

## Studijní opora

### BIOLOGIE A GENETIKA

RNDr. Zdeňka Polívková

Rozsah: 10 vyučovacích hodin, 15 hodin konzultací



#### Úvod

Předmět biologie a genetiky zahrnuje širokou problematiku molekulární a buněčné biologie, obecné genetiky, základů klinické genetiky a cytogenetiky. Molekulární biologie a genetiky jsou obory, které se prudce rozvíjejí a přinášejí mnoho nových poznatků a nových metod v diagnostice chorob i v léčbě chorob, zejména v léčbě nádorových onemocnění. Téma genotoxikologie, seznamuje s mutagenními, karcinogenními a teratogenními faktory prostředí a jejich důsledky na zdraví člověka. V neposlední řadě dává předmět genetiky informace o možnostech péče o rodinu s genetickou chorobou a o možnostech prevence.



#### Cíle studia předmětu

Cílem předmětu je seznámit studenty se základy buněčné a molekulární biologie, a se základy obecné a klinické genetiky. Student bude schopen rozumět principům dědičnosti chorob, bude znát nejčastější dědičné choroby a chromozomální abnormality. Bude schopen chápat širší souvislosti vzniku chorob, úlohu faktorů zevního prostředí, jejich mutagenního, karcinogenního, případně teratogenního účinku, chápat biologické mechanismy vedoucí ke vzniku nádorového bujení. Student bude mít konkrétní znalosti o možnostech prevence dědičných chorob, tj. o metodách genetického poradenství, primární a sekundární prevence, prenatální diagnostiky.

#### Obsah

1. Molekulární biologie, základy buněčné biologie
2. Obecná genetiky, základy klinické genetiky
3. Základy genotoxikologie
4. Základy klinické cytogenetiky
5. Péče o rodinu s dědičnou chorobou, prevence genetických chorob

#### 2. Molekulární biologie, základy buněčné biologie



**Časový rozsah:** 2 hod

1.hodina: Základy molekulární biologie

2.hodina: Základy buněčné biologie – buněčný cyklus, buněčné dělení



**Cíle studia tématu :**

Student se seznámí se základy molekulární a buněčné biologie a s podstatou patologických procesů na buněčné a molekulární úrovni



## Klíčová slova (s vysvětlením)

**DNA**-deoxyribonukleová kyselina, **RNA**-ribonukleová kyselina, **replikace** DNA-zdvojení DNA, **transkripce**-přepis DNA do mRNA, **translace**-syntéza polypeptidu dle matrice mRNA, **kodon**-triplet mRNA, kodující jednu aminokyselinu, **antikodon**-triplet na tRNA, komplementární ke kodonu na mRNA, **chromatin**-DNA+histony, **nukleozom**-základní stavební jednotka chromatinu, **chromozom**-spiralizovaný chromatin, viditelný v mitóze, **euchromatin**-aktivní chromatin, **heterochromatin**-neaktivní chromatin, **gonozom**-pohlavní chromozom, **autozom**-jiný chromozom než pohlavní, **mitóza**-dělení somatické buňky, **meióza**-dělení, kterým vznikají haploidní pohlavní buňky, **crossing-over**-výměna nesesterských chromatid homologních chromozomů, **spermatogeneze**-meiotické dělení u muže, **oogeneze**-meiotické dělení u ženy, **zygota**-buňka vzniklá splynutím jádra spermie a vajíčka



## Anotace a základní pojmy

### a) Základy molekulární biologie

#### Struktura a funkce nukleových kyselin:

**DNA** (deoxyribonukleová kyselina) - struktura: dvoušroubovice ze dvou antiparalelních řetězců nukleotidů, stočených do spirály; funkce: nositelka genetické informace

**Nukleotid** je základní stavební jednotka nukleových kyselin; složení nukleotidu DNA: cukr (deoxyribóza) + fosfát + dusíkatá báze (báze purinové: adenin-A, guanin-G, pyrimidinové: cytozin-C, thymin-T); báze jsou komplementární, tj. specificky se párují vodíkovými můstky (A a T dvěma vodíkovými můstky, C a G třemi vodíkovými můstky)

**RNA** (ribonukleová kyselina): má jednořetězcovou strukturu

Odlišnost RNA od DNA: v RNA je cukr ribóza, místo thyminu je uracil (U), ostatní báze stejné

**Typy RNA:** mRNA (mediátorová) obsahuje přepis genetické informace DNA a přenáší tuto informaci z jádra do cytoplazmy k místu syntézy bílkovin

tRNA (transferová) – má tvar trojlístku, na jedné smyčce je antikodon (trojice bází komplementární ke kodonu na mRNA); jednotlivé tRNA přinášejí aminokyseliny k místu syntézy bílkovin (na ribozomy)

rRNA (ribosomální) je součástí ribozomů, ve kterých dochází k syntéze bílkovin

**Replikace DNA** je zdvojení DNA - probíhá v S (syntetické) fázi buněčného cyklu

Replikace je semikonzervativní, u eukaryot začíná na mnoha místech současně, od počátku replikace postupuje replikační vidlice oběma směry, ale vlastní připojování nukleotidů je možné pouze v jednom směru, 5' → 3' (dle číslování uhlíků v cukru), syntéza v opačném směru probíhá v podobě krátkých fragmentů (Okazakiho fragmenty), ty jsou pak spojeny ligázou.

Replikace je enzymatický proces – enzym DNA polymeráza připojuje nukleotidy (polymerace) a rozpoznává chybně zařazený nukleotid, který odstraní a nahradí správným (schopnost reparace); další enzymy rozvíjejí dvoušroubovici a spiralizace vyšších řádů, spojují fragmenty (enzym ligáza)

RNA primer („očko“) je krátký řetězec ribonukleotidů, k němu jsou při replikaci připojovány nukleotidy nového řetězce DNA dle matrice starého řetězce (DNA polymeráza není schopna spojit dva volné deoxyribonukleotidy, každý fragment syntetizované DNA začíná RNA primerem, ten je pak odštěpen)

#### Expresí genetické informace

**Transkripce** je přepis DNA do mRNA za účasti enzymu RNA polymerázy  
počátek transkripce v oblasti promotoru (regulační sekvence)

**Stavba eukaryotního genu:** exony = kodující části, introny = nekodující části

Po přepisu exonů i intronů do mRNA se ještě v jádře vyštěpí introny (posttranskripční úpravy) a upravená mRNA je transportována do cytoplazmy na ribozomy

**Translace** („překlad“) je syntéza polypeptidu dle matrice mRNA; probíhá v ribozomech (ribozom obsahuje proteiny a rRNA)

tRNA přináší jednotlivé aminokyseliny (AK) k místu syntézy polypeptidu - má antikodon tj. triplet bází specifický pro určitou AK a komplementární ke kodonu (trojici bází) na mRNA kam se napojí, při napojení dvou tRNA na specifická místa v ribozomu vzniká peptidová vazba mezi dvěma AK, nebo AK a polypeptidem

**Genetický kód** je tripletový (trojice bází určuje jednu AK), degenerovaný (pro jednu AK je více kodonů), čtení je nepřekrývající, kód je univerzální, existence iniciačních a terminačních kodonů

**Definice genu:** gen je takový úsek DNA molekuly, který svojí primární strukturou (pořadím bází, resp. tripletů) určuje primární strukturu jiné makromolekuly (polypeptidu, tRNA, rRNA, jiných netranslatovaných RNA)

## **b) Základy buněčné biologie – buněčný cyklus, buněčné dělení**

### **Chromatin a chromozomy**

**Chromatin:** DNA je asociována s histony a spiralizována okolo histonového jádra, řetězec nukleozomů spiralizován do tzv. solenoidu; nukleozomy a solenoidy představují strukturu chromatinu v nedělící se buňce

Další mnohonásobná spiralizace a překládání vlákna okolo kostry z nehistonových bílkovin před začátkem mitotického dělení a v profázi (spiralizace do chromozomů) - chromozomy jsou viditelné pouze v dělící se (mitotické) buňce a maximálně spiralizovány v metafázi.

