

Monogenně dědičná onemocnění

Monogenní dědičnost

- Dědičnost vázaná na jeden gen-major gen
- Vnější prostředí-žádný nebo jen minimální vliv
- Platí Mendelovy zákony

Monogenní onemocnění

- Onemocnění dětského věku-ne výlučně!
- Méně než 10% se manifestuje po pubertě, asi 1% po skončení reprodukčního věku
- Incidence monogenních chorob je asi 0,36%, asi u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách

Poloha a interakce alel

1. Chromozomální poloha genového lokusu

- autozomální = ležící na některém z autozomů
- X-vázaná = ležící na chromozomu X

2. Interakce alel

- dominantní = projeví se již v situaci, kdy jen jeden chromozom z páru nese mutantní alelu
- recesivní = projeví se pouze tehdy, když oba chromozomy z páru nesou mutantní alelu

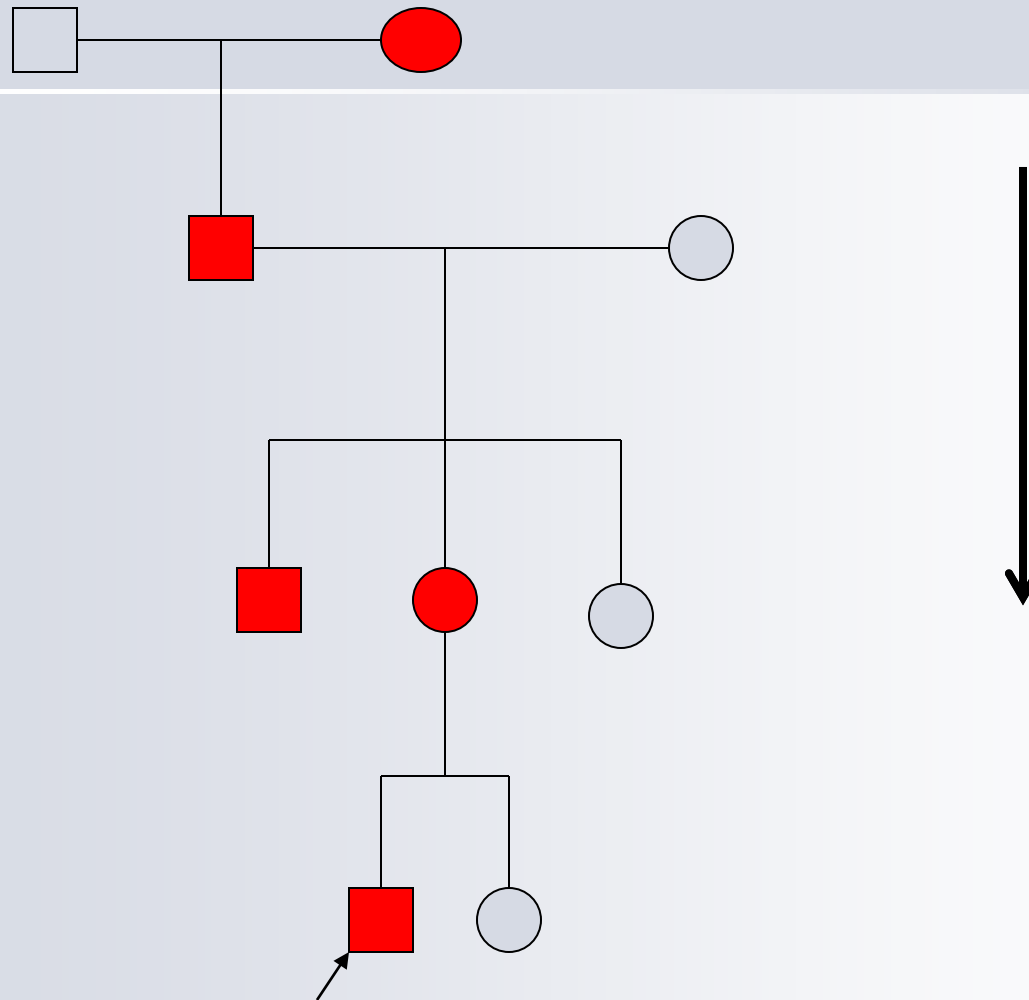
Typy monogenní dědičnosti

- **Autosomálně dominantní - AD**
- **Autosomálně recesivní - AR**
- **X- dominantní - XD**
- **X-recesivní - XR**

Autosomálně Dominantní

- **Dominantní alela je na autosomu**
- **Postižený mívá postiženého jednoho rodiče**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Nemocní jsou heterozygoti**
- **Riziko opakování pro potomky a sourozence postiženého je 50%**
- **Vertikální typ dědičnosti**

Rodokmen- AD dědičnost



AD dědičnost- Pozor !

