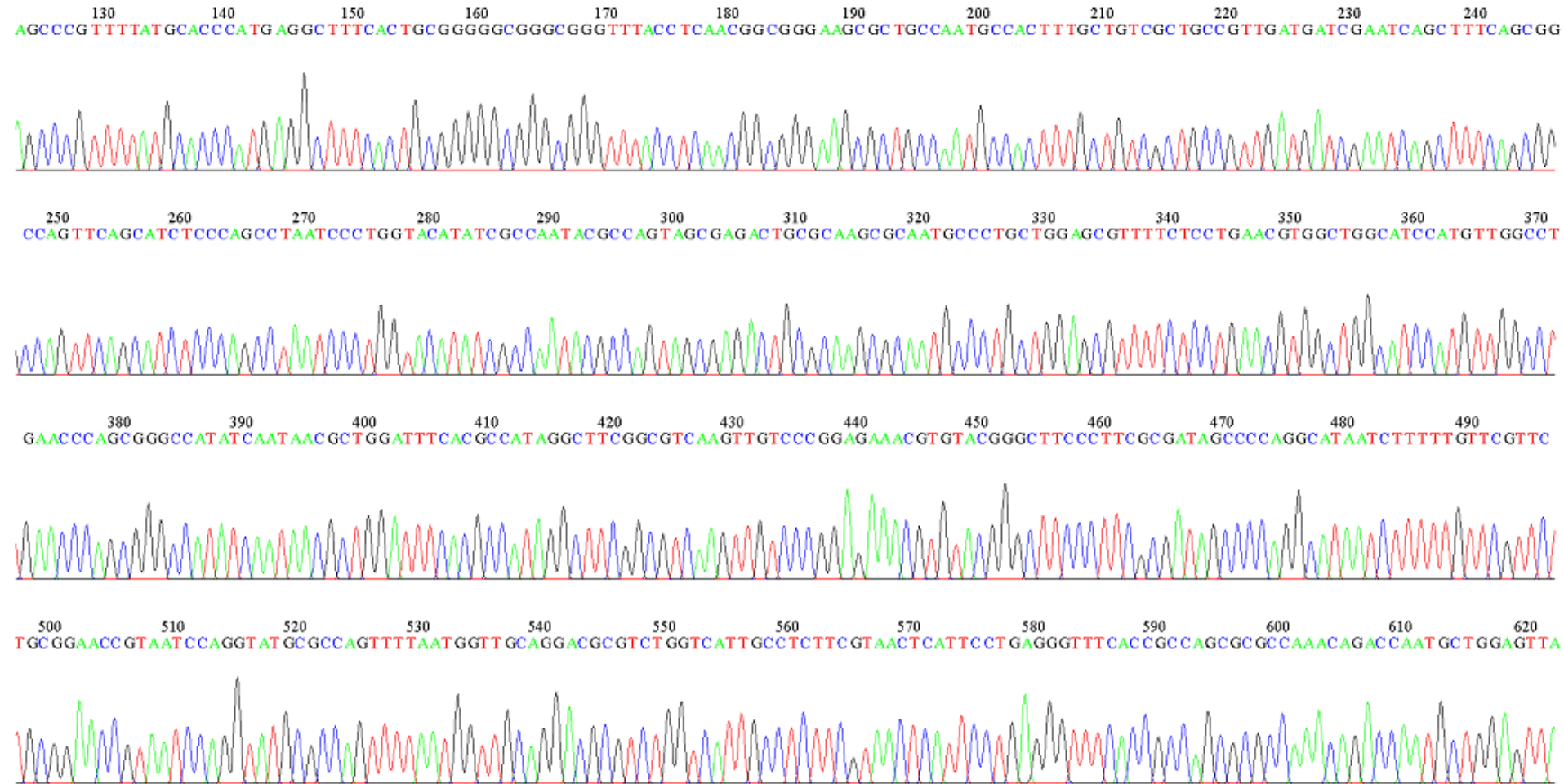


# Genetika syndromových vad



6.12.2019

Ivo Papoušek

# Genetika

- Nauka o **dědičnosti (hereditě)** a **proměnlivosti (variabilitě)**
- **Dědičnost** – potomci se podobají svým rodičům; předávání **genetické informace** (relativně) stabilními mechanismy podle určitých pravidel
- **Proměnlivost** – různí jedinci se navzájem liší; rekombinace, mutace, vnější vlivy