**Morfologie lidských chromozomů:** chromozom metacentrický, submetacentrický, akrocentrický

**Euchromatin** je aktivní chromatin, obsahuje strukturální geny

**Heterochromatin** je v interfázi více spiralizován, není transkribován.

Typy heterochromatinu: **konstitutivní** (stálý) neobsahuje strukturální geny; vyskytuje se v centromerách chromozomů a tvoří větší bloky na některých chromozomech (např. konec Y); **fakultativní** (obsahuje strukturální geny, ale ty nejsou transkribovány), např. jeden ze dvou X chromozomů u ženy a samic savců je inaktivní (některé geny na inaktivním X si však aktivitu zachovávají)

**Kryotyp člověka:** 46 chromozomů, 22 párů autozomů a 1 pár gonozomů (pohlavních chromozomů, heterochromozomů) - XX u ženy, XY u muže

**Buněčný cyklus-** období od jednoho mitotického dělení k druhému:

**Interfáze:** v G1 fázi probíhají syntetické pochody (RNA, proteiny, nukleotidy, příprava na replikaci), S je syntetická fáze (syntéza DNA-replikace, syntéza histonů), v G2 probíhá syntéza RNA, proteinů, buněčných struktur, růst (příprava na buněčné dělení)

**Regulace buněčného cyklu:** signál k buněčnému dělení přijat receptory na buněčné membráně nebo v cytoplasmě a předán prostřednictvím kaskády regulačních molekul až k jaderným genům, které svými produkty přímo aktivují buněčný cyklus.

**Kontrolní body buněčného cyklu:** hlavní kontrolní body v G1, G2, na rozhraní metafáze a anafáze

### **Geny jejichž produkty regulují buněčné dělení:**

**Protoonkogeny:** geny, jejichž produkty stimulují buněčné dělení (kodují růstové faktory, signální molekuly a jejich receptory..); mutované nebo jinak geneticky změněné formy fungují jako **onkogeny** - ty mají stálou nebo nadměrnou aktivitu, nadměrně stimulují buněčné dělení

**nádorové supresorové geny:** geny jejichž produkty inhibují buněčné dělení, mutace obou alel genu vede ke ztrátě této funkce (např. gen TP53 - normální funkce: protein p53 prostřednictvím dalších genů řídí zástavu buněčného cyklu při poškození DNA, navození DNA reparace, event. apoptózy - programované buněčné smrti)

### **Buněčné dělení:**

**Mitóza** – dělení chromozomů somatické buňky: profáze, metafáze, anafáze, telofáze

Princip: štěpení centromer v metafázi a rozchod chromatid v anafázi; výsledek: z jedné diploidní buňky s dvouchromatidovými chromozomy vznikají dvě diploidní dceřinné buňky s jednochromatidovými chromozomy

**Meiotické dělení** – dělení kterým vznikají pohlavní buňky

**MI = první meiotické dělení (heterotypické)** je vlastní **redukční dělení**, kdy dochází k redukci diploidního počtu chromozomů na haploidní v důsledku segregace homologních chromozomů jednotlivě do dceřinných buněk

**profáze: leptotene** – spiralizace chromozomů, **zygotene** – párování homologních chromozomů do **bivalentů**, **pachytene** – v pachytene probíhá **crossing over** tj. překřížení a výměna částí nesesterských chromatid homologních chromozomů (důsledkem je rekombinace mateřského a otcovského genetického materiálu), **diplotene** – zkracování chromozomů, terminalizace chiazmat, **diakineze** – mizí jaderný obal a jadérko, vzniká dělicí vřeténko

**metafáze** – bivalenty jsou soustředěny v ekvatoriální rovině, ale centromery se neštěpí, v **anafázi** segregují jednotlivé homologní chromozomy k opačným pólům buňky, v **telofázi** vznikají dvě dceřinná jádra s haploidním počtem chromozomů (dvouchromatidových), dvě haploidní dceřinné buňky

**interkineze** – odděluje obě meiotická dělení, mezi děleními **není replikace**

**MII = druhé meiotické dělení (homeotypické – ekvační)** probíhá jako **mitóza**, tj. štěpí se centromery v metafázi a separují chromatidy v anafázi druhého meiotického dělení výsledkem jsou haploidní dceřinné buňky s jednochromatidovými chromozomy

**Genetické důsledky meiózy:** redukce diploidního počtu na haploidní; segregace alel v MI, MII (alely segregují spolu s homologními chromozomy již v MI); náhodný rozchod chromozomů (dle rodičovského původu) vede k náhodným kombinacím otcovských a mateřských chromozomů v gametách; další **zvýšení genetické variability crossing overem**, kdy segregující chromozom je složen z částí otcovského a mateřského původu

### **Rozdíly mezi spermatogenezou a oogenezou**

**Spermatogeneza** začíná v době sexuální zralosti - z jedné mateřské buňky vzniknou 4 dceřinné

**Oogeneza** začíná již v časném embryonálním období, pak se zastaví na konci profáze MI (stadium dictyotene), dále pokračuje v pravidelných intervalech v době sexuální zralosti a plně je dokončena až po oplození (anafáze a telofáze MII)

Z jedné mateřské buňky vznikne 1 vajíčko a 2-3 pólová tělíska

### **Chyby v meióze:**

**nondisjunkce** je nerozdělení homologních chromozomů v MI, nebo nerozdělení chromatid v MII důsledky pro 1 pár chromozomů: dizomická a nullizomická gameta, po oplození těchto abnormálních gamet normální gametou vzniká trizomie nebo monozomie

důsledek pro celou sadu chromozomů - diploidní gameta a triploidie po oplození

**opoždění chromozomu v anafázi:** důsledek - nullizomická gameta a monozomie po oplození

### **Chyby v mitóze:**

**nondisjunkce nebo opoždění chromozomu** v anafázi při mitotickém dělení zygoty vede ke vzniku **mozaiky** (tj. přítomnosti dvou nebo více linií buněk s odlišným karyotypem)

**endoreduplikace:** dělení chromozomů bez dělení buňky (zygoty) vede ke vzniku tetraploidie

### **Chyby fertilizace:**

**dispermie:** oplození vajíčka dvěma spermii, důsledkem je triploidie

**chiméra:** vzniká oplozením vajíčka i pólového tělíska každé jednou spermii; pokud mají spermie odlišný gonozom, je důsledkem karyotyp 46,XX/46,XY



### **Příklady**

Důsledky nondisjunkce: trizomie, příklad trizomie: Downův syndrom

Důsledky ztráty chromozomu: monozomie, příklad Turnerův syndrom



### Otázky k zamyšlení

- Za pomoci doporučené literatury a studia daného tématu, zejména regulace buněčného cyklu se zamyslete nad podstatou nádorových onemocnění



### Úkoly

- Zjistěte za pomoci doporučené literatury, jaké mohou být klinické důsledky poruch meiotického dělení a procesu oplození
- Zjistěte pomocí literatury nebo prezentace, jaké buňky jsou: spermatogonie, primární spermatocyt, sekundární spermatocyt, spermatida; oogonie, primární oocyt, sekundární oocyt. Zjistěte jak tyto buňky vznikají, kolik mají chromozomů, chromatid



### Kontrolní otázky

- Popište vlastnosti genetického kódu
- Jaký je počet chromozomů, počet autozomů a počet gonozomů a) v somatické buňce člověka, b) v gametě člověka, c) v zygotě člověka?
- Kolik chromozomů a chromatid má dceřinná buňka člověka po prvním meiotickém dělení.
- Jaký je společný rys prvního a druhého meiotického dělení?
- Jaký je rozdíl mezi buňkou vzniklou po prvním meiotickém dělení a gametou po druhém meiotickém dělení?
- Jaký je rozdíl mezi spermatogenezou na oogenezi?
- Jaké znáte abnormality meiotického dělení, a procesu oplození?