- **Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky**
- **Variabilní expresivita**- u jedinců se stejným genotypem pozorujeme různě závažné projevy téhož znaku.
- **Neúplná penetrance**-znak se nemusí projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak zastřený a nesnadno pozorovatelný.
- **Nové mutace**-výskyt znaku (choroby) u potomka, zatímco ani jeden rodič tuto mutaci nese.

AD - příklady

- **Marfanův syndrom**
- **Huntingtonova chorea**
- **Neurofibromatosa I a II**
- **Achondroplasia**
- **Polycystické onemocnění ledvin
adultní typ**
- **Myotonická dystrofie I,II**

Marfanův syndrom

Porucha pojivové tkáně na podkladě mutace fibrillin 1 genu

Hlavní fenotypické znaky:

- projevy v časném dětství
- disproporcionální vysoký vzrůst - dolichostenomelie
- skeletální abnormality- arachnodaktylie, deformity hrudníku, skoliosy
- ektopie čočky
- prolaps mitrální chlopně
- aneurysmata aorty
- spontánní pneumothorax
- lumbosakrální ektasie
- zvýšená exkursibilita kloubní

Neurofibromatosa I

- **AD, lokalisace 17q11.2**
- **Café au lait plošné pigmentace**
- **Neurofibromy**
- **Hamartomy duhovky-Lishovy noduli**
- **PMR 10-30%**
- **Skeletální vady**
- **Neoplasie**
- **Variabilní expresivita, není hot spot oblast**
- **50% nové mutace**
- **Dg- multidisciplinární, mol genetická- RNA, DNA dg přímá i nepřímá**

Neurofibromatosa typ II

- Lok. 22q12.2 (schwanomin, merlin)
- Centrální typ neurofibromatózy
- Neurinom acustiku- bilaterální
- Unilaterální/bilaterální vestibulární schwanomy
- Meningeomy, gliomy, schwanomy
- Juvenilní zadní subkapsulární lentikulární opacita/juvenilní kortikální katarakta

Myotonická dystrofie

- **MD I, lok. 19q13.2-q13.3, gen DMPK**
- **amplifikace CTG(n:5-30, mutace nad 50)**
- **Jedno z nejčastějších nervosvalových onemocnění**
- **Heterogenní potíže-myotonie,katarakta, arytmie,hypogonadismus,DM,endokrinopatie, atrofie testes**
- **Kongenitální forma-velmi závažné potíže-hypotonie,křeče,poruchy výživy,PMR...**
- **Prenatálně polyhydramnion, snížení pohybů plodu**

- **MD II(PROMM)- 3q13.3-q24, genZNF9,expanze CCTG**
- **Většinou mírnější**
- **Není závislost velikosti repetice na tíži symptomů a nebyla popsána kongenitální forma**
- **Vzácnější - jen u cca 2% rodin**

- **Dg: neurologická, EMG, mol.genetická**

Achondroplasia

- **Výskyt 1 : 15 000-40 000**
- **dědičnost autosomálně dominantní**
- **90% jsou děti zdravých rodičů**
- **Starší otcové !**
- **gen FGFR3-2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK gly380arg (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)**

Achondroplasiae-klinické projevy

- malý vzrůst (v dospělosti muži průměrně 131 cm, ženy 124 cm)
- trup normální délky, končetiny velmi krátké (mikromelie);
- brachycefalie, široce vystouplé čelo, nadočnicové oblouky a mandibula, vpáčený kořen nosu
- proximální segmenty **končetin** nejvíce postiženy (risomelie) – nepoměr délky bérce ke stehnu, předloktí k paži;
- **ruce** krátké, široké, prsty stejné délky i tvaru (mikrodaktylie), ruka podobná „trojzubci“ (nemožnost přitáhnout 4. prst ke 3. při natažení);
- úhlové deformity dolních končetin (především genua vara);
- hyperlordóza bederní páteře (stenóza páteřního kanálu, předchází thorakolumbální hyperkyfóza),
- normální, často nadprůměrný **intelekt**;
- **svalstvo** vyvinuto normálně, měkké tkáně končetin složeny v záhyby, vnitřní orgány normálně vyvinuty;

Huntingtonova choroba

- Neurodegenerativní onemocnění-progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy
- Průměrný nástup mezi 35-44 rokem, medián přežití 15-18 let po nástupu
- Diagnóza se opírá o pozitivní rodinnou anamnézu, charakteristické klinické projevy a DNA detekce amplifikace 36 a více CAG repetitivních trinukleotidů v HTT (gen huntingtin 4p16.3).

