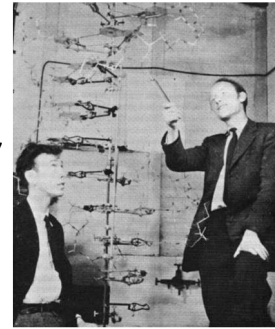
2

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 prislepeli aj röntgenové štúdie DNA Maurice Wilkinsa, a Rosalindy 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 kompletnej zmapovaní ľudského genómu
- Dodnes - „vypĺňane medzier“
- 2023 - kompletne sekvenovanie chromozómu Y



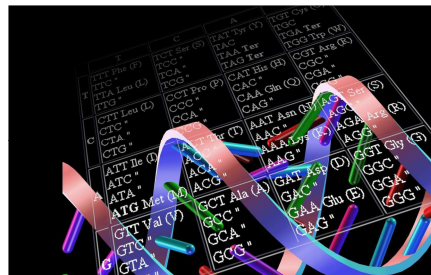
Rosalind Franklin



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

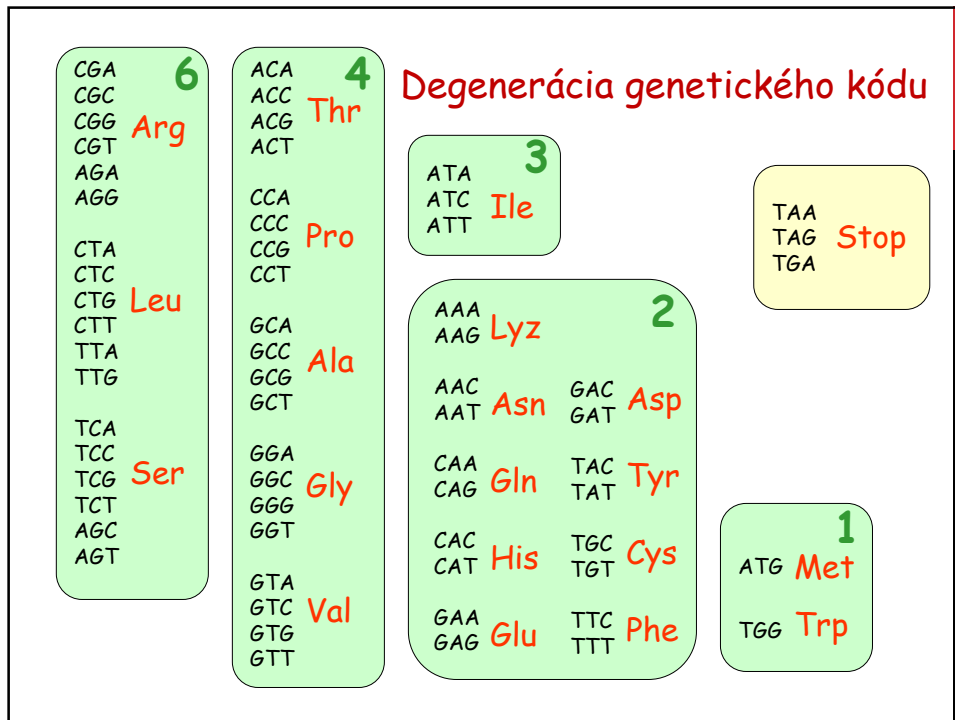
3

Genetický kód

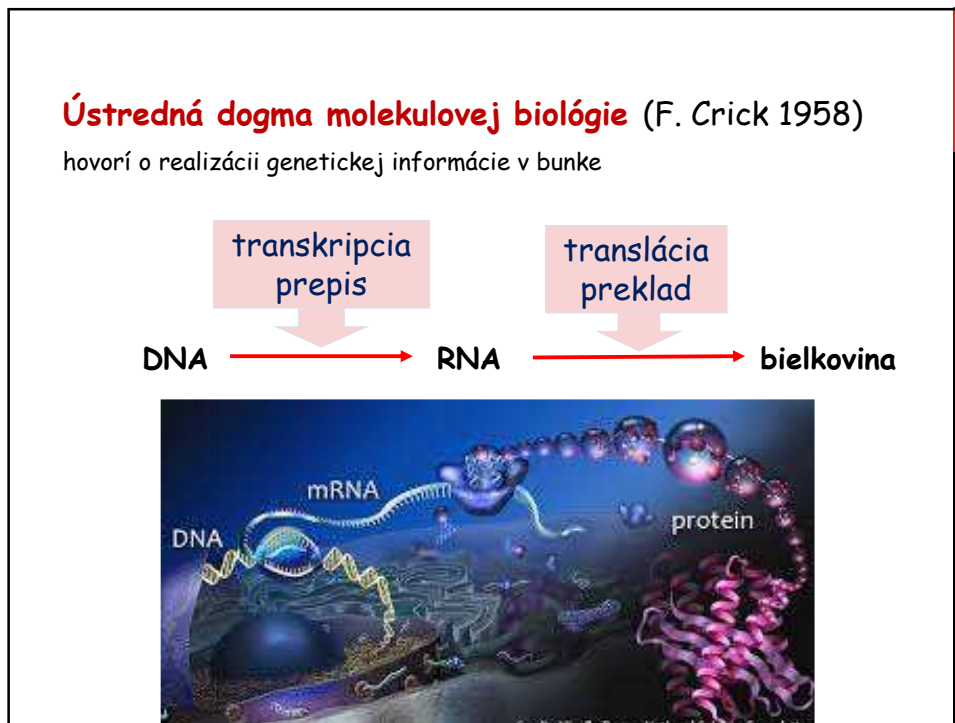


- genetická informácia je v štruktúre DNA zapísaná vo forme genetického kódu
- genetický kód je tripletový
- 1 triplet (1 kodón) znamená zaradenie jednej aminokyseliny do bielkovinového reťazca
- Genetický kód je redundantný (nadbytočný, degenerovaný)