### Literatura:

Genetika: E.Kočárek, Scientia 2004

Biologie člověka pro bakalářské studium na lékařských fakultách, Otová, Soukup, Kapras a kol., Karolinum 1997

prezentace k tématu na adrese <http://dl.cuni.cz/>, heslo genetika a v programu *Výuka*

## 3: Obecná genetika, základy klinické genetiky



**Časový rozsah:** 2 hod

- 1 hodina: Obecná genetika
- 2.hodina: Základy klinické genetiky



### Cíle studia tématu

Student se seznámí se základními zákony dědičnosti, bude rozumět principům dědičnosti chorob, bude znát nejčastější dědičné choroby



### Klíčová slova (s vysvětlením)

**Gen-úsek** DNA molekuly, který svojí primární strukturou určuje primární strukturu jiné makromolekuly (polypeptidu, netranslatované RNA, jako rRNA, tRNA a další), **genom**-soubor všech genů, **genotyp**-genetická konstituce jednoho lokusu, nebo genetická konstituce všech lokusů, **lokus**-místo lokalizace alely na chromozomu, **alela**- konkrétní (alternativní) forma genu, **homozygot**-obě alely genu identické, **heterozygot**- alely genu různé, **dominantní alela**-

projeví se i u heterozygota, **recesivní alela**-manifestace pouze v nepřítomnosti dominantní alely, **kodominance**-manifestace obou alel současně, **neúplná dominance**-fenotyp heterozygota je odlišný od obou homozygotů dominantního a recesivního, **autozomální dědičnost** podmíněna geny na autozomech, nezávisí na pohlaví, **gonozomální dědičnost** geny na pohlavních chromozomech, vázána na pohlaví, **fenotyp**-vnější projev genotypu, na kterém se může podílet i prostředí, **monogenní** znaky nebo choroby-podmíněny jedním genem velkého účinku (převaha genotypu), **polygenní** znaky nebo choroby-podmíněny více geny malého účinku + významný vliv prostředí, **alelická heterogenita**-existuje více mutančních alel pro jeden gen v populaci, **lokusová heterogenita**-mutace různých genů vedou ke stejnému nebo podobnému projevu



## Anotace základní pojmy

### a) Obecná genetika, Mendelovy zákony

**Alela** je konkrétní forma genu; každý jedinec má dvě alely, jedna je otcovského původu, druhá mateřského (v diploidním organismu); alely lokalizovány na homologních chromozomech; alela standartní je zafixována v evoluci, alela mutantní vzniká mutacemi; v populaci existuje více alel pro jeden gen - standartních (polymorfismus alel) i mutantních (alelická heterogenita)

**Kodominance**: příklad kodominance - dědičnost krevních skupin (ABO systém: dvě kodominantní alely A a B a recesivní alela 0), krevní skupina A: genotyp AA nebo A0, krevní skupina B: genotyp BB nebo B0, krevní skupina AB: genotyp AB (kodominance alel, manifestují se obě), krevní skupina 0 (genotyp 00-recesivní homozygot)

### Monohybridní křížení

křížení dvou homozygotů - dominantního a recesivního v parentální (rodičovské) generaci; kříženec první filiální generace F1 je heterozygot - monohybrid (liší se v jednom znaku) druhá filiální generace F2 vzniká křížením heterozygotů F1, genotypový štěpný poměr u potomstva je 1:2:1 (homozygot dominantní:heterozygot:homozygot recesivní), fenotypový štěpný poměr 3:1 (homozygot dominantní a heterozygot mají stejný projev)

**Zpětné křížení**: ověření heterozygotnosti hybrida křížením heterozygota s recesivním homozygotem - potomstvo štěpí v poměru 1:1

**Dihybridní křížení**: sledování dvou alelových párů (musí být nesený různými páry homologních chromozomů), štěpné poměry lze odvodit z kombinačního čtverce, ve kterém kombinujeme genotypy gamet obou rodičů (dihybrid F1 generace tvoří 8 typů gamet; fenotypový štěpný poměr v F2 u dihybrida je 9:3:3:1)

**Mendelovy zákony** (odvozeny z hybridizačních pokusů)

1. **O uniformitě F1 generace a identitě reciprokých křížení**
2. **O čistotě vloh – princip segregace** (alely segregují do gamet jednotlivě - rozcházejí se spolu s homologními chromozomy)
3. **O volné kombinovatelnosti vloh – princip kombinace** (alely dvou a více alelových párů segregují na sobě nezávisle a vzniká tolik druhů gamet, kolik je možných matematických kombinací mezi nezávislými veličinami, tj. alelami různého rodičovského původu)

Mendelovy zákony se týkají pouze alelových párů nesených různými páry homologních chromozomů !!!

**Odchytky od mendelovské dědičnosti**: letalita, snížená vitalita, vazba genů, genové interakce, mimojaderná (**mitochondriální**) dědičnost....

### Vazba genů

Geny na 1 chromozomu (tj. alelové páry na jednom páru homologních chromozomů) nejsou

volně kombinovatelné – jsou ve vazbě, tvoří vazbovou skupinu; síla vazby závisí na jejich vzdálenosti

Gamety se sestavou vázaných alel, která je odlišná od rodičovské sestavy vznikají pouze tehdy, pokud mezi nimi došlo k rekombinaci (crossing-overu)

## **b) Základy klinické genetiky**

**Klasifikace genetických chorob** (dle dědičnosti): choroby **monogenní, polygenní**, choroby způsobené **chromozomálními abnormalitami, mitochondriální** choroby (mitochondrie mají vlastní molekuly DNA prokaryontního typu; dědičnost mutací mitochondriální DNA je pouze po matce - mitochondrie jsou v cytoplasmě vajíčka)

### **Monogenní dědičnost**

**Autozomálně dominantní - AD** (postižen je homozygot dominantní i heterozygot)

Je-li jeden rodič postižený (heterozygot), riziko pro dítě je 50%, jsou-li oba rodiče postiženi (heterozygoti), riziko je 75%, je-li postižený rodič homozygot, riziko pro dítě je 100%.

**Rodokmen:** výskyt choroby v každé generaci, nezávislý na pohlaví, zdravý jedinec má zdravé děti (kromě neúplné penetrance, tj. situace, kdy se dominantní alela neprojeví ve fenotypu)

**Autozomálně recesivní dědičnost AR** (postižen je homozygot recesivní): obvykle dva zdraví rodiče (heterozygoti) mají postižené dítě, pak riziko pro každé další dítě je 25%

**Rodokmen:** výskyt choroby u sourozenců, nezávislý na pohlaví; častější výskyt recesivních chorob u příbuzenských sňatků

**X vázaná recesivní dědičnost** (postiženi jsou muži - hemizygoti): postižený muž má zdravé syny, všechny dcery přenašečky (dcera postiženého muže je **jistá nosička**); žena přenašečka má 50% synů postižených, 50% dcer jsou přenašeč; matka postiženého muže je buď přenašečka nebo se jedná o novou mutaci (vzniklou v jedné gametě matky)

**v rodokmenu** výskyt postižených ob jednu generaci (přenos přes nepostiženou ženu-nosičku)

**X vázaná dominantní dědičnost:** postižený muž má zdravé syny, dcery postižené; postižená žena má polovinu synů i dcer postižených