Huntingtonova choroba

- Léčba projevů: neexistuje, pouze symptomatická neuroleptika, antiparkinsonika při hypokineze a rigiditě;
psychotropní léky nebo některé druhy antiepileptik pro psychiatrické poruchy (deprese, psychotické příznaky, výbuchy agrese);
kyselina valproová pro myoklonické hyperkineze.

Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy, péče ve speciálních zařízeních, a zajištění státních příspěvků.

HD- testování

- ✓ **diagnostické testování**
- ✓ **prediktivní(presymptomatické) testování osob v riziku**
- ✓ **Prenatální diagnostika**

- **Prediktivní testování u asymptomatických dospělých v 50% riziku, je možné, ale vyžaduje pečlivé zvážení (protokolární postup-mezinárodně unifikovaný) Rizikové osoby mladší 18 let se netestují !**
- **Prenatální diagnostika je možná u těhotenství, kde rodič je již prediktivně testován.**
- **Preimplantační diagnostika může být provedena za použití vazebné analýzy - genetický stav ohroženého rodiče není odhalen.**
- **Psychologická podpora, svépomocná skupina podpory HD**

Polycystosa ledvin- adultní typ

ADPKD

- PKD1 -16q13- 85%, PKD2- 4q21-15%
- subjektivní obtíže většinou v dospělosti
- projevy mohou být již v dětském věku

- **DNA diagnostika- vazebná analýza, mutační analýza**

ADPKD-příznaky

Ledviny:

- větší vícečetné cysty v ledvinách
- zvětšení ledvin (většinou menšího či středního rozsahu)
- infekce močových cest, ledvinných cyst, zánět ledvin
- bílkovina v moči, krev v moči
- zvýšený krevní tlak
- Chronické selhání ledvin (u dětí velmi vzácně a postihuje většinou až dospělé pacienty v průměru ve věku 50-60 let).

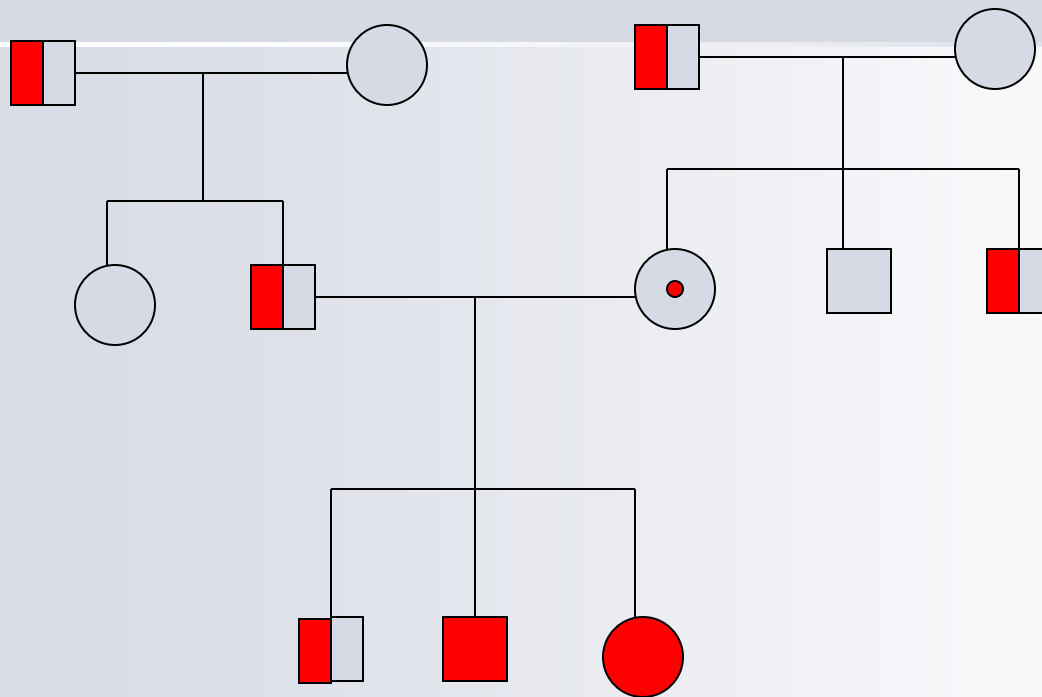
postižení i jiných orgánů:

- játra, slezina, slinivka břišní, vaječníky (ve všech orgánech se mohou objevit cysty)
- srdce (vady srdečních chlopní, následky zvýšeného krevního tlaku)
- mozkové tepny (tvorba výdutí = aneuryzmat).