# Organizace genetické informace

- Genetická informace se nalézá zejména **v jádře buňky** ve formě hmoty, která se nazývá **chromatin** (= hmota, z níž jsou tvořeny **chromozomy**)
- Chromatin = **DNA + proteiny (histony)**



**DNA**

**Funkce:**

**uložení a přenos genetické informace**

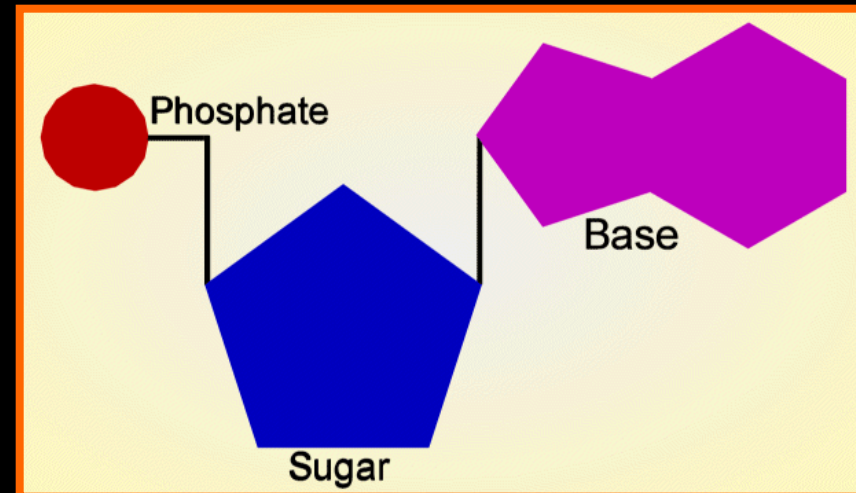
**Polymer nukleotidů**

**Nukleotid:**

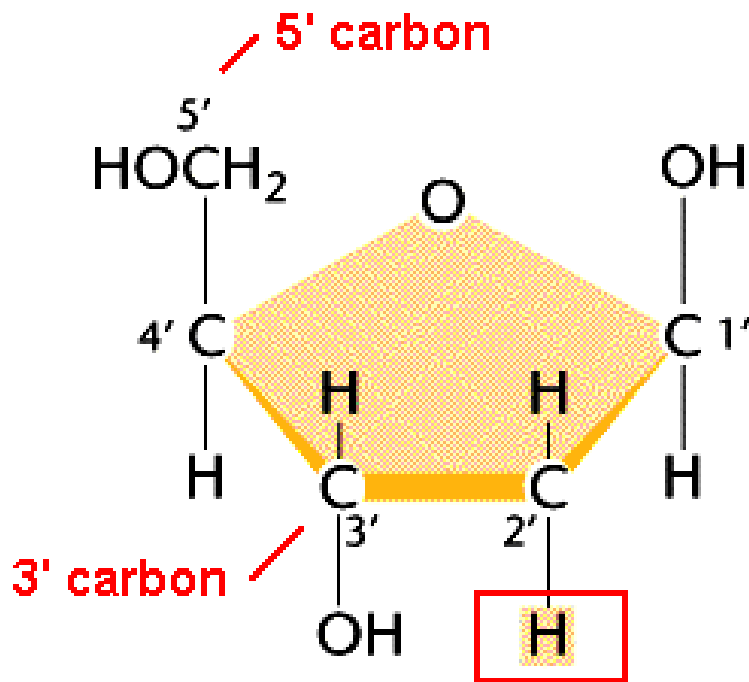