4

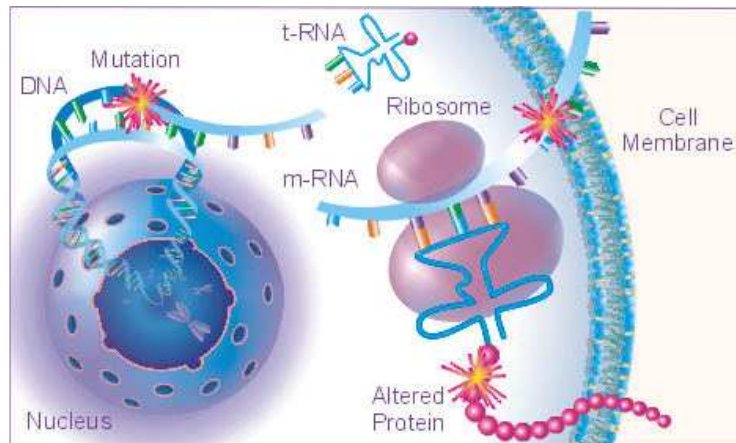


5



6

MUTÁCIE



7

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)

8

- **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 zvyhodňujú 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

9

Bodové mutácie

Klasifikácia podľa vplyvu na poradie nukleotidov

Substitúcie - zámény 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
ACAGTACAC
Thr Tyr ?
ACATACAC

inzercia

Ile Gly
ATTGGA
Ile Arg ?
ATTGGA

10

Bodové mutácie

Klasifikácia podľa vplyvu na poradie aminokyselín

silent - nemá mutácia - neprejaví sa vo fenotype
same sense - synonymická mutácia
 (mutácia nemeniaca zmysel)

Ile
ATT
ATA
Ile

missense - nesynonymická mutácia
 (mutácia meniaci zmysel)

Glu
GAG
GTG
Val

nonsense - nezmyselná mutácia

Gly
GGA
TGA
Stop

frame shift - posunová mutácia

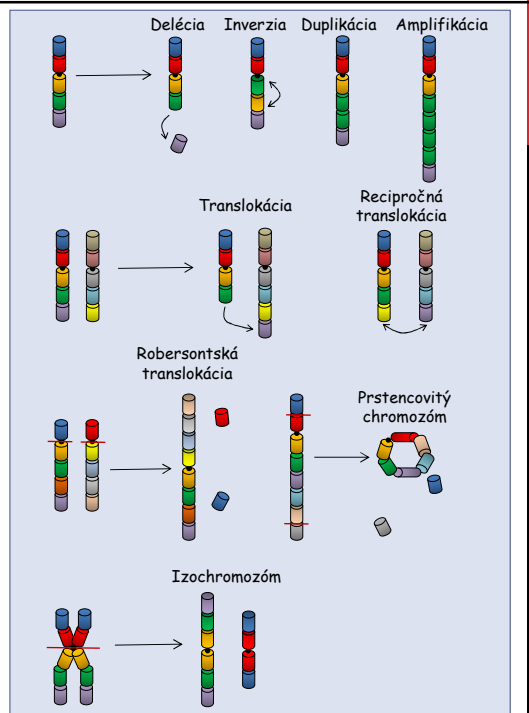
Thr Val His
ACAGTACAC
Thr Tyr ?
ACATACAC

11

Chromozómové mutácie

Štrukturálne aberácie chromozómov

• zlom chromozómu

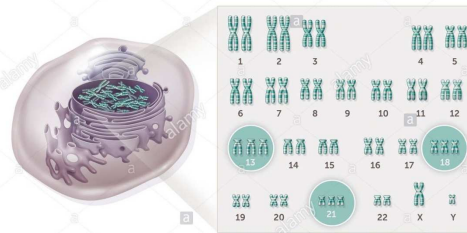


12

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.

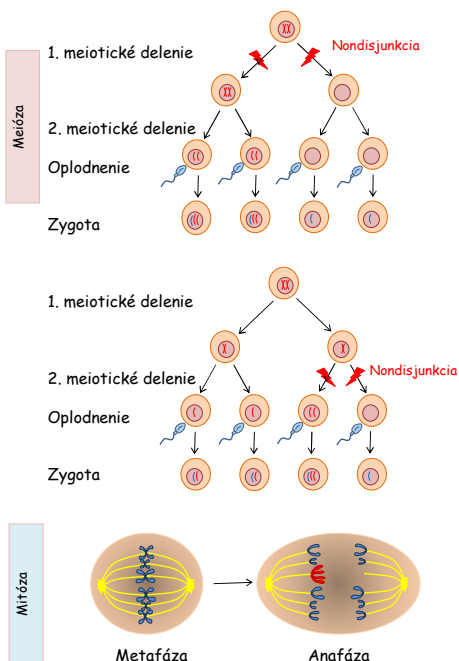


13

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.



14

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

15

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).