Autosomálně Recesivní

- **Recesivní alela je na autosomu**
- **Riziko pro sourozence 25%**
- **Horizontální typ dědičnosti**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Postižení se objeví pouze u homozygotů a složených heterozygotů**
- **Častější u příbuzenských vztahů**

Rodokmen-AR dědičnost



AR - příklady

- **Cystická fibrosa**
- **Fenylketonurie**
- **CAH(adrenogenitální syndrom)**
- **Spinální muskulární atrofie**
- **velká část dědičných poruch metabolismu**
- **nejčastější typ dědičnosti u vrozené hluchoty**

Cystická fibrosa

- **AR, lokalizace 7q31.1**
- **Jedna z nejčastějších vážných dědičných nemocí u bělochů**
- **Frekvence nemocných v ČR 1/3-4000**
- **Frekvence přenašečů 1/27**
- **Gen CFTR zmapován v r. 1989**
- **1900 mutací**

CF výskyt- etnické skupiny

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
Běloši	1/3000	1/27
Hispanci	1/9000	1/46
Afroameričané	1/15 300	1/60
Asijští Američané	1/32 100	1/90

Nejčastější mutace CFTR genu

F508del	68,8 %	ex.10
CFTRdele2,3(21kb)	4,64%	ex.2,3
G551D	4,03%	ex.11
N1303K	3,02%	ex.21
G542X	2,22%	ex.11
1898+1GtoA	2,04%	intron
2143delT	1,11%	ex.12
R347P	0,74%	ex.7
W1282X	0,55%	ex.20
E92X	0,37%	ex.4
R1162X	0,37%	ex.19

Cystická fibrosa

Dýchací
trakt

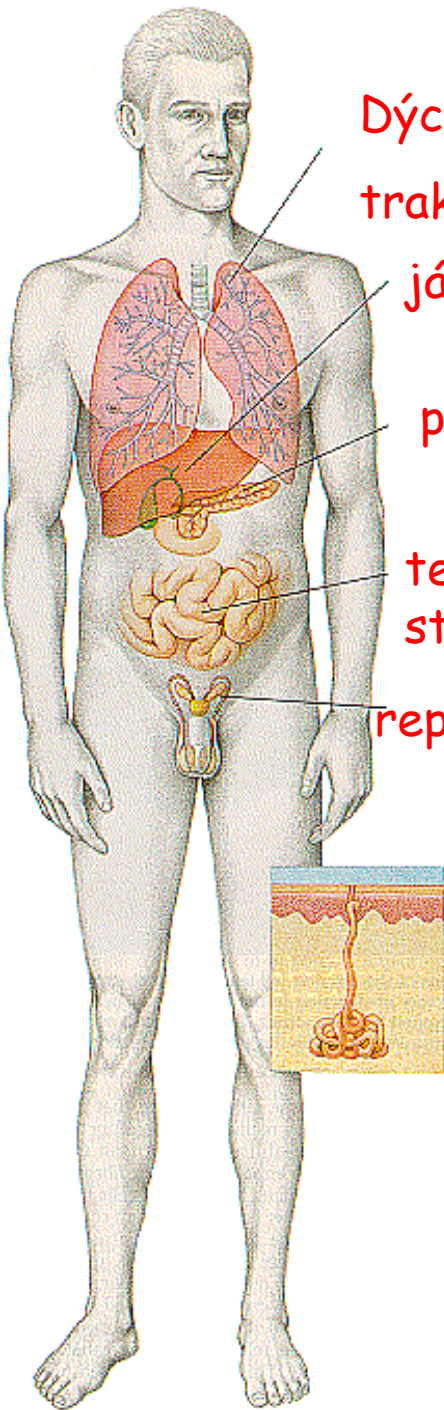
játra

pankreas

tenké
střevo

reprodukce

potní
žlázy



CF-klinické projevy

Mohou být typické a atypické, pravděpodobně v závislosti na funkci CFTR genu

- **Atypický UZ obraz břicha plodu prenatalně**
- **Mekoniový ileus**
- **Opakované komplikované infekce dýchacích cest**
- **Neprospívání, průjemovitá stolice s nestrávenými zbytky potravy, hepatopatie, insuficience pankreatu**
- **Zvýšená hladina Cl v potu**

CF-terapie

- Snaha o zlepšení funkcí dýchacích, gastrointestinálních a pankreatických
- Prevenence a léčba opakovaných infekcí
- Fyzikální terapie a mukosekretolytická léčba
- Dieta ,enzymy, vitamíny

CF- indikační skupiny

- **CF** – podezření na cystickou fibrosu, CF v rodě
- **Infertilita** – opakované aborty, sterilita, neúspěšné IVF cykly
- Vyšetření **dárců gamet**
- **PS** -vyšetření příbuzných partnerů
- Jiná **zátěž** v rodě

Cystická fibrosa

- Od r. 2009 novorozenecký screening

Novorozenecký screening

- Od 1.10.2009 v ČR rozšířený NS
- Detekce relativně častých dědičných chorob s možností ovlivnění zdravotního stavu časnou léčbou
- Metoda suché kapky-speciální kartičky
- Vyšetření 13 chorob