**Rizika monogenních chorob** lze odvodit z **kombinačního čtverce** (na jedné ose čtverce jsou genotypy gamet jednoho rodiče, na druhé ose genotypy gamet druhého rodiče, nebo na jednotlivých osách jsou pohlavní chromozomy obou rodičů s vyznačením děděné mutace)

**Holandrická dědičnost** - dědičnost vázaná na Y chrom, přenos z otce na syna; na horních ramenech Y chromozomu je gen SRY, který determinuje mužského pohlaví; muž předává Y synům, X dcerám

**Polygenní dědičnost:** **polygenní** (více genů malého účinku) - **multifaktoriální** (spolupůsobí genetické a negenetické faktory) - **kvantitativní** (normální znaky jsou často měřitelné)

**Normální znaky s plynulou proměnlivostí:** výskyt znaku sleduje rozložení dle Gaussovy křivky normálního rozložení četností (tj. nejvíce je osob s průměrnou hodnotou znaku, extrémní hodnoty znaku jsou na obou koncích křivky)

**Izolované vrozené vady polygenně podmíněné:** manifestace nastává, dosáhne-li suma zděděných polygenů určitého prahu a spolupůsobí-li zevní faktory prenatálně v organogenezi (teratogenní faktory)

**Polygenní choroby dospělého věku:** suma polygenů dosáhne určitého prahu a negenetické faktory se uplatní postnatálně, tj. v průběhu života

**Riziko postižení** multifaktoriální chorobou závisí na frekvenci choroby v populaci a na situaci v rodině (počtu postižených, závažnosti vady, pohlaví postiženého, vzdálenosti od probanda, tj. postiženého, vyšší výskyt je u příbuzenských sňatků)

**Základní riziko pro příbuzné 1.stupně** se vypočte jako odmocnina z populační frekvence choroby, nebo se používají **empirická rizika**, zjištěná v populaci rodin, kde se vyskytla určitá polygenně podmíněná vada - využití ke stanovení rizik v konkrétní rodině

**Sílu genetické determinace** udává hodnota heritability (dědivosti), ta se určuje na základě dvojčecích studií

**Možnosti prevence:** soubor opatření s cílem odstranit nepříznivé faktory zevního prostředí se nazývá **prekoncepční péče** (začíná již před početím); je to prevence vzniku pouze polygenních vrozených vad, viz téma Genetika v lékařské praxi - péče o rodinu s dědičnou chorobou



### Příklady

Příklady AD chorob: achondroplazie, Huntingtonova choroba, adenomatozní polypóza

Příklady AR chorob: cystická fibrosa, fenylketonurie

Příklady XR chorob: hemofilie, Duchenova a Beckerova muskulární dystrofie

Příklady polygenně podmíněných normálních znaků: výška, inteligence, výška krevního tlaku

Příklady polygenně podmíněných vrozených vad: rozštěp rtu, patra, defekty neurální trubice, izolované srdeční vady

Příklady polygenně podmíněných chorob dospělého věku: hypertenze, alergie, obezita, ischemická choroba, schizofrenie, maniodepresivní psychóza



### Otázky k zamyšlení

- Za pomoci studia dané problematiky a literatury se zamyslete nad možnými způsoby prevence vzniku polygenních vrozených vad, jaká konkrétní opatření mohou zabránit vzniku polygenně podmíněných vrozených vad a kdy musí tato opatření být realizována



### Úkoly

- Za pomoci literatury zjistěte, jaké konkrétní nepříznivé faktory se mohou podílet na vzniku polygenně podmíněných vrozených vad a které na vzniku polygenních chorob dospělého věku.



### Kontrolní otázky

- Albinismus (ztráta pigmentu) je podmíněna recesivní alelou  $a$ , normální pigmentace dominantní alelou  $A$ . Dva normální rodiče mají dítě s albinismem. Jaká je pravděpodobnost, že jejich další dítě bude albinotické?
- Která žena může být označena za jistou nosičku hemofilie?
- Žena má cystickou fibrosu. Jaké je riziko nosičství recesivní alely pro její matku, otce, dceru, vnuka, zdravého bratra, dítě jejího zdravého bratra?
- Oba rodiče jsou postiženi AD chorobou (jejich rodiče ale jsou zdraví). Jaké je riziko choroby pro jejich dítě?
- Muž hemofilik se oženil s normální ženou, v jejímž rodě nebyl zaznamenán žádný případ hemofilie. Jaká je pravděpodobnost, že jejich děti budou mít hemofilii? Jaká je pravděpodobnost, že jejich děti budou nosiči hemofilie?
- Jaké krevní skupiny lze očekávat u dětí rodičů těchto krevních skupin?
- $AB \times AB$ ,  $AB \times O$ ,  $A \times O$ ,  $B \times O$
- V čem se liší monogenní a polygenní choroby?





## Literatura

Genetika: E.Kočárek, Scientia 2004

Biologie člověka pro bakalářské studium na lékařských fakultách, Otová, Soukup, Kapras a kol., Karolinum 1997

Thompson & Thompson: Klinická genetika, překlad vydal TRITON Praha 2001

prezentace k tematú na adrese <http://dl.cuni.cz/>, heslo genetika a v programu *Výuka*

## 4: Základy genotoxikologie



**Časový rozsah:** 2 hod

1.hodina: Mutageneza

2.hodina: Karcinogeneza, teratogeneza



### Cíle studia tématu

Student bude schopen chápat širší souvislosti vzniku chorob, úlohu faktorů zevního prostředí, jejich mutagenního, karcinogenního, případně teratogenního účinku, chápat genetické mechanismy vedoucí ke vzniku nádorového bujení.



### Klíčová slova (s vysvětlením)

**mutace**-náhlá, neusměrněná, trvalá změna genetického materiálu, **mutagen**-faktor způsobující mutace nebo chromozomální aberace, **karcinogen**-faktor způsobující vznik nádorů, **teratogen**-faktor poškozující plod v těhotenství, **protoonkogeny**-geny, které svými produkty stimulují buněčné dělení, **onkogeny**-mutované, geneticky změněné formy protoonkogenů, **nádorové supresorové geny**-geny, které svými produkty brzdí buněčné dělení, **mutatorové geny**-geny, jejichž produkty se podílejí na reparaci DNA poškození, **epigenetická změna**-změna v expresi genu, která není důsledkem mutace, tj.změny v primární struktuře DNA, **genotoxické účinky**-účinky mutagenní, karcinogenní, teratogenní, event. imunosupresivní, alergenní



### Anotace a základní pojmy

#### a) Mutageneza

**Dělení mutací:** mutace spontánní a indukované (zevními faktory-mutageny)

mutace **somatické** (mutace v somatické buňce může vést k malignizaci buňky nebo stárnutí)

mutace **gametické** (mutace v gametě může být přenesena do další generace, kde se projeví jako genetická choroba, nebo je jedinec zdravým nosičem mutace)

**Dělení mutací dle rozsahu:** **mutace genomové** (změny v počtu chromozomů, např. trizomie, monozomie, triploidie - viz téma Základy cytogenetiky)

**mutace chromozomové** (strukturní chromozomální aberace - viz téma Základy cytogenetiky)

**mutace genové:** změna v primární struktuře genu

**Dělení mutací dle důsledků:** mutace **synonymní** nevede k záměně aminokyseliny (AK),

**missense** mutace (chybný smysl) je záměna nukleotidu, která vede k záměně AK v proteinu,

**nonsense** mutace (nesmysl) je záměna nukleotidu, která vede ke vzniku terminačního kodonu (tj. k předčasnému ukončení syntézy produktu),