16

genetický patologický stav - patologický stav spôsobený mutáciou

hereditárne ochorenie - dedičné ochorenie

kongenitálne ochorenie - vrodené ochorenie

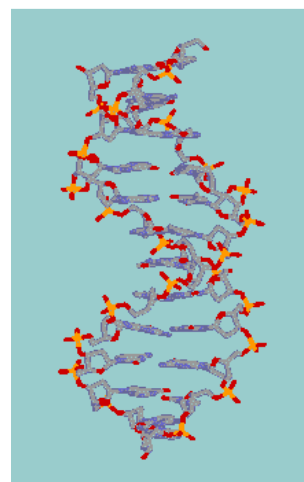
familiárne ochorenie - ochorenie so zvýšeným výskytom v rodine

GENETICKÉ PATOLOGICKÉ STAVY

- monogénové ochorenia
 - chromozómové ochorenia
 - polygénové ochorenia
- nové skupiny**
- genetické poruchy somatických buniek (nádory)
 - mitochondriálne genetické ochorenia
 - dynamické mutácie
 - mutácie nekódujúcich oblastí
- najnovšie**
- poruchy epigenetickej regulácie expresie génov

17

MONOGÉNOVÉ CHOROBY



18

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

19

TYPU POSTIHNUTÉHO PROTEÍNU

Funkcia proteínu	Príklady ochorení (proteín)	Dedičnosť
Enzým	Fenylketonúria (phenylalanínhydroxyláza)	AR
	Galaktozémia (galaktóza-1-P-uridylyltransferáza)	AR
	Akútna intermitentná porfýria (porfobilinogén-deamináza)	AD
Transporter	Cystická fibróza (Cl ⁻ 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

20

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

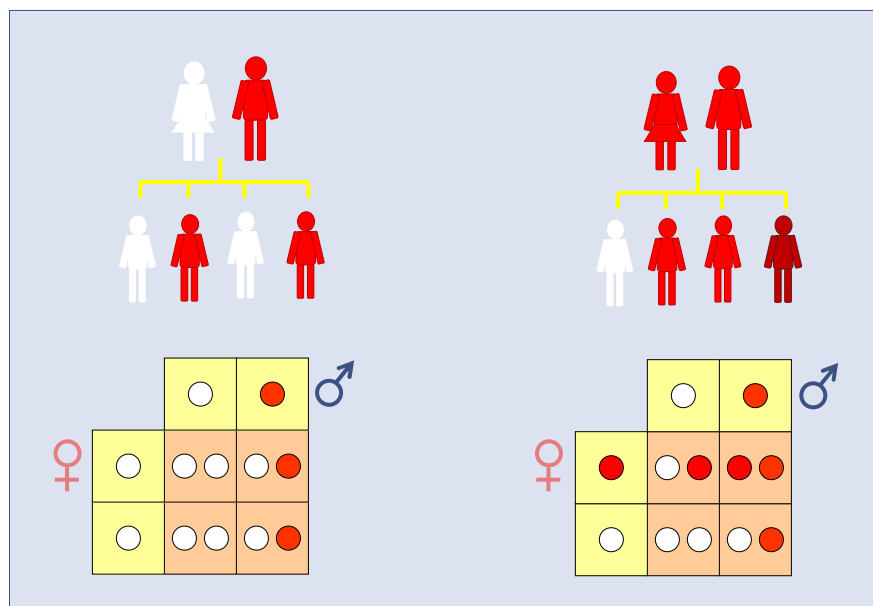
- 1 rodič heterozygot - 50% pravdepodobnosť postihnutia dieťaťa (heterozygoti)
- obaja rodičia heterozygoti - 75% pravdepodobnosť postihnutia (25% homozygot, 50% heterozygot)

pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

21

Autozómovo dominantné ochorenia



22

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

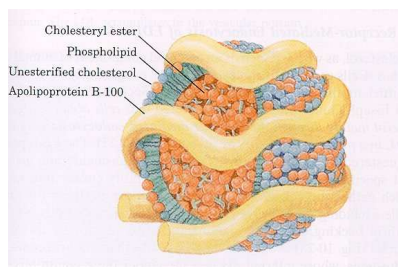
- familiárna hypercholesterolémia
- Marfanov syndróm
- achondroplázia
- akútna intermitentná porfýria