NS v ČR

- **Endokrinní onemocnění (EO):**

- Kongenitální hypotyreóza (CH)

- Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

- **Dědičné poruchy metabolismu (DMP):**

- Fenylketonurie (PKU) + Hyperfenylalaninemie (HPA)

- Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

- Glutarová acidurie, typ I (GA I)

- Izovalerová acidurie (IVA)

- Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

- Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

- Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)

- Deficit karnitinpalmitoyltransferázy, typ I (CPT I)

- Deficit karnitinpalmitoyltransferázy, typ II (CPT II)

- Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)

- **Další dědičné choroby:**

- Cystická fibróza (CF)

CAH-Kongenitální adrenální hyperplazie

- **AR, lokalizace 6p**
- **Výskyt 1/8-9000, přenašeči 1/40**
- **Více než 8 typů, nejčastější deficit 21-hydroxylasy steroidů**
- **Nedostatečná sekrece glukokortikoidů, mineralokortikoidů**
- **nadprodukce testosteronu**

CAH- klinické projevy

- Šokový stav, rozvrat metabolismu iontů
- VVV- virilizace genitálu u ženského pohlaví
- Poruchy puberty

- Terapie- substituční léčba
- Diagnostika-biochemická, endokrinologická a molekulárně genetická

Fenylketonurie

- **AR, lokalizace 12q24.1**
- **Nemocní 1/8-9000, přenašeči 1/39**
- **Porucha metabolismu Phe a Tyr**
- **Novorozenecký screening od r. 1979**
- **Diagnostika biochemická, molekulárně genetická**
- **Léčba-eliminační dietou-bez terapie PMR**
- **Léčba v graviditě-bez léčby riziko VVV plodu-CNS**

Spinální muskulární atrofie

- **AR, lokalizace 5q12.2-13.3, SMN1 gen**
- **hypotonie, svalová atrofie**
- **Typ I-infantilní-maligní, typII-intermediární-maligní,typ III- IV adultní-Kugelberg-Wellander-benigní(pomalá progrese)**
- **Typ I- úmrtí do 2 let, typ II- úmrtí v dětství, většinou sekundárně na respirační infekci**
- **Dg. neurologická, mol.genetická**