**elongační** mutace je záměna nukleotidu, která vede ke změně terminačního kodonu na kodon kodující AK (vznik abnormálního proteinu),

**posunové** (frame-shift) mutace jsou způsobeny inzercí nebo delecí, vedoucí k posunu čtení genetického kódu

**Dělení dle mechanismu: substitute** – záměna nukleotidu vede k záměně AK, důsledkem je nefunkční enzym, změněná specificita enzymu nebo abnormální strukturní protein, **inzerce, delece** jiného počtu bazí než 3 nebo násobek 3 způsobí posunové mutace, tj. posun čtení kódu (zařazení chybných AK)

**Mutageny: fyzikální:** UV záření působí dimery tyminu vedoucí k poruchám replikace a transkripce; ionizační záření (rtg,  $\gamma$ ) působí přímo zlomy DNA vláken, nepřímo působí prostřednictvím ionizace molekul prostředí

**chemické:** alkylační látky - tvorba adduktů; strukturní analogy bazí (látky strukturně podobné nahrazují nukleotid při replikaci), akridinová barviva (inzerce do DNA)

chemické mutageny přímo působící a nepřímo působící (nepřímé mutageny jsou reaktivní až po metabolické aktivaci)

**biologické:** viry, které mají schopnost se začleňovat do genomu hostitelské buňky

## **b) Karcinogeneza, vznik nádorů**

**Dědičnost nádorů:** většinou je děděna dispozice (multifaktoriální dědičnost), malá část nádorů má monogenní dědičnost; u všech nádorů, i sporadických, se uplatňují mutace při jejich vzniku

Nádor – **klon** vzniklý dělením jedné buňky

formy nádorů: sarkom, karcinom, leukemie, lymfom

nádory benigní, maligní (invazivní růst, metastáze)

**Vznik nádoru** je vícestupňový proces, při kterém se uplatňují faktory genetické i faktory vnějšího prostředí (karcinogeny)

### **Genetické faktory vzniku nádorů:**

Mutace genů regulujících buněčné dělení: **protoonkogenů a nádorových supresorových genů**, ev. mutace **mutatorových genů** (zodpovědných za reparaci DNA poškození)

**Epigenetické změny** jsou změny v expresi genů, které nejsou podmíněny změnami v primární struktuře DNA; zahrnují změny v metylaci a další procesy vedoucí k přestavbě chromatinu do inaktivní podoby (metylace promotoru zahajuje inaktivaci genů)

**Změna protoonkogenu na onkogen: bodovou mutací, translokací, inzercí retroviru** (retrovirus=RNA virus), **amplifikací** (zmnožením protoonkogenu), **poruchou exprese genů** regulujících buněčné dělení (metylace)

Důsledkem změny protoonkogenu na onkogen je buď tvorba abnormálního produktu, nadměrně stimulujícího buněčné dělení, nebo nadprodukce normálního produktu (stimulujícího buněčné dělení)

**Příklady translokací (týkajících se protoonkogenů), které jsou příčinou maligního procesu:**

**Chronická myeloidní leukemie (CML):** reciproká translokace (výměna segmentů) mezi dlouhými rameny chromozomů 9 a 22 vede k přenosu protoonkogenu abl z chromozomu 9 na chromozom 22 k protoonkogenu bcr; důsledkem této balancované přestavby je vznik **fuzovaného genu** bcr/abl, který vytváří abnormální protein, ten abnormálně stimuluje buněčné dělení

**Burkitův lymfom (BL):** reciproká translokace mezi chromozomy 8 a 14 vede k přenosu protoonkogenu myc z chromozomu 8 na chromozom 14 do sousedství genů pro těžké řetězce imunoglobulinů, tj. do vysoce transkripčně aktivní oblasti; důsledkem je nadprodukce normálního produktu genu myc, vedoucí k abnormální stimulaci buněčného dělení

### **Mutace nebo delece nádorového supresorového genu:**

**Příklad: retinoblastom** (ztráta funkce nádorového supresorového genu Rb1 ve dvou stupních,

tj. obě alely musí být zmutovány)

a) **dědičný retinoblastom:** 1.stupeň je mutace (nebo delece) zárodečná, ta je ve všech buňkách jedince (heterozygot); 2.stupeň je somatická mutace druhé alely genu, která nastává v jedné buňce retiny a vede ke ztrátě heterozygoty; důsledkem je nadměrné dělení buňky (nádor většinou bilaterální, výskyt i dalších nádorů u heterozygota)

b) **sporadický retinoblastom:** somatické mutace obou alel nastávají postupně v jedné buňce retiny (nádor větš.unilaterální s pozdějším nástupem)

**TP53** = tumor supresorový gen (tzv.„strážce genomu“) je nadřazen genům, které při poškození DNA zastaví prostřednictvím svých produktů buněčný cyklus před replikací, navodí DNA reparaci, event. zahájí apoptózu, pokud není DNA poškození opraveno; gen je dysregulován v mnoha nádorech)

U všech dědičných nádorů je ztráta funkce tumor supresorového genu ve dvou stupních

**Úloha virů při vzniku nádorů:** integrace virové nukleové kyseliny do DNA hostitelské buňky; nádorové viry nesou onkogeny buď vlastní (DNA nádorové viry) nebo přenášejí buněčné protoonkogeny (RNA nádorové viry-retroviry)

**RNA nádorové viry** mají enzym reverzní transkriptázu → přepis virové RNA do DNA, ta se integruje do genomu hostitelské buňky, s ním se replikuje, transkribuje.

Virový genom je společný RNA transkript virové genetické informace spolu s přepisem buněčného protoonkogenu (nyní onkogenu), který virus přinese do další buňky, kterou infikuje

**Další faktory karcinogeneze:** schopnost metabolizovat chemické látky (prokarcinogeny) na reaktivní molekuly, schopnost reparace DNA poškození, imunita - jsou geneticky podmíněny (DNA polymorfismy)

Chemické karcinogeny, záření, biologické faktory mají často účinek kombinovaný - mutagenní, karcinogenní i imunosupresivní

### c) **Teratogeneza**

**Morfogenetické procesy:** proliferace, distribuce a migrace buněk, integrace do vyšších celků, redukce nadbytečných částí

**Embryotoxický efekt:** smrt zárodku, malformace, růstová retardace, porucha funkce

**Citlivost k teratogenům** dána: genotypem matky a embrya, druhem teratogenu a jeho dávkou, prostupností teratogenu placentou, obdobím, kdy teratogen působí

Frekvence vad se nezvyšuje, ale mění se spektrum vad - ubývá těžkých vad (potratí se, prenatalní detekce vad), přibývá lehkých (zlepšená diagnostika)

**Teratogeny:** fyzikální: radiace, hypertermie

chemické: léky (cytostatika, warfarin...), drogy (alkohol, kokain...), vitamin A v nadbytku..., biologické: viry (zarděnky, neštovice...), bakterie (Treponema pallidum), parazité (Toxoplasma gondii...), mateřské faktory (diabetes mellitus, fenylketonurie...)



### **Příklady (k objasnění nebo konkretizování problematiky)**

příklad mutace tumor supresorového genu Rb1: retinoblastom-nádor retiny

příklad děděné mutace tumor supresorového genu p53: Li Fraumeni syndrom-různé nádory v mladém věku v rodině

příklad teratogenního účinku: fetální alkoholový syndrom



### **Otázky k zamyšlení**

- Zamyslete se nad genetickými a negenetickými příčinami nádorů, co je příčinou individuální vnímavosti různých lidí k nádorům; které faktory výživy mohou mít karcinogenní účinek, které mají ochranný účinek

- Zamyslete se nad příčinou, proč dědičný retinoblastom postihuje obvykle obě oči, zatímco sporadický (nedědičný) je často unilaterální s jedním ložiskem v oku.