23

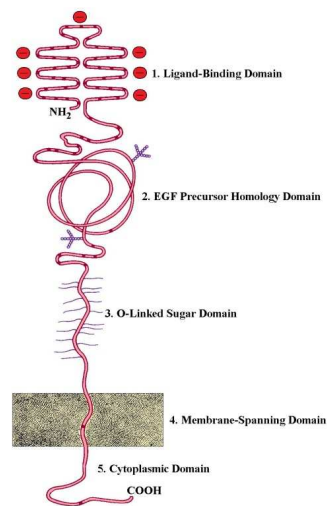
Familiárna hypercholesterolémia

Príčina

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



LDL



LDL receptor

24

Familiárna hypercholesterolémia

Výskyt

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

Príznaky

- výrazne vysoká hladina LDL-cholesterolu
- urýchlená ateroskleróza

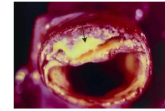


•u heterozygotov

- 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



25

Marfanov syndróm

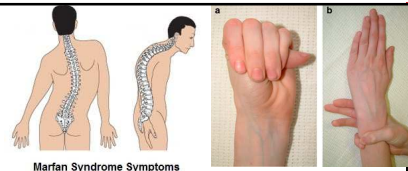
- Dedičná porucha spojivového tkaniva

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

26

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



27

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

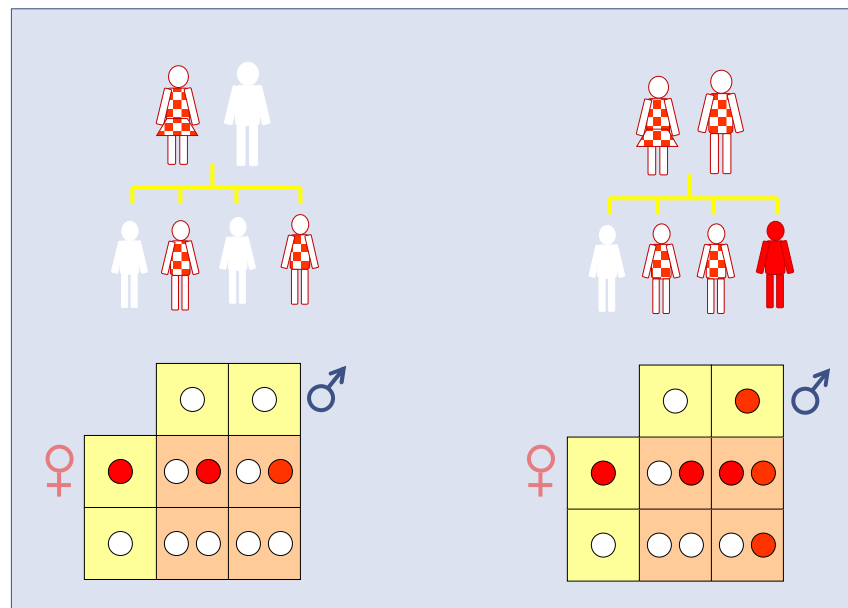
- rodičia: zdravý + heterozygot (bez príznakov): dieťa 50% pravdepodobnosť - heterozygot (bez príznakov),
- obaja rodičia heterozygoti: dieťa 25% homozygot (postihnutý), 50% heterozygot (bez príznakov)
- rodičia: heterozygot + homozygot: pravdepodobnosť u dieťaťa 50% homozygot, 50% heterozygot

pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

28

Autozómovo recesívne ochorenia



29

Autozómovo recesívne ochorenia

charakteristické znaky

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

niektoré ochorenia

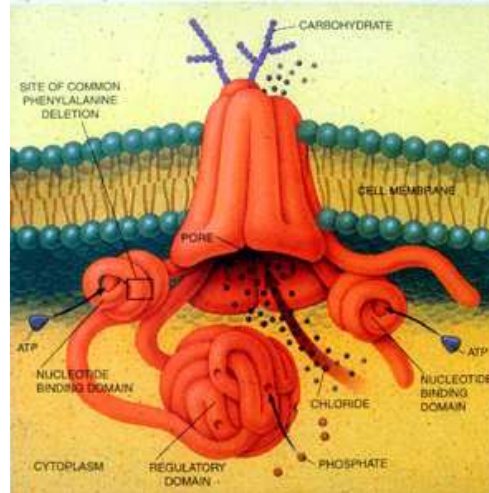
- väčšina enzymopatií
- kosáčikovitá anémia
- talasémie
- cystická fibróza
- xeroderma pigmentosum

30

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



31

Klinické príznaky

Dýchacie problémy

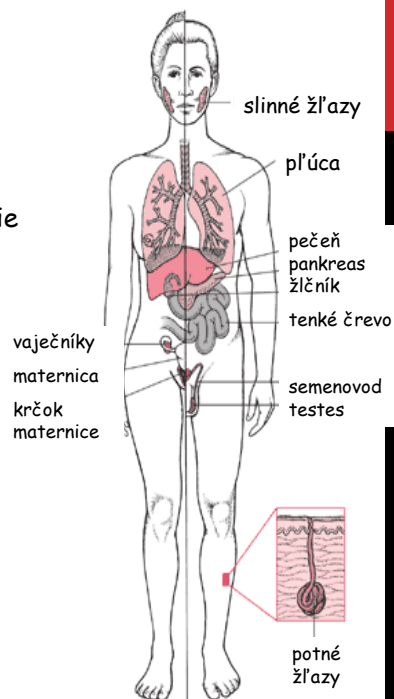
- pretrvávajúci kašeľ, časté zápaly
- zrýchlené, sipavé, povrchné dýchanie
- časté infekcie pľúc a dýchacích ciest
- astma a zápaly dutín postupujúce poškodenie pľúc

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



32

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

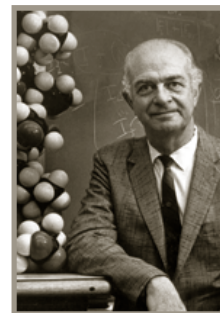


33

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



34

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

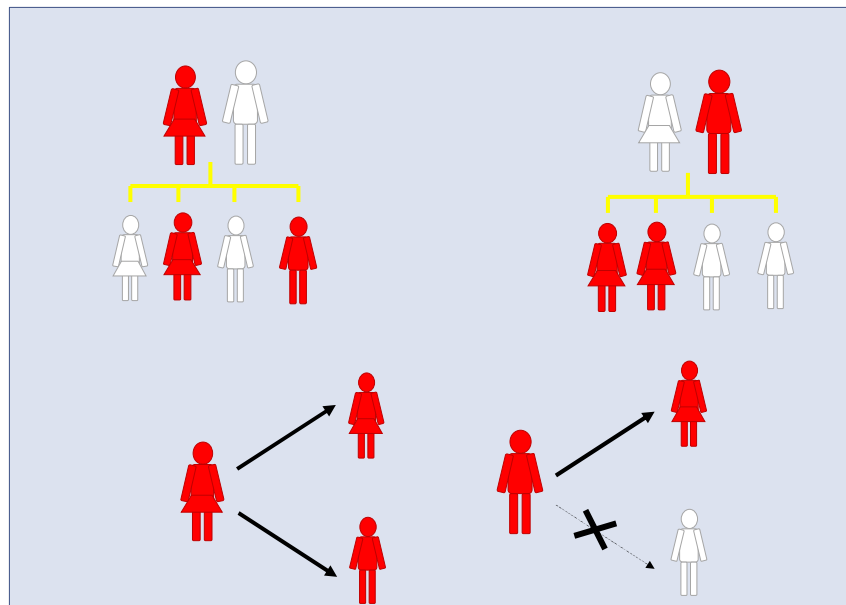
- u postihnutých žien (heterozygotiek) „normálny“ gén pôsobí tlmiivo na expresiu patologického génu, a preto u mužských pacientov (hemizygotov) možno očakávať ťažší až letálny priebeh