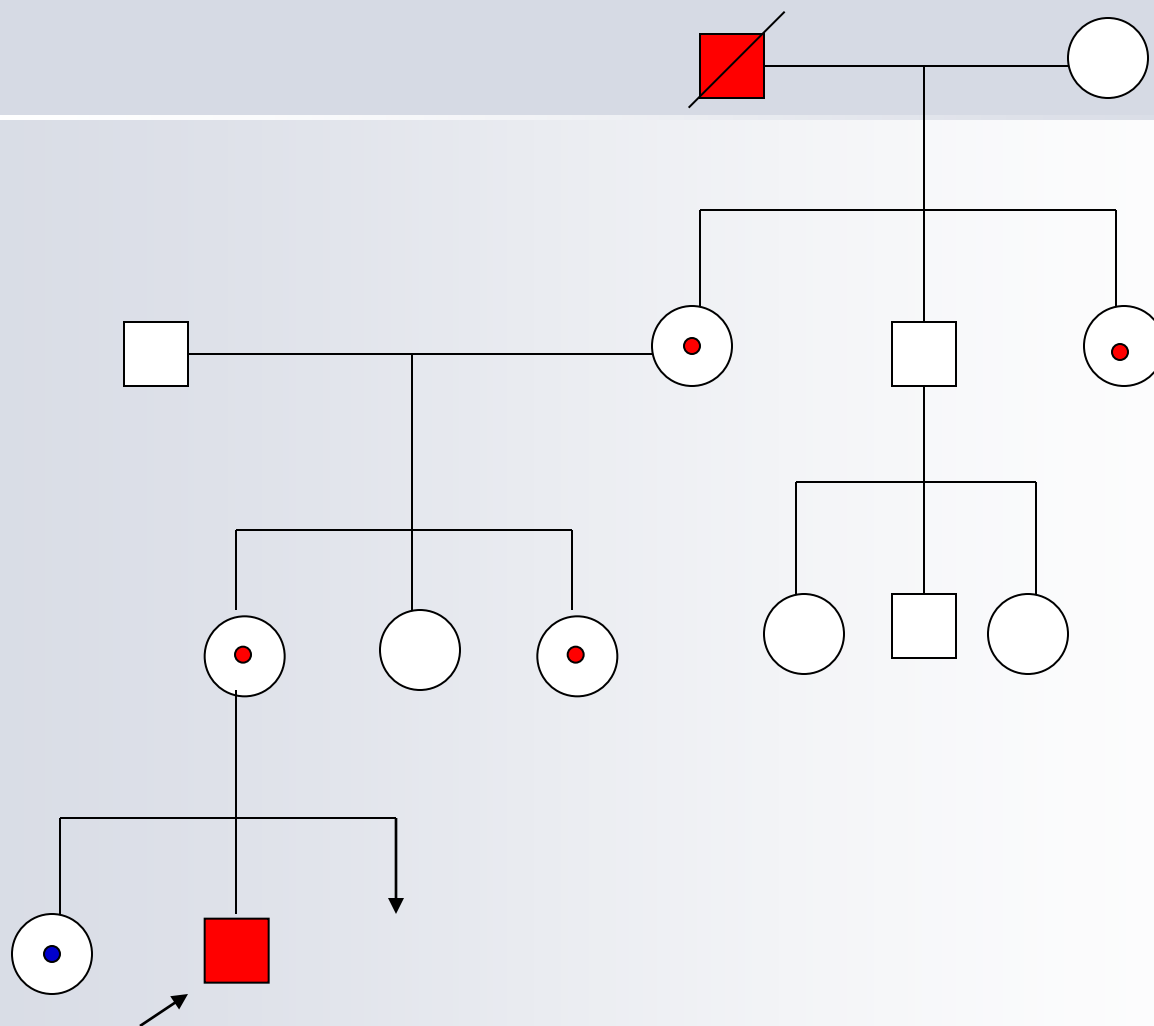
Příbuzenské páry

- Zvýšené riziko především AR dědičných onemocnění
- Genealogické vyšetření
- Preventivní DNA analýza – obtížné, řádově stovky onemocnění !

X - Recesivní

- **Recesivní alela leží na chrom. X**
- **Postižení- u mužů, jeho synové jsou zdraví, dcery přenašečky**
- **Žena přenašečka- synové 50% riziko výskytu, dcery 50% riziko přenašečství**
- **Vzácně výskyt u žen: dcera nemocného muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X , 46,XY-female**

Rodokmen- XR dědičnost



XR - příklady

- **Hemofilie A a B**
- **Duchenneova / Beckerova svalová dystrofie**
- **některé typy metabolických poruch**
- **některé typy hluchoty**


Hemofilie

- Hemofilie A, lok.Xq28, deficit faktoru VIII-80%
- Hemofilie B, lok.Xq27, deficit faktoru IX-20%
- Výskyt 1/5000 mužů
- krvácivé projevy, těžká hemofilie pod 1%
- Komplikace: krvácení do svalů, hemartrosis, intrakraniální krvácení, nepříznivé účinky substituční terapie, infekce
- Léčba-substituční
- Molekulárně genetické vyšetření
- Vyhledávání žen –přenašeček
- Prenatální diagnostika-zábrana komplikací po porodu

DMD/BMD

- **XR, lokalizace Xp21**
- **Incidence u chlapců 1/3-6000**
- **Dystrofinopathie-chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách**
- U DMD projevy již od tří let. Postupně ochabuje kosterní svalstvo končetin a trupu, mezi 13 - 19 rokem i svaly dýchací a srdeční
- BMD je mírnější forma DMD, projeví se obvykle později, progresse je pomalejší a prognóza hůře předvídatelná


Duchenn/Becker muscular dystrophy



DMD Mutations

- Mutations of the gene fall in to three categories:
 - Deletions of one or more exons
65%
 - Small mutations *within* exons
30%
 - Intragenic duplications
5%
- So, exon screening will pick up 65% of DMD Mutations

Innovative screening solutions for human genetic analysis



DMD/BMD

- **Dg: neurologická,EMG, svalová biopsie potvrzení dg.-molekulárně genetické vyšetření**
- **Vyhledávání žen přenašeček-nepřímá DNA diagnostika, neurologie,UZ svalů, EMG, biochemie(JT,CK), svalová biopsie- imunohistochemické vyšetření, FISH,MLPA**
- **Prenatální diagnostika u plodů mužského pohlaví**
- **Určení pohlaví je orientačně možné vyš.cffDNA v krvi těhotné (již po 10.t.g.)**

X - Dominantní

- **dominantní alela je vázána na X chromosomu**
- **vzácný výskyt**
- **nikdy není přenos z otce na syna**

- **Incontinentia pigmenti** (delece genu NEMO, postihuje-kůži, vlasy, zuby, CNS, oči, páteř)
- **Vitamin D resistantní rachitis**
- **Rettův syndrom**

Syndrom fragilního X

- **X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27.3, FMR1gen**
- **1/1000 mužů, postižení jsou muži i ženy**
- **Častá příčina PMR u mužů po M.Down**
- **Dif.dg u psychomotorické retardace**
- **Kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie, makroorchidismus**
- **Amplifikační mutace >200 opakování CGG tripletu, premutace 55-220, plná mutace přes oogenesisu**
- **Dg. –DNA analýza**