### Úkoly

- Vyhledejte s pomocí literatury příklady virů spojených s nádory, vyhledejte další příklady mutagenních, karcinogenních a teratogenních faktorů



### Kontrolní otázky

- Alela 0 (krevní skupiny AB0) vznikla z alely A (lokus pro glykosyltransferázu) delecí jednoho nukleotidu v tripletu GTG. O jakou mutaci se jedná?
- Inzerce 4 bází v hexozaminidázovém genu je nejčastější mutací u Tay-Sachsovy choroby. O jaký typ mutace se jedná?
- Delece 3 bází je častým typem mutace u cystické fibrózy. Můžeme nazvat takovou mutaci posunovou? Jaké delece vedou k posunovým mutacím, jaké delece k posunovým mutacím nevedou ?
- Jaké jsou mechanismy přeměny protoonkogenu na onkogen?
- Jaký charakter (z hlediska manifestace, tj. dominantní nebo recesivní) má mutace protoonkogenu a mutace nádorového supresorového genu?
- Proč je u chorob s poruchou DNA reparačních mechanismů výrazná predispozice k malignitám? Uveďte příklady takových chorob.



### Literatura

Genetika: E.Kočárek, Scientia 2004

Biologie člověka pro bakalářské studium na lékařských fakultách, Otová, Soukup, Kapras a kol., Karolinum 1997

prezentace k tematu na adrese <http://dl.cuni.cz/>, heslo genetika a v programu *Výuka*

## 5: Základy klinické cytogenetiky



**Časový rozsah:** 2 hod

1 hodina: numerické chromozomální abnormality

2 hodina: strukturní chromozomální aberace



### Cíle studia tématu

Student bude znát nejčastější chromozomální abnormality, numerické i strukturní, bude rozumět mechanismům a příčinám jejich vzniku, bude znát jejich důsledky na fenotyp nebo na reprodukci



### Klíčové pojmy / pojmy k zapamatování

**Aneuploidie**-abnormální počet chromozomů (trizomie nebo monozomie), **trizomie**-jeden chromozom je navíc ( $2n+1$ ), **monozomie**-jeden chromozom chybí ( $2n-1$ ), **polyploidie**-násobek haploidního počtu chromozomů, **triploidie**-trojnásobek haploidního počtu chromozomů, **tetraploidie**-čtyřnásobek haploidního počtu chromozomů, **nondisjunkce**-chyba v rozdělování chromozomů nebo chromatid, **dispermie**-oplození vajíčka dvěma spermii, **endoreduplikace**, dělení chromozomů bez dělení buňky, **delece**-ztráta části chromozomu, **duplikace**-zdvojení části chromozomů, **prstěncový chromozom**-chromozom kruhového tvaru, **dicentrický chromozom**-chromozom se dvěma centromerami, **izochromozom**-chromozom tvořený dvěma identickými rameny, **Robertsonská translokace**-fuze dlouhých ramen dvou akrocentrických chromozomů, **reciproká translokace**-reciproká výměna chromozomálních segmentů, **inverze**-přetočení segmentu mezi dvěma zlomy chromozomu, **derivovaný chromozom**-abnormální chromozom pocházející ze segregace translokovaných chromozomů u rodiče, **rekombinantní chromozom**-abnormální chromozom, který je produktem meiotické rekombinace (crossing-overu) mezi normálním a invertovaným chromozomem u nosiče pericentrické inverze



### Anotace a základní pojmy

#### a) Numerické chromozomální abnormality

**Frekvence chromozomálních abnormalit (CHA):** CHA u 30% všech abortů, více jak 50% časných abortů, 5% všech poznaných těhotenství, 0,6% živě narozených

**Výskyt CHA:** u perinatálních smrtí, mentálně retardovaných osob, pacientů s vrozenými vadami, dysfertilních párů (opakované spontánní aborty, sterilita), infertilních mužů

#### Dělení chromozomálních abnormalit: CHA vrozené a získané

**Vrozené: numerické:** aneuploidie (trizomie a monozomie) a polyploidie (triploidie, tetraploidie); **strukturní:** balancované (bez ztráty nebo přebytku genetického materiálu) a nebalancované (spojeny se ztrátou nebo přebytkem genetického materiálu)

**Získané:** zlomy a přestavby přítomné v malém procentu somatických buněk – důsledek mutagenního poškození

#### Mechanismy vzniku numerických CHA:

##### **Chyby v gametogenezi:**

- **nondisjunkce** - nerozdělení homologních chromozomů v MI (první meiotické dělení) nebo chromatid v MII (druhé meiotické dělení) vede ke vzniku dizomické a nulizomické gamety (pokud nondisjunkce postihne jeden pár chromozomů); po oplození vzniká **trizomie** (z dizomické gamety), **ev. monozomie** (z nulizomické gamety)
- nondisjunkce postihující všechny páry chromozomů vede ke vzniku neredukované gamety,

po oplození vzniká **triploidie**

- **opoždění chromozomu v anafázi** vede ke vzniku nulizomické gamety, po oplození k **monozomii**

**Chyby postzygotické:** nondisjunkce při mitotickém dělení zygoty vede ke vzniku mozaiky (mozaika=dvě buněčné linie s různým karyotypem); mozaika normální a trizomické linie vzniká častěji ztrátou chromozomu z trizomické zygoty; opoždění chromozomu v anafázi mitotického dělení zygoty vede ke vzniku mozaiky normální a monozomické linie

**Chyby fertilizace:** dispermie tj. oplození vajíčka dvěma spermii vede k **triploidii** (částečná mola=hypertrofie trofoblastu+redukované embryonální tkáň); oplození vajíčka i pólóvého tělíška spermii s různým gonozomem vede ke vzniku **chimery** (dvě linie 46,XX/46XY); dělení vajíčka bez oplození (partenogeneze) dává vznik ovariálnímu teratomu, oplození enukleovaného vajíčka vede ke vzniku úplné moly (hypertrofovaný trofoblast bez embryonálních tkání - je přítomen pouze otcovský genom)

**Důsledky numerických CHA:** monozomie X je jediná monozomie slučitelná se životem (ale 99% monozomií X se potrací), všechny autozomální monozomie jsou letální (časný spontánní abort)

Autozomální trizomie: některé jsou slučitelné se životem (+21), nebo dovolí přežití do porodu (+18, +13 - smrt brzy po porodu), ale naprostá většina i těchto se potrací, ostatní autozomální trizomie se vyskytují jen v potratech (+16)

Nondisjunkce nastává častěji v oogeneze než ve spermiogeneze, častěji v MI než v MII

**Downův sy (DS) - prostá trizomie - 47,XX nebo XY,+21 a translokační forma trizomie** (Robertsonská translokace, tj. fuze dlouhých ramen akrocentrů, nejčastěji 14/21); v polovině případů translokační formy DS je jeden z rodičů nosičem balancované formy Robertsonské translokace – viz strukturní CHA, závislost rizika volné trizomie (nondisjunkce) na věku matky (netýká se translokační formy trizomie)

### **Příčiny numerických CHA**

**nondisjunkce:** příčiny vnitřní: věk matky  $\geq 35$  let, (věk otce  $\geq 50$  let)

Příčiny nondisjunkce v oogeneze: stárnutí vajíčka, změny v intracelulárních podmínkách v důsledku nedostatečné hormonální činnosti, špatná funkce dělicího vřetenka ...