niektoré ochorenia

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

35

X dominantné ochorenia



36

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



37

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

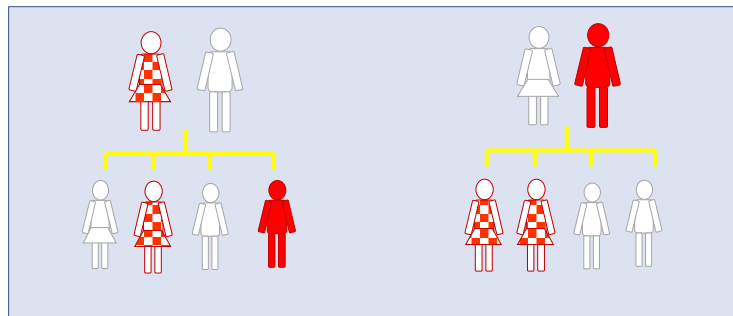
- hlavne u mužov
- u žien veľmi výnimočne (napr. zväzok postihnutého muža - hemizygota so ženou prenášačkou - heterozygotkou)
- Ženy heterozygotky (prenášačky) môžu mať klinické príznaky - príčina: lyonizácia - náhodné inaktivácia jedného X chromozómu - ak ostane viac aktívnych X chromozómov s mutáciou,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

38

niektoré ochorenia

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

X recesívne ochorenia



39

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

40

Duchenneova muskulárna dystrofia

Príčina

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

Príznaky

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

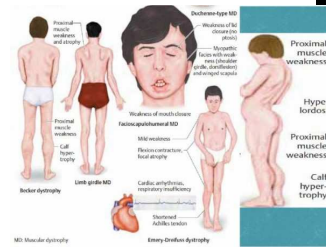
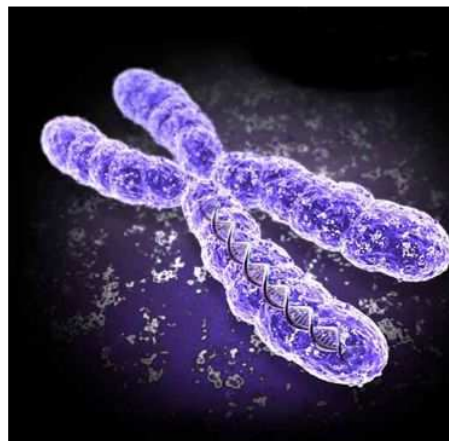


Figure 2. Image of Gower's Sign used with permission from JAMA.⁸

41

CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE



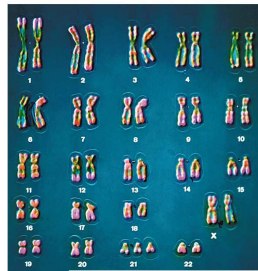
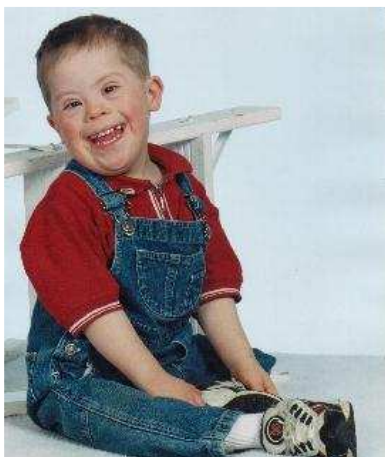
42

NUMERICKÉ ODCHÝLKY CHROMOZÓMOV

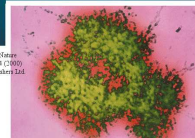
43

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

44

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



45

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
-



46

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

47

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

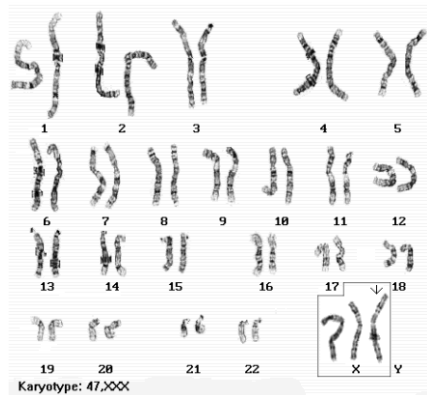
Frontal baldness absent
Poor beard growth
Breast development (in 30% of cases)
Osteoporosis
Small testes

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

48

Superfemale syndróm

47,XXX



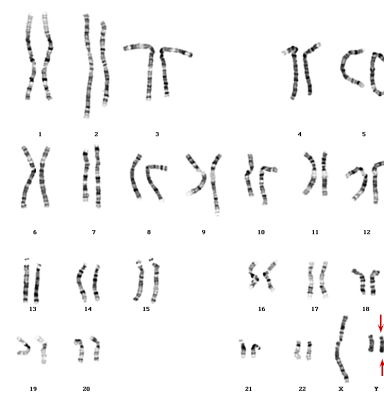
Karyotype: 47,XXX

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 ???