Mitochondriální dědičnost

- **Mitochondrie- semiautonomní organely eukaryotních buněk**
- **mitochondriální DNA-37 strukturních genů**
- **1/3 genů -podjednotky OXPHOS, respirační řetězec produkující ATP**
- **Frekvence mutací u mitochondrií 10-20x vyšší než v jaderné DNA**
- **mtDNA je nositelem mimojaderné dědičnosti**

Mitochondrální dědičnost

- Maternální

Mutace v mtDNA předává matka všem svým dětem(bez rozdílu pohlaví).

Otec ,pokud nese mutaci v mtDNA,ji nepřenáší do další generace

Při přenosu mutace v mtDNA nedochází k přesné segregaci jako u jaderné DNA.mtDNA se replikuje během buněčného dělení a náhodně se rozděluje do nově tvořených mitochondrií v dceřiných buňkách.

Přítomnost více než jednoho typu mtDNA v buňkách jedince se nazývá **heteroplazmie**

Mitochondriální onemocnění

- způsobené poruchou funkce mitochondrií, a to jak vrozené, tak i získané.
- Vrozené- způsobené mutacemi v genech v jaderné DNA (nDNA) či v mitochondriální DNA (mtDNA)
- Získané- poruchy mitochondrií mohou být výsledkem infekce, užívání léků či vlivem negativních podmínek prostředí
- poruchy v mitochondriálním metabolismu- zejména poruchy oxidativní fosforylace
- Mutace v mtDNA mají obvykle za následek problémy s buněčným dýcháním a ovlivňují hlavně tyto procesy
 1. dýchací řetězec;
 2. ATP syntáza, umožňující syntézu ATP;
 3. pyruvátdehydrogenáza, enzym rozkládající pyruvát;
 4. Krebsův cyklus;

Příklady mitochondriálních onemocnění

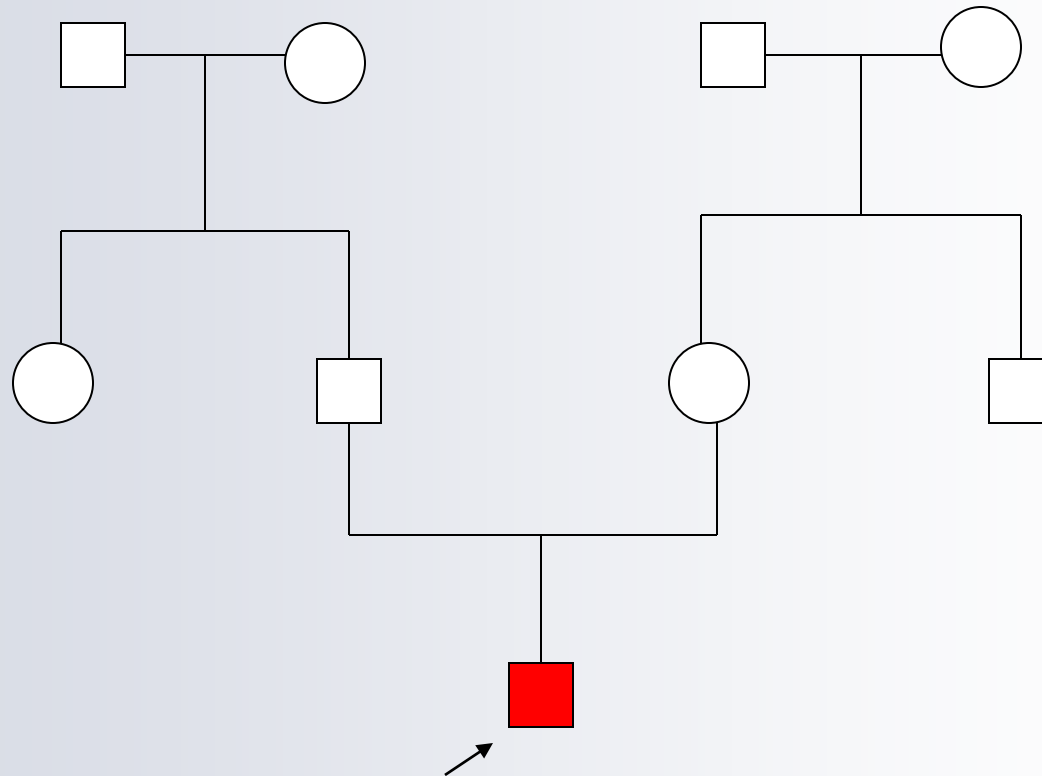
- Leberova dědičná optická neuropatie(LHON)
- Mitochondriální encephalopathie,laktátová acidóza a iktu podobné příhody(MELAS)
- Leighův sy(subakutní nekrotizující encephalomyopatie)
- Neurogenní svalová ochablost s ataxií a retinitis pigmentóza (NARP)
- Myoklonická epilepsie s „potrhanými“svalovými vlákny(MERRF)