→ **kys. fosforečná**

→ **pentóza (deoxyribóza, ribóza)**

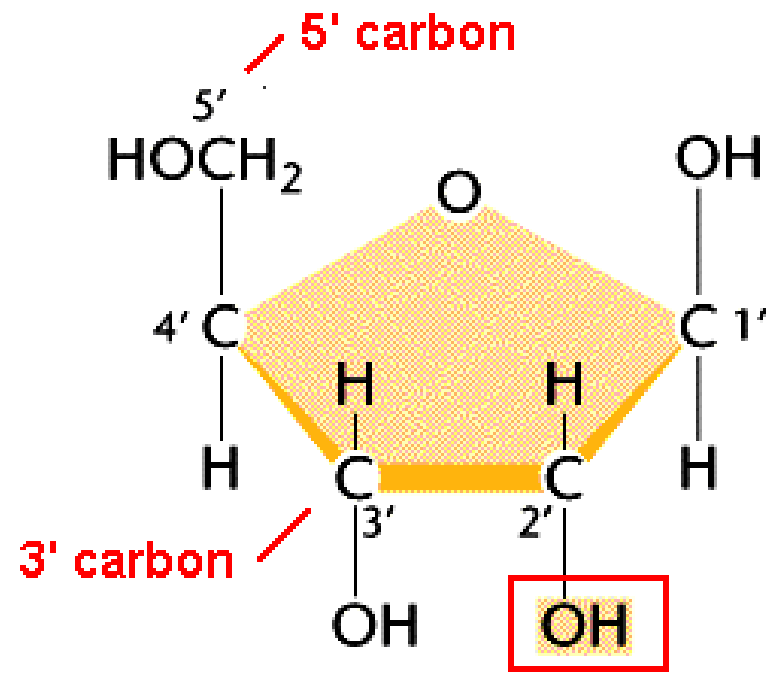
→ **dusíkatá báze**



# Pentózy



2-Deoxyribose

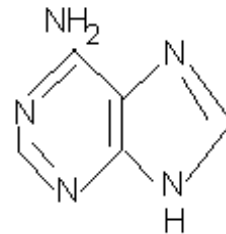


Ribose

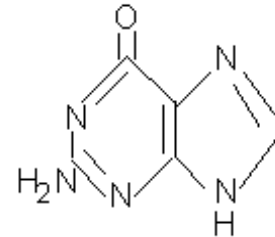
# Báze



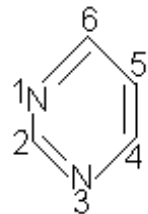
purine



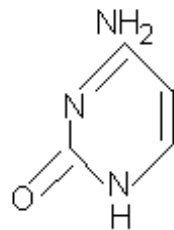