49

ŠTRUKTURÁLNE ABERÁCIE CHROMOZÓMOV

50

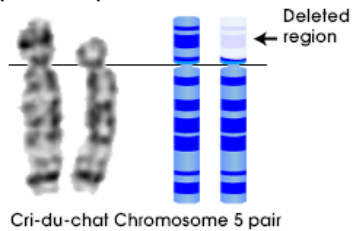
Cri du chat

Príčina

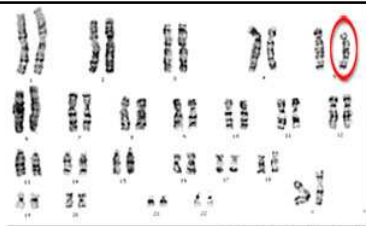
- Delécia krátkeho ramienka chromozómu 5

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

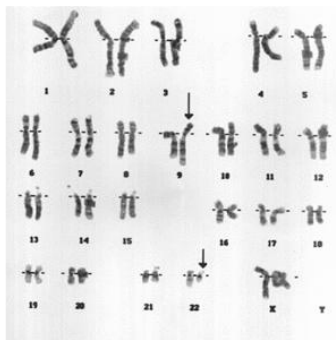


Tokyo Medical University

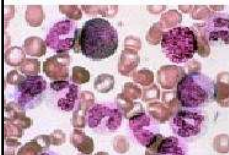


51

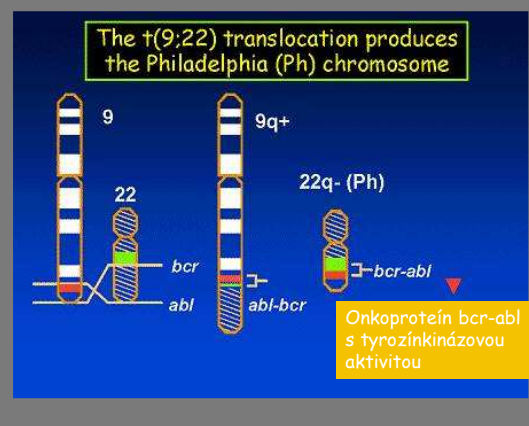
Philadelphský chromozóm



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



Slide 75



- 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)

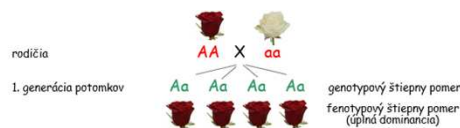
52

NEMENDELOVSKÁ DEDIČNOSŤ

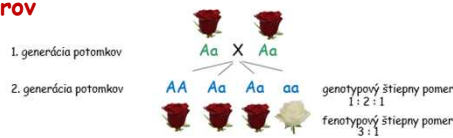
53

Mendelove zákony dedičnosti

1. Zákon uniformity



2. Zákon štiepných pomerov



3. Zákon o voľnej kombinácii alel

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

54

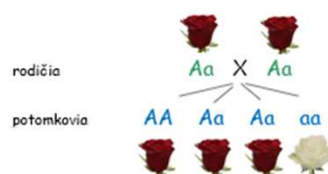
Nemendelovská genetika sa zaoberá typmi dedičnosti, ktoré sa neriadia základnými princípmi stanovenými Gregorom Mendelom.

Príklady:

1. **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
2. **Kodominancia** - vo fenotype sa plne prejavajú obe alely
3. **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.
4. **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.
5. **Pleiotropia** - jeden gén ovplyvňuje viacero znakov (napr. gén kódujúci rastový hormón ovplyvňuje rast kostí, ale aj metabolizmus, imunitné funkcie, bunkovú reparáciu...)
6. **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)
7. **Genómový imprinting** - Odlišná expresia alel génu v závislosti od toho, či je zdedená od matky alebo otca.
8. **Nestabilné opakovanie trinukleotidov** - abnormálna expanzia opakovaní trinukleotidov
9. **Mitochondriálna dedičnosť**

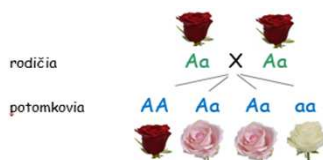
55

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

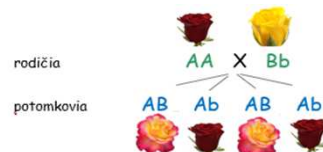


Odchýlky od Mendelových zákonov dedičnosti

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



Kodominancia
ak pár tvoria dve dominantné alely, vo fenotype sa prejavujú obe



56

Variabilná expresivita Syndaktýlia



Neúplná penetrancia Ektrodaktýlia



57

Genómový imprinting

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

Praderov-Williho a Angelmanov sy. - dva rôzne syndrómy spôsobené rovnakou deléciou CH15 (15q11-13)

PWS - delécia CH15 zdedená od otca

AS - delécia CH15 zdedená od matky

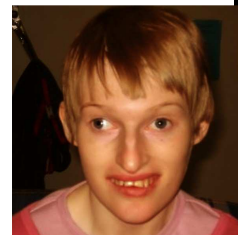
Príznaky

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

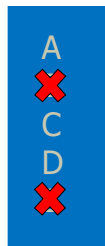
58

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.“)

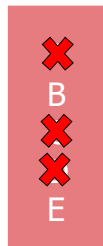
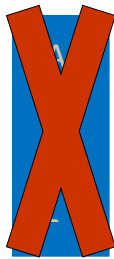


Sú výnimky (cca 1 % génov u človeka) - pre normálnu funkciu potrebujeme expresiu len **jednej alely**. Druhá alela je blokovaná na materskom alebo otcovskom chromozóme. Gén je blokovaný hypermetyláciou alebo modifikáciou histónov a neexprimuje sa.

$1 \times ABCDE$

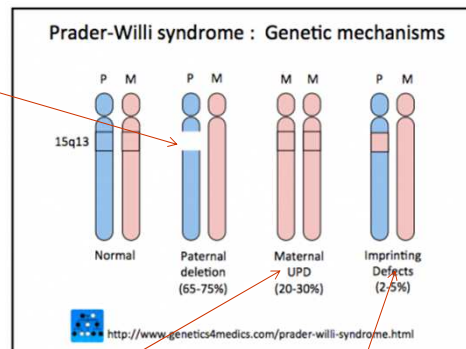
(Nemýliť si s dominanciou a recesivitou. Recesívny gén sa exprimuje, tvorí bielkovinu, len sa to vo fenotype neprejaví. Tu je druhá alela zablokovaná a neprepisuje sa.)