Příznaky mitochondriálních onemocnění-obecně

- degenerativní onemocnění mozku, srdeční svaloviny i kosterních svalů- encefalomyopatie.
- nespecifické příznaky neurologického rázu- křeče, únava a poškození svalů, poruchy zraku (konkrétně buď okohybných svalů či zrakového nervu), mozková mrtvice, demence a poruchy pohybu (ataxie).
- poruchy se mohou vyskytnout také v oblasti ledvinových glomerulů, jater, slinivky břišní, vnitřního ucha, případně srdce (kardiomyopatie),
- někdy může být příznakem i šedý zákal nebo diabetes mellitus, častá je laktátová acidóza (nadměrné množství laktátu v těle) a podobně

Souhrn

Rodokmen-obvyklá situace



Molekulárně genetická vyšetření

- **detekce mutací**
- **vyhledávání asymptomatických přenašečů**
- **vyhledávání přenašeček X-váz.onem.**
- **testování predispozice k onemocnění s pozdním nástupem příznaků**
- **prenatální diagnostika, PGD**
- **onkogenetika-diagnostika, prediktivní testování**
- **Identifikace jedinců- paternita**

Podmínky DNA diagnostiky

- **Přesná klinická diagnosa – především při užití nepřímé diagnostiky**
- **Protokolární postupy – diagnostická kritéria**
- **Spolupráce genetické poradny a klinického pracoviště**

DNA diagnostika

- **Přímá – může potvrdit nebo vyloučit klinickou diagnosu, detekuje mutaci**
- **Nepřímá – segregáční – musí se zakládat na přesné klinické diagnose, určí segregaci patologické alely v rodině**

Choroby s jednou příčinnou mutací

- **Huntingtonova chorea**
 - **Myotonická dystrofie**
 - **Syndrom fragilního X chromosomu**
-
- **Přímá DNA analýza potvrdí nebo vyloučí onemocnění**
 - **pozor - diff. dg. - vyloučení jedné choroby může znamenat nemoc jinou (MD I . MD II)**

Onemocnění s obtížnou DNA analýzou

- **Velké geny**
- **Privátní- unikátní mutace v každé rodině**
- **Více zodpovědných genů**

(AD polycystosa ledvin, NF I a II, Marfanův syndrom, BRCA I a II,)

Právní a etické aspekty

- **genetická konzultace vždy**
- **vždy pro závažná postižení**
- **akreditovaná pracoviště**
- **konzultace nedirektivní**

Právní a etické aspekty

- **informovaný souhlas i pro rutinní metody**
- **informace dostatečná**
- **svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech**
- **zákaz diskriminace**
- **důvěrnost informací**

Prenatální diagnostika monogenních onemocnění

- **Prekoncepční genetické vyšetření**
- **Invazivní vyšetření v graviditě- CVS(po 10.t.g.),AMC (po 15.t.g.)**
DNA diagnostika – cíleně

- **Preimplantační diagnostika**
 - **Vázáno na IVF(asistovaná reprodukce)**
 - **Podmínky je vždy nutné konzultovat před zahájením cyklu IVF s lékařem a genetikem**
CAR

Prenatální diagnostika dědičných nemocí umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči.

Doporučení WHO

- **rovný přístup všech k prenatální diagnostice, spravedlivá distribuce**
- **dobrovolnost**
- **nabídka prenatální diagnostiky nepodmíněná ukončením těhotenství**
- **pouze závažné zdravotní indikace**
- **psychologická indikace nemá prioritu**

Doporučení WHO

- **předchází genetická konzultace**
- **sdělení všech relevantních informací**
- **rozhodnutí rodiny je chráněno a respektováno**
- **zajištění bezpečného ukončení těhotenství**
- **podpůrná konzultace po ukončení těhotenství**

Databáze DNA laboraotří v ČR

- **www.slg.cz**
- **ORPHANET**
- **EDDNAL**
- **GENETESTS**
- **OMIM**

Monogenní vs multifaktoriální dědičnost

Monogenní choroby

- V časném věku
- Bez ohledu na prostředí
- Někdy ovlivněny pohlavím
- Penetrance vysoká
- Frekvence nízká

Multifaktoriální choroby

- Kombinace genet.faktorů a prostředí
- Postupný rozvoj
- Pozdější věk
- Penetrance nekompletní
- Frekvence vysoká

Děkuji za pozornost