**Další syndromy:** Edwardův sy (47,XX nebo XY,+18), Patauův sy (47,XX nebo XY,+13), Turnerův sy (45,X), Klinefelterův sy (47,XXY)

**Turnerův sy (TS):** monozomie X u živě narozených většinou vzniká postzygoticky jako mozaika; varianty karyotypu u TS: monozomie X, mozaika monozomie X, izochromozom Xq, delece X chromozomu aj.; některé varianty karyotypu dovolují fertilitu (izochromozom Xq, delece Xp; *p=horní, q=dolní ramena chromozomu*); většinou se ztrácí otcovský gonozom (X nebo Y), karyotyp s Y chromozomem (v mozaice) znamená riziko malignizace gonády

**Triploidie** (69 chromozomů): vzniká dispermií nebo fuzí diploidní a normální gamety, je to letální genetická konstituce; přítomnost nadpočetné sady otcovských chromozomů v triploidii vede k hypertrofii trofoblastu (částečná mola) v důsledku odlišné aktivity otcovských a mateřských genů (mateřské aktivní alely jsou zodpovědné za vývoj embrya, otcovské aktivní alely za vývoj trofoblastu)

**Tetraploidie** (92 chromozomů): vzniká endoreduplikací (dělení chromozomů a selhání cytokineze), je to letální genetická konstituce

### **b) Strukturní CHA:**

**Příčiny strukturních aberací:** zevní mutageny (netýká se ale Robertsonských translokací); jsou důsledkem zlomů chromozomů, event. chybného spojení zlomených konců (neopravené nebo chybně opravené dvouvláknové DNA zlomy); strukturní CHA vznikají ve všech fázích buněčného cyklu (v G1, S, G2, v mitóze nebo v meióze)

**CHA nebalancované:** chromozomální materiál chybí nebo je nadbytečný (delece, duplikace, prstencový chromozom...) - jsou spojeny s klinickým postižením (mentální retardace, vrozené vady)

**CHA balancované:** abnormální přestavba beze ztráty nebo zisku chromozomálního materiálu (reciproká translokace, Robertsonská translokace, inverze); nosič je obvykle bez klinických příznaků, ale má riziko postižení potomstva nebalancovanou vadou (jejímž důsledkem je postižení dítěte, spontánní abort, ev. sterilita)

**Příklad:** nosič nehomologní Robertsonské fuze (má 45 chromozomů, chromozom 21 je fuzován s jiným akrocentrickým chromozomem, nosič je bez klinických projevů); pokud dítě zdědí od nosiče fuzovaný chromozom spolu s volným 21. chromozomem, výsledkem je translokační forma trizomie 21 u dítěte (46 chromozomů, 2x volný chromozom 21, třetí chromozom 21 fuzovaný s akrocentrem); dle typu segregace chromozomů do gamet další možnosti u nosiče jsou: normální karyotyp, balancovaná translokace, nebo se potrací letální konstituce (např. monozomie 21)

Skutečné riziko DS je sníženo oproti teoretickému v důsledku selekce, ale v případě homologní fuze 21/21 u rodiče (oba dva 21. chromozomy fuzované, žádný není volný), riziko DS nebo potratu je 100%

**Indikace k postnatálnímu chromozomálnímu vyšetření** (po kultivaci lymfocytů periferní krve): specifický fenotyp (DS, TS...), psychomotorická retardace, retardace růstu, dysmorfické rysy, mnohočetné malformace, malý vzrůst u dívek, otoky u novorozenců (podezření na TS), dysfertilita (opakované spontánní aborty, sterilita), amenorrhoea, opožděná puberta, anomálie genitálu

**Indikace k prenatalnímu cytogenetickému vyšetření** (nejčastěji vyšetřovány buňky plodové vody po kultivaci): věk matky  $\geq 35$  let, riziko ze screeningu vyšší než 1:350, abnormální nález při ultrazvukovém vyšetření (i drobné morfologické odchylky, jako tloušťka záhlaví, nosní kůstka v kombinaci s biochemickými markery), balancovaná chromozomální aberace u rodiče, psychologická indikace;

Prenatální cytogenetické vyšetření viz následující téma: Genetika v lékařské praxi

**Chromozomální změny u nádorů:** translokace, delece, numerické změny

**CHA jako primární příčina nádorů:** translokace vedoucí k fuzovaným genům nebo k přesunu protoonkogenu do místa s vysokou transkripční aktivitou, delece nádorových supresorových genů – viz téma: Základy genotoxikologie, b) karcinogeneza.

**Sekundární chromozomální změny:** numerické a strukturní změny chromozomů jsou důsledkem maligního procesu (genomové nestability, která maligní proces provází)

Sledování chromozomálních změn u nádorů má prognostický význam, umožňuje racionální výběr terapie, cílenou terapii, monitorování léčebného úspěchu apod.



### Příklady

Příklady numerických chromozomálních abnormalit: Downův sy, Edwardův sy, Patauův su, Turnerův sy, Klinefelterův sy

Příklady nádorových onemocnění spojených s chromozomální abnormalitou: chronická myeloidní leukemie, Burkittův lymfom, retinoblastom



### Otázky k zamyšlení

- Po prostudování tématu zkuste odpovědět na následující otázky: Proč se nesetkáváme u novorozenců s trizomiemi všech chromozomů?
- Proč se nevyskytují autozomální monozomie?
- Proč jsou časté gonozomální aneuploidie?

- Proč při prenatalním vyšetření v 10. týdnu těhotenství nacházíme více chromozomálních aberací než v 16. týdnu.



### Úkoly k tématu

- Vyhledejte v literatuře klinické příznaky výše uvedených syndromů (Downův sy, Edwardsův sy, Patauův sy, Turnerův sy, Klinefelterův sy)
- V prezentaci na adrese <http://dl.cuni.cz/nebo> v programu *Výuka* prostudujte ukázky karyotypů s chromozomálními abnormalitami



### Kontrolní otázky

- Žena má karyotyp 47,XXX. Jaké typy gamet tvoří a v jakém podílu? Jaké může být její potomstvo?
- Žena má hemofilii. Proč je indikováno cytogenetické vyšetření? (Pozn. žena není dcerou hemofilika a přenašečky.)
- Novorozená holčička má otoky končetin. Proč je indikováno cytogenetické vyšetření?
- Co je příčinou a) numerických, b) strukturních chromozomálních abnormalit?
- Jaký je rozdíl v riziku pro další těhotenství v rodině, kde se narodilo dítě s prostou trizomií 21, translokační trizomií 21 (nehomologní translokace 14/21) a translokační trizomií způsobenou homologní fuzí 21/21
- Vysvětlete, proč některé balancované translokace souvisejí se vznikem nádorů, co je Ph<sup>1</sup> chromozom.



### Literatura

Genetika: E. Kočárek, Scientia 2004

Biologie člověka pro bakalářské studium na lékařských fakultách, Otová, Soukup, Kapras a kol., Karolinum 1997

Thompson&Thompson: Klinická genetika, překlad vydal TRITON Praha 2001

prezentace k tématu na adrese <http://dl.cuni.cz/>, heslo genetika a v programu *Výuka*

Pritchard D.J., Korf B.R.: Základy lékařské genetiky, Galén 2007

## 6.Genetika v lékařské praxi - péče o rodinu s dědičnou chorobou



### Časový rozsah: 2 hod

1 hodina: Genetické poradenství

2 hodina: Metody prevence genetických chorob a chromozomálních aberací



### Cíle studia tématu

Student bude mít konkrétní znalosti o možnostech prevence dědičných chorob, tj. o metodách genetického poradenství, primární a sekundární prevence, prenatalní diagnostiky





## **Klíčové pojmy / pojmy k zapamatování**

**Primární prevence**-snaha zabránit vzniku vady, **prekoncepční péče**-prevence vzniku polygenně podmíněných vad, **sekundární prevence**-detekce postižení v průběhu těhotenství, **AMC**-amniocentéza-odběr plodové vody pro vyšetření, **CVS**-vyšetření buněk choriových klků, **kordocentéza**-odběr fetální krve z pupečnicku, **screeningová metoda**-rychlá, levná metoda, použitelná pro vyšetření větší populace, není tak spolehlivá jako diagnostická metoda