59



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

60

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.

61

Dynamické mutácie

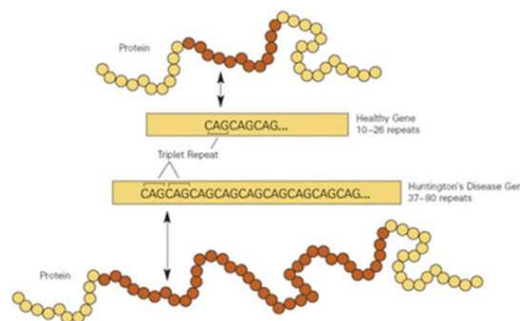
Nestabilné opakovanie trinukleotidov

Príčina

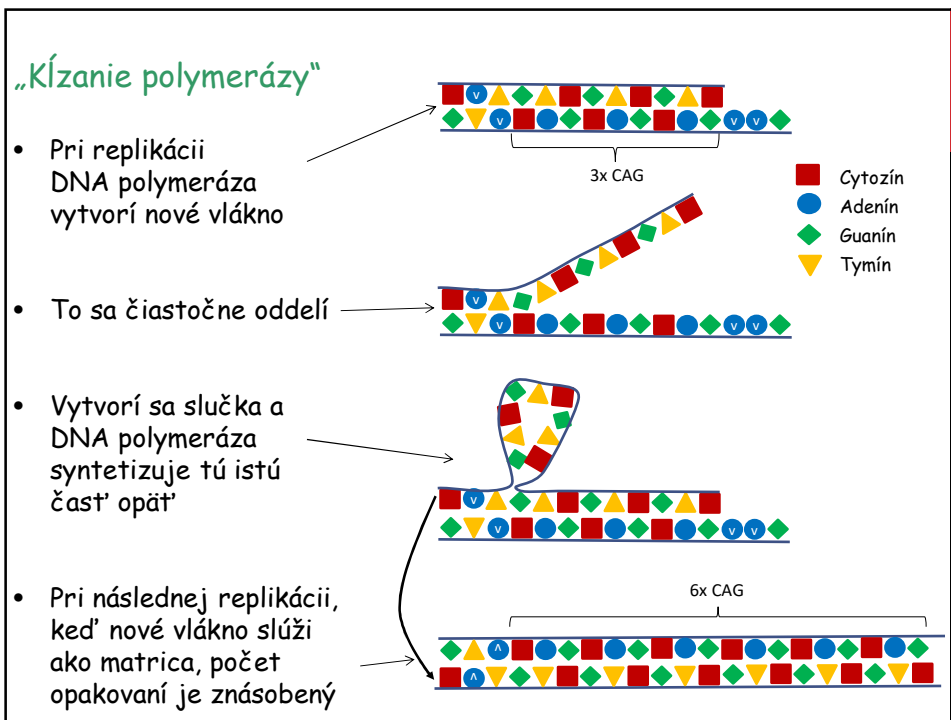
- porucha pri replikácii alebo reparácii DNA
- „klzanie polymerázy“

Choroby

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

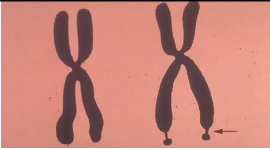


62



63


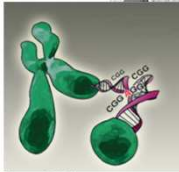
Fragilný X chromozóm (Martinov-Bellovej syndróm)



Príčina

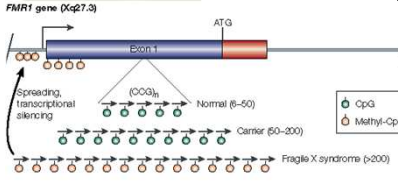
Fragilné miesto na dlhom ramene X
 CGG repetície v nekódujúcej UTR 5' oblasti
 6 - 53 (najčastejšie 29)

- 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



FMR1 gene (Xq27.3)
 5' UTR (CGG)_n Exon 1 ATG
 Spreading, transcriptional silencing
 Normal (6-50)
 Carrier (50-200)
 Fragile X syndrome (>200)
 ● CpG
 ○ Methyl-CpG

Nature Reviews | Genetics

64

Huntingtonova choroba (Huntingtonova chorea)

Dedičné neurodegeneratívne ochorenie

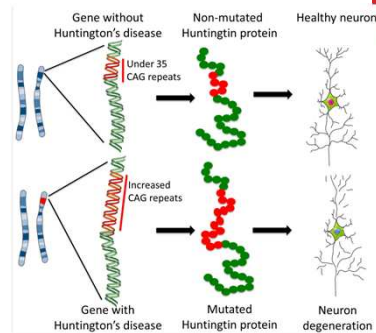
Príčina

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 (9-35), chorý > 36)

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

Abnormálne dlhý proteín je enzýmami štiepený na fragmenty, ktoré vytvárajú typické zhluky (inklúzie)



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...