adenine



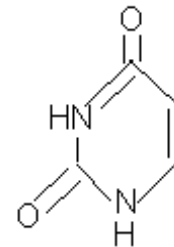
guanine



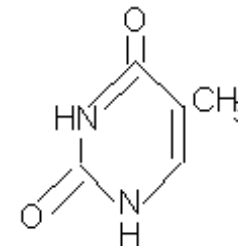
pyrimidine



cytosine



uracil

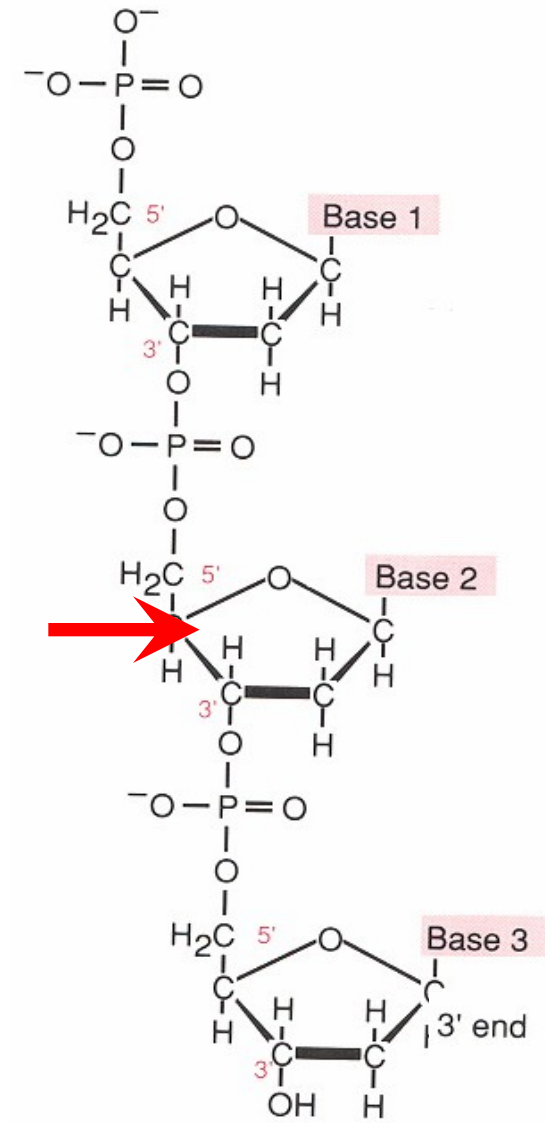
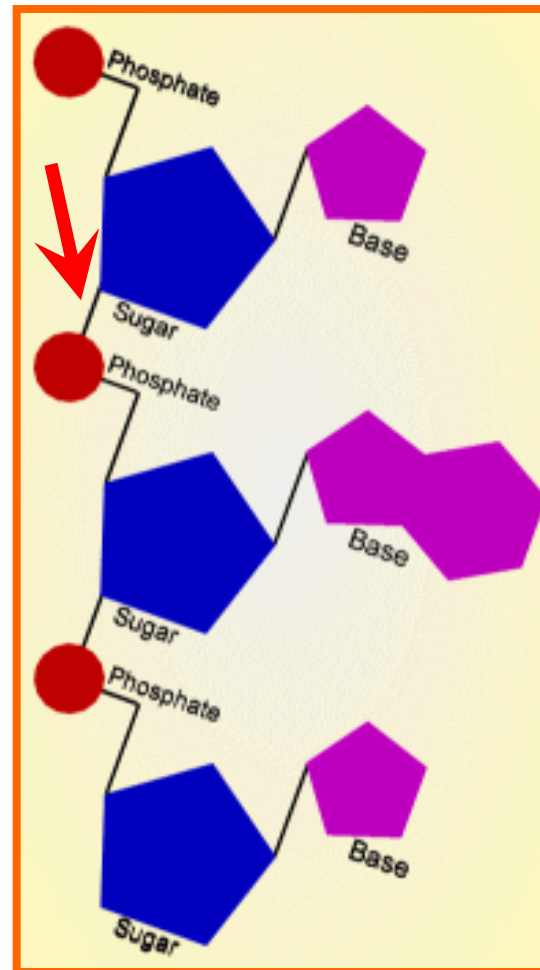
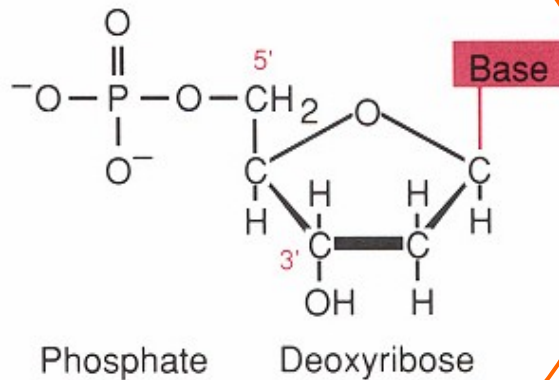


thymine

... nukleotidy jsou spojeny do polynukleotidového řetězce pomocí **fosfodiesterové vazby**

