

Monogenně dědičná onemocnění

MUDr. Jana Šoukalová
ÚLGG LF MU a FN Brno

Obsah

- Monogenní dědičnost- monogenní onemocnění
- Typy monogenní dědičnosti
- AD , příklady onemocnění
- AR, příklady onemocnění
- XR, příklady onemocnění
- XD, příklady onemocnění
- Mitochondriální dědičnost
- Mitochondriální onemocnění, projevy, příklady
- Souhrn: DNA diagnostika, podmínky, etické a právní aspekty, prenatální diagnostika, databáze

Monogenní onemocnění

- Cca 8000 monogenních 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

Monogenní dědičnost

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

Mendelovy zákony

Zákon o jednotce dědičnosti – dědičné vlastnosti jsou determinovány geny. Alela je jedna z forem genu

Zákon dominance – alely se vyskytují u každého jedince v páru, ale účinek jedné alely může být překryt dominantní párovou alelou

Zákon segregace – během tvorby gamet se každý pár alel rozejde. Páry alel se obnoví při fertilizaci

Zákon volné kombinovatelnosti – různé geny řídí rozdílné fenotypické znaky a alely různých genů se kombinují navzájem nezávisle

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 má postiženého jednoho rodiče
- Poměr pohlaví 1:1
- Nemocní jsou heterozygoti
- Riziko opakování pro potomky a sourozence postiženého je 50%
- Vertikální typ dědičnosti

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 nesehnadno pozorovatelný.
- **Nové mutace**-výskyt znaku (choroby) u potomka, zatímco ani jeden rodič tuto mutaci nese.

AD - příklady

- **Neurofibromatosa I a II**
- **Achondroplasia**
- **Huntingtonova chorea**
- **Myotonická dystrofie I,II**

Neurofibromatosa I

**AD,NF1 gen lok. 17q11.2
(neurofibromin)**

Café au lait plošné pigmentace

Neurofibromy

Hamartomy duhovky- Lishovy noduli

PMR 10-30%

ortopedické potíže

Neoplasie

Variabilní expresivita

50% nové mutace

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, gen CNBP(ZNF9),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)**

Achondroplasia-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

Protokolární postup

- Většinou zabere několik měsíců(3-6)
- Vstupní pohovor s genetikem
- Neurologické a psychologické, ev. psychiatrické vyšetření
- Odběr krve po písemném informovaném souhlase
- Osobní sdělení výsledků genetikem
- Následné podpůrné konzultace a sledování dle potřeby
- Žadatel má právo kdykoliv od testu odstoupit
- Vhodný doprovod partnera nebo jiné blízké osoby
- Kontakt na svépomocnou skupinu, informační materiály
- Test od 18 let, u nezletilých je nepřipustné
- Prenatální diagnostika je možná pouze u plodu pozitivně testované osoby

Autosomálně Recesivní

- Recesivní gen 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

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 1/6000
- Frekvence přenašečů 1/29
- Gen CFTR zmapován v r. 1989
- Více jak 2000 variant

CF výskyt- etnické skupiny

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
Běloši	1/ 6000	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

CF-klinické projevy

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

- Atypický UZ obraz břicha plodu prenatálně
- 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

Cystická fibrosa

- Od r. 2009-novorozenecký screening
- Časná diagnóza CF:
 - příznivější celková prognóza onemocnění
 - snižuje náklady na léčbu

IRT/DNA protokol:

1. imunohistochemické stanovení imunoreaktivního

trypsinogenu(IRT) ze suché krevní skvrny odebrané na filtrační papírek(Guthrieho kartička)

2. u novorozenců s IRT nad „cut-off“ hranici-DNA analýza CFTR

genu ze stejné suché krevní skvrny

CAH-Kongenitální adrenální hyperplazie

- AR, lokalizace 6p
- Výskyt 1/10000, přenašeči 1/40
- Asi 5 podtypů, 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, fertility

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

Fenylketonurie

- AR, gen PAH, lokalizace 12q24.1
- Nemocní 1/6000-8000, 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, typ II-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 – „carrier testy“
limitace- řádově stovky onemocnění !

X - Recesivní

- Recessivní 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

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: HemA- 1/5000 mužů, HemB – 1/30000
- 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

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, DNA analýza
- 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
- Postižení převážně u žen, u mužů závažnější fenotyp, nebo neslučitelné se životem
- nikdy není přenos z otce na syna

X-dominantní -příklady

- Syndrom fragilního X chromosom
- Rettův syndrom
- Vitamin D resistantní rachitis

Syndrom fragilního X

- X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27.3, FMR1 gen
- 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 oogenesu
- Dg. –DNA analýza

Rettův syndrom

- Výskyt 1/10-20 000 žen
- Postihuje v převážné míře dívky(chlapci- SA, úmrtí v ranném věku)
- Stagnace a regrese vývoje mezi 6.-18.měs.věku
- Mikrocefalie
- Stereotypní pohyby rukou, bruxismus, třepání, fascinace vodou
- Poruchy řeči
- Mentální retardace, autismus, epilepsie ad.
- Příčinné mutace -MECP2 genu (Xq28)- 2/3 případů
- 1/3- atypické formy...

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

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 – segregační – 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 x MD II)

Onemocnění s obtížnou DNA analýzou

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

(NF I a II, BRCA I a II, ADPKD...)

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

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

Doporučení WHO

- rovný přístup všem 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

- **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

- V případě dotazů mě můžete kontaktovat e-mailem
- soukalova.jana@fnbrno.cz