65

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

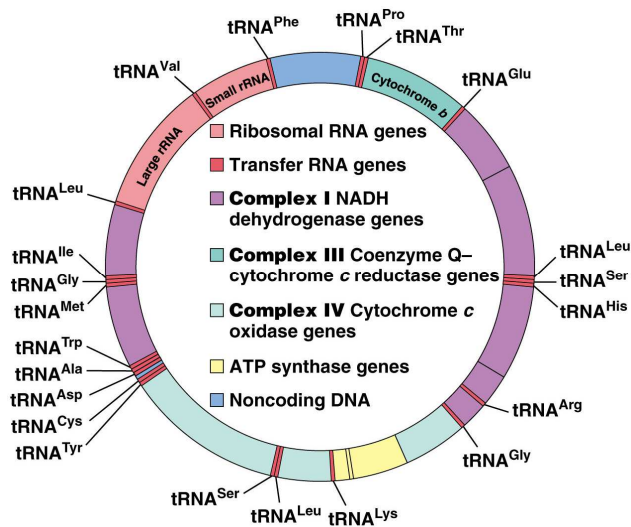
Kódy pre rôzne RNA (2 rRNA, 22 tRNA)

13 bielkovín terminálnej oxidácie

Maternálna dedičnosť (Eva)

66

Mitochondriálna DNA



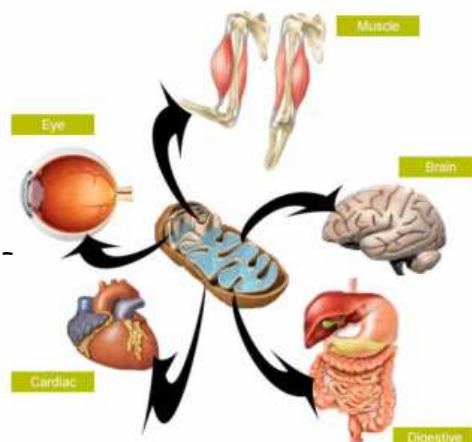
67

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?



68

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.

69

POLYGÉNOVÉ A KOMPLEXNÉ CHOROBY



70

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

71



EPIGENETICKÉ MECHANIZMY

72

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 (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.

73

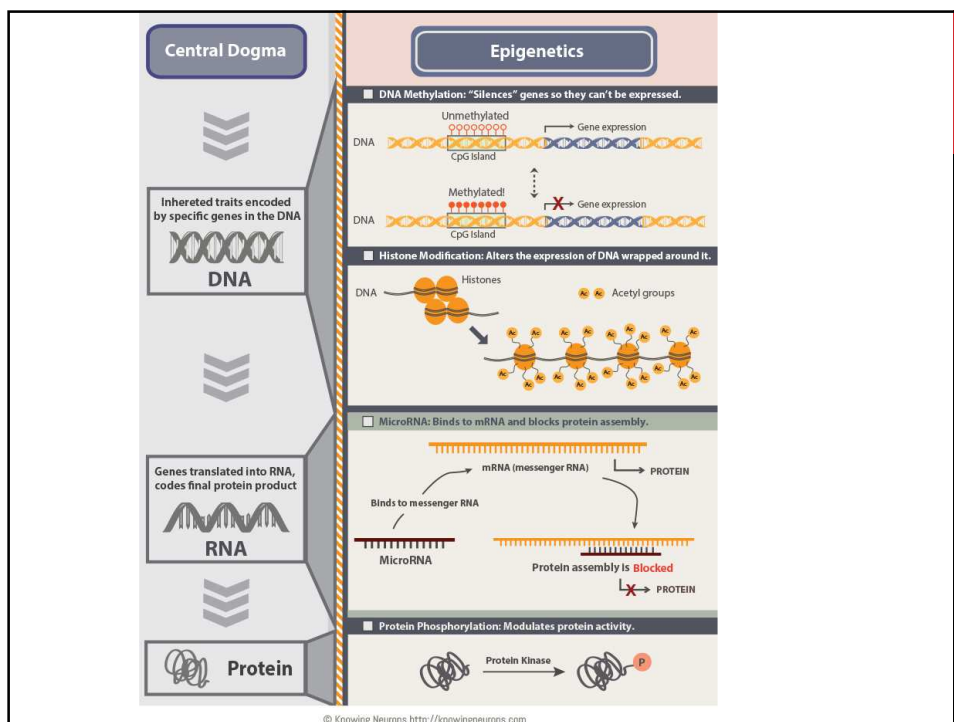
Mechanizmy

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.

Ne kódujúce 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.

74



75

KLASIFIKÁCIA PODĽA DEDIČNOSTI

1. Epigenetické mechanizmy s priamym vplyvom

- Prejavia sa v priebehu života toho jedinca, na ktorého faktory prostredia priamo pôsobili.
- Napr. nedostatočná starostlivosť, alebo zneužívanie dieťaťa v útlom veku vedie k zmenám v expresii glukokortikoidového receptora, čo sa neskôr prejaví zvýšeným rizikom rozvoja depresie, alebo úzkostných stavov.

2. Epigenetické mechanizmy s nepriamym vplyvom

- Prejavia sa až v nasledujúcej generácii.
- Napr. pokusmi na zvieratách bolo zistené, že ak je gravidná samica opakovane vystavená pachu predátora, u jej potomkov vyvoláva tento pach tiež stresovú reakciu, napriek tomu, že sa sami s predátorom nikdy nestretli. Vysvetlením je akési „epigenetické naprogramovanie“ plodu na adaptovanie sa na podneť, s ktorými prichádza matka počas gravidity do kontaktu.

3. Epigenetické mechanizmy s transgeneračným vplyvom

- Prejavia sa v tretej alebo ďalších generáciách.
- Najznámejším príkladom sú následky hladomoru v Holandsku v roku 1944. Ženám, ktoré boli v tom čase tehotné sa narodili deti, ktoré v dospelosti mali zvýšené riziko obezity, inzulínovej rezistencie a kardiovaskulárnych ochorení. Výrazne zvýšený výskyt týchto ochorení bol ale aj u potomkov týchto detí, teda u vnúčat hladomorom postihnutých žien. Vedci u potomkov týchto žien objavili zmeny v metylácii génu kódujúceho inzulínu podobný rastový faktor 2 (IGF2), čo môže súvisieť so zvýšeným výskytom spomínaných ochorení.

76