## **Anotace a základní pojmy**

### **a) Genetické poradenství:**

Cíl genetického poradenství: prevence dědičných chorob, presymptomatická diagnostika, genetický screening, prenatalní diagnostika

**Metody genetického poradenství:** populační (epidemiologické), genealogické (rodokmen), dysmorfologické vyšetření (vrozená vada izolovaná nebo vícečetné vady), cytogenetické (postnatální a prenatalní cytogenetické vyšetření), biochemické (metabolity a jejich koncentrace, aktivita enzymů), molekulárně genetické (detekce mutací)

**Indikace ke genetickému vyšetření:** známá nebo suspektní dědičná choroba u pacienta nebo v jeho rodině, vrozené vývojové vady, mentální retardace, vyšší věk matky, atypie biochemického nebo ultrazvukového (UZ) screeningu, familiární výskyt nebo časný nástup nádorového onemocnění, opakované spontánní aborty, sterilita, expozice teratogenu, příbuzenské sňatky

**Genetické choroby:** monogenní (mendelovsky děděné), polygenní (multifaktoriální), chromozomálně podmíněné, nádorová onemocnění

**Stanovení prognózy:** ze známého typu dědičnosti, z genealogického vyšetření, z empirických rizik (u polygenních chorob)

### **b) Metody prevence:**

**Primární prevence:** zabránění vzniku choroby nebo vady

**Prekoncepční péče** - opatření: gynekologická péče, suplementace vitaminy (kyselina listová), změna životního stylu, úprava nutné medikace, snaha o ochranu před mutageny a teratogeny

Provádí se v případě rizik polygenně podmíněných vrozených vad s cílem odstranit nepříznivé zevní faktory, které spolupůsobí při vzniku vady

**Sekundární prevence genetických chorob** je zjištění vady v průběhu těhotenství, ev. přerušování patologického těhotenství

**Prenatální screening: UZ** (detekuje morfologické abnormality), **biochemický screening:**

**Biochemický screening v 2.trimestru** („triple test“) z krve matky - detekce: alfa fetoproteinu (AFP), choriového gonadotropinu (hCG), nekonjugovaného estriolu (uE3); stanovení rizika postižení (do výpočtu rizika zahrnut věk matky, stáří těhotenství, hmotnost matky, hodnoty biochemických markerů)

**Kombinovaný screening 1.trimestru:** biochemické markery, tj. PAPP A, free  $\beta$  hCG se kombinují s UZ markery (nuchální translucence-tloušťka záhlaví, nosní kůstka)

**Integrovaný test:** biochemické markery 1.trimestru + UZ + biochemické markery 2.trimestru

**Serum integrovaný test:** biochemické markery 1.+ 2. trimestru

**Invazivní prenatalní metody:** AMC (amniocentéza) je odběr plodové vody - standartní AMC se provádí v 16. - 18.týdnu, časná před 15.týdnem; CVS je vyšetření buněk choriových klků provádí se 10. - 12. týden; fetální krev se odebírá z kličky pupečnicku po

20.týdnu

**Indikace:** věk matky  $\geq 35$  let, riziko ze screeningu vyšší než 1:350, abnormální nález při ultrazvukovém vyšetření (i drobné morfologické odchylky, jako tloušťka záhlaví, nosní kůstka v kombinaci s biochem.markery), balancovaná chromozomální aberace u rodiče, psychologická indikace; event.získání materiálu pro molekulárně genetické vyšetření

**AMC:** odběr plodové vody a kultivace amniových buněk (buňky v plodové vodě jsou buňky odloučené z kůže plodu, z ústní dutiny, močového měchýře)

**Výhody AMC:** vysoká spolehlivost výsledků - vyšetřují se embryonální buňky, nevýhody: doba kultivace 8-13 dní, doba dodání výsledků 14 dní (přijatelné do 3 týdnů)

**CVS:** výhody: rychlý výsledek přímé metody nebo krátké kultivace – do 3 dnů; nevýhody: vyšší riziko fetálních ztrát (1%), riziko diskrepance mezi karyotypem buněk klků a buněk plodu - vyšetřuje se extraembryonální tkáň !!! falešně pozitivní nebo negativní nálezy u 1-2% vyšetření

**Fetální krev:** vyšší riziko ztrát v souvislosti s odběrem (3-5%), rychlý výsledek do 4-5 dnů (kultivace obdobná jako u postnatálního vyšetření periferní krve, event. kratší kultivace) vhodné pro pozdní záchyt defektu na UZ, k ověření nejasného nálezu v AMC, patologického nálezu v CVS

**Metody vyšetření:** cytogenetické vyšetření (karyotyp plodu), FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) na nekultivovaných amniocytech (FISH na nekultivovaných amniocytech deteguje pouze specifické aneuploidie, výsledek je rychlý, ale neodhalí strukturní aberace); molekulárně genetické metody

**Genetický screening:** cíl: časná diagnóza choroby s možností léčby, prevence, event. ovlivnění reprodukčního chování

**Typy screeningu:** detekce postižených:

**novorozenecký screening:** např. fenylketonurie

**presymptomatický screening:** např. Huntingtonova choroba

**prenatální screening:** UZ, biochemický, výsledkem prenatálního screeningu je indikace invazivní diagnostické metody

**Léčba genetických chorob** je zatím omezená: tj. restrikce potenciálně toxického agens (např.dieta u metabolických chorob, fenylketonurie), náhrada chybějícího produktu (antihemofilický faktor), indukce enzymu léky, náhrada orgánu (transplantace), odstranění orgánu (střevní polypóza), operace (srdeční vady), genová terapie zatím jen somatických buněk



### **Příklady (k objasnění nebo konkretizování problematiky)**

Příklad primární prevence: prekoncepční péče

Příklad sekundární prevence: prenatální diagnostika



### **Úkoly k tématu**

- Nastudujte v uvedené literatuře symboly používané při sestavování rodokmenů a sestavte rodokmen vlastní rodiny
- Pokuste se zjistit, u kterých dalších chorob se u nás provádí novorozenecký screening



### **Úkoly k zamyšlení**

- Zamyslete se nad tím, zda byste se nechali molekulárně biologicky vyšetřit, pokud by se ve Vaší rodině vyskytla geneticky podmíněná choroba. Sdělili byste někomu výsledek vyšetření? Jakými opatřeními by bylo možné omezit genetickou diskriminaci osob?

## Kontrolní otázky

- Jaké jsou výhody a nevýhody vyšetření buněk choriových klků (CVS) a buněk plodové vody (AMC)? Porovnejte, zdůvodněte.
- Jaké znáte dědičné choroby (typy dědičnosti chorob)?
- Jaké tkáně se používají k postnatálnímu a prenatalnímu cytogenetickému vyšetření?
- Víte, kde je v místě vašeho bydliště nejbližší Oddělení lékařské genetiky?
- Jaké jsou indikace ke genetickému vyšetření, k postnatálnímu a prenatalnímu cytogenetickému vyšetření?

## Literatura

Genetika: E.Kočárek, Scientia 2004

Biologie člověka pro bakalářské studium na lékařských fakultách, Otová, Soukup, Kapras a kol., Karolinum 1997

Thompson&Thompson: Klinická genetik, překlad vydal TRITON, Praha 2001

prezentace k tematě na adrese <http://dl.cuni.cz/>, heslo genetik a v programu *Výuka*

Pritchard D.J., Korf B.R.: Základy lékařské genetiky, Galén 2007