5' end

nukleotid

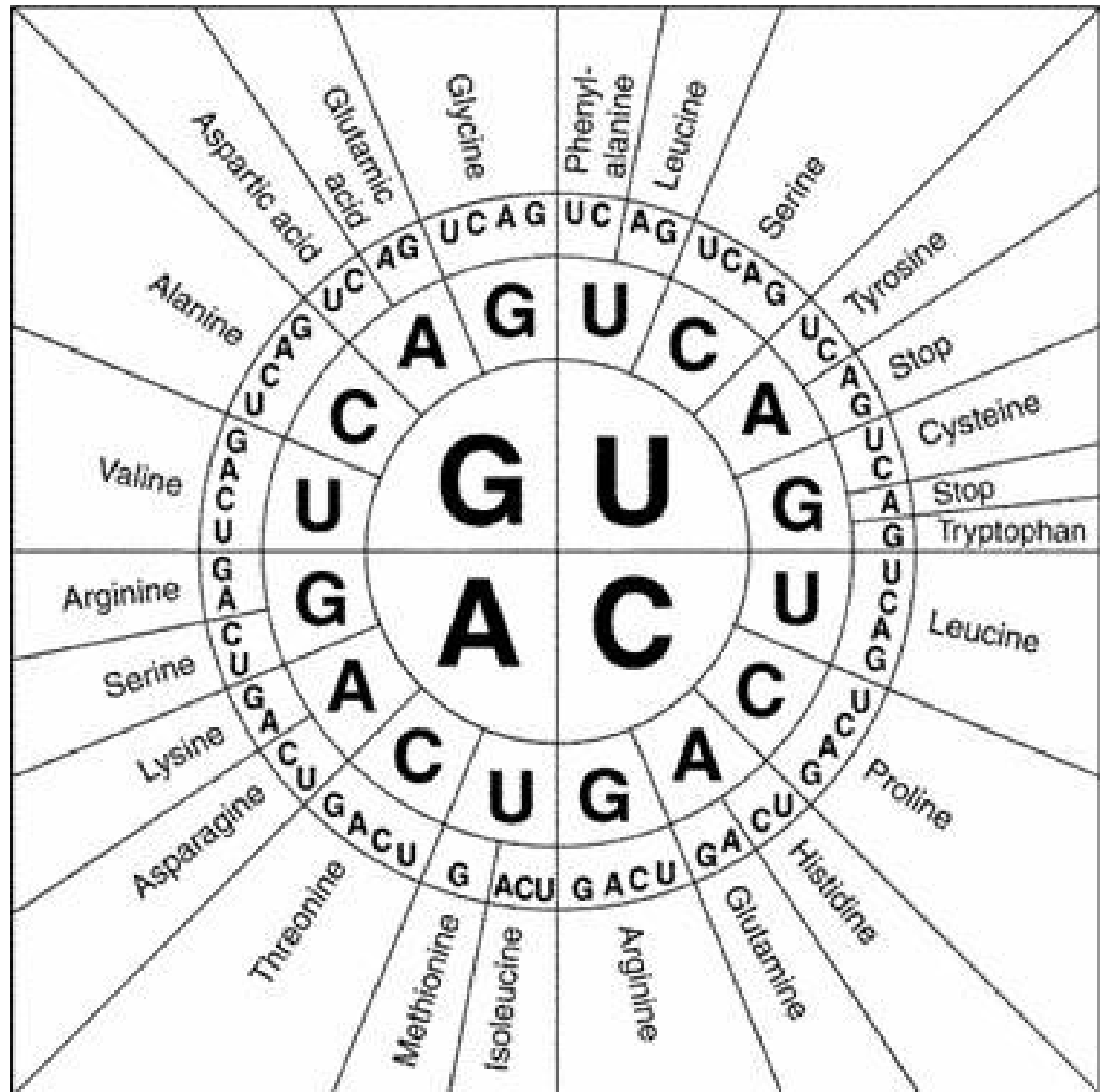
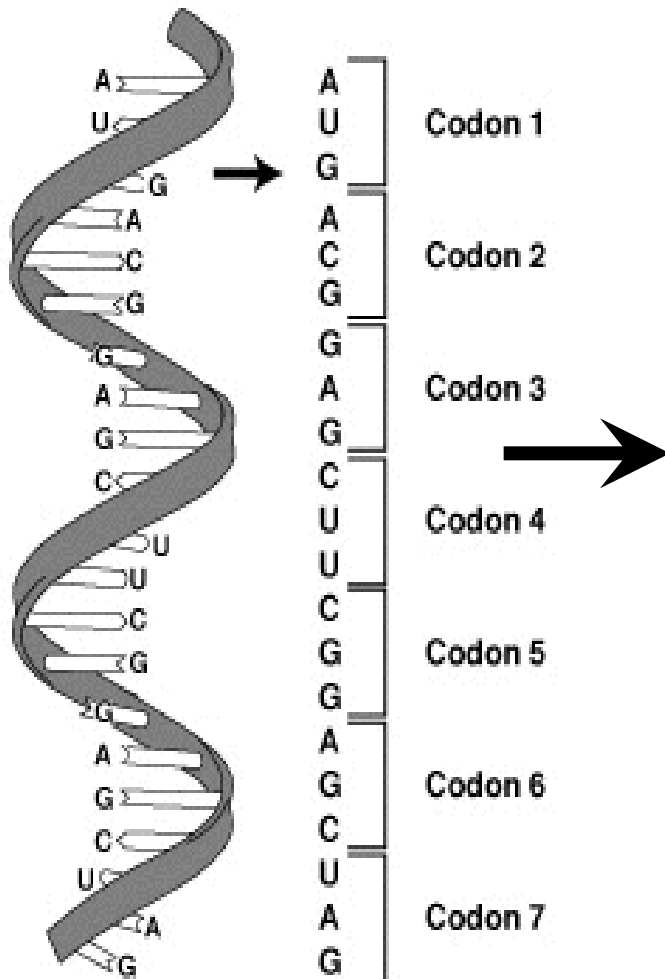


# Pořadí nukleotidů = primární struktura DNA

- 3 nukleotidy (**triplet** nebo **kodon**) kódují jednu AK
- Nukleotidové sekvence jsou překládány do sekvencí aminokyselin podle genetického kódu
- **Genetický kód** je tedy soubor pravidel, podle kterých je informace kódována v DNA překládána v buňkách do proteinů
- Daný kodon v nukleové kyselině obvykle je překládán vždy do **stejně (jediné) aminokyseliny** (např. AGC kóduje AK serin)
- Genetický kód je **univerzální** (dané kodony kódují v naprosté většině organismů tytéž aminokyseliny)



# Genetický kód

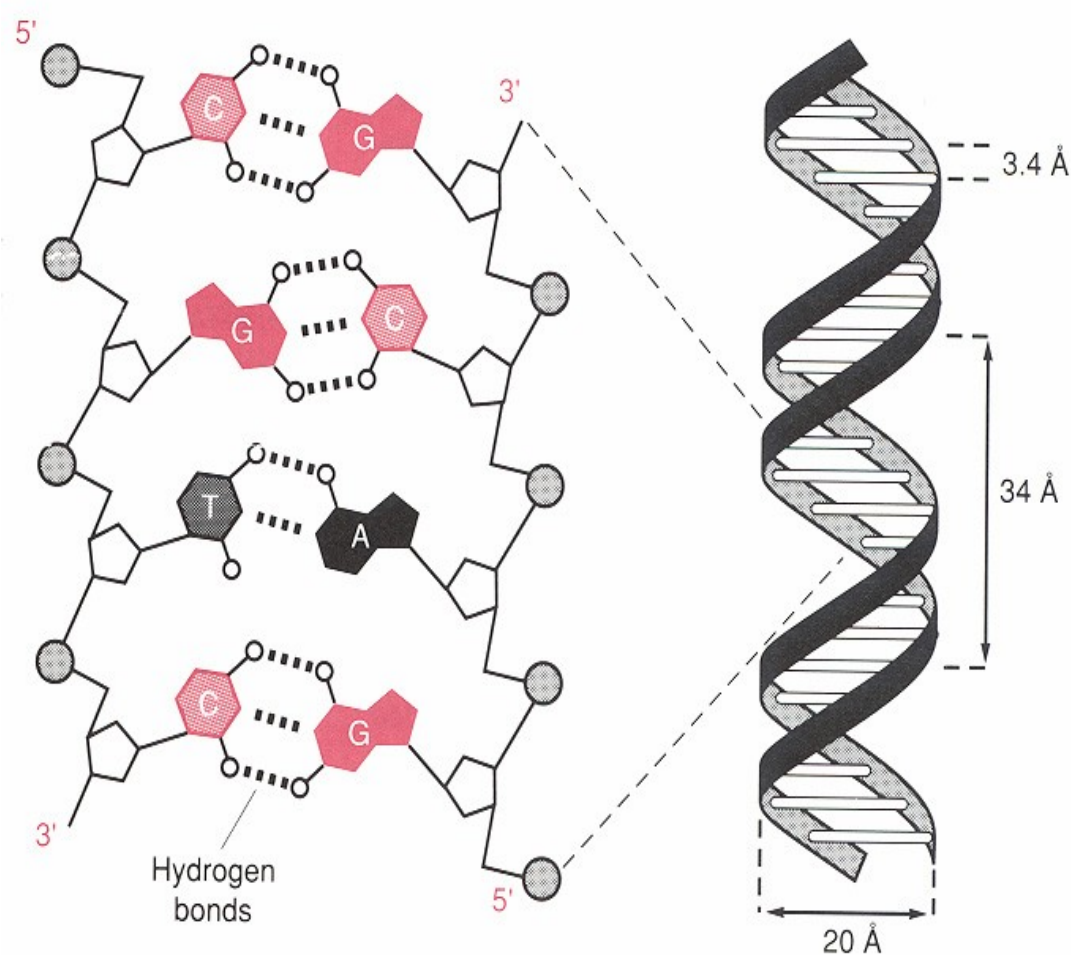
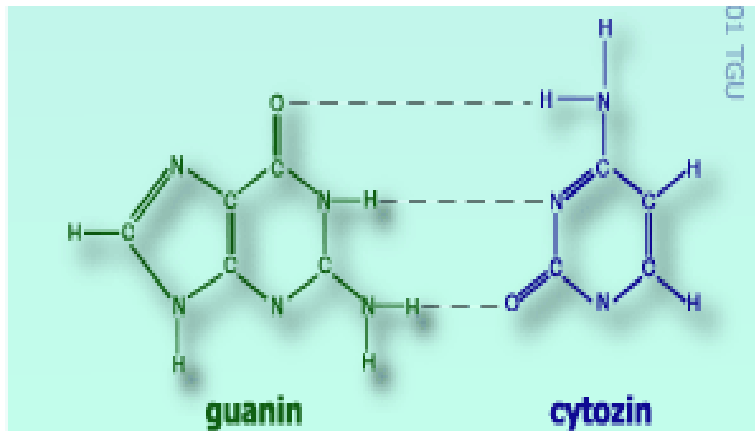
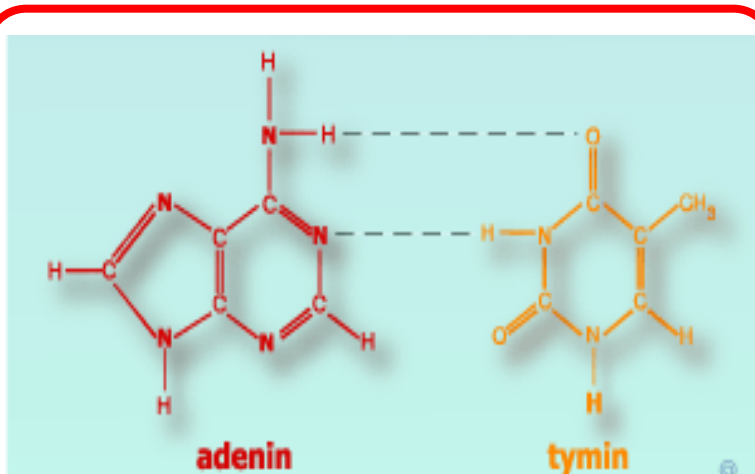


# Sekundární struktura DNA

- **DNA je dvouřetězcová:** dvojice molekul (polynukleotidových řetězců) svázaných dohromady
- Tvar **dvoušroubovice**
- Řetězce jsou dohromady svázány **vodíkovými můstky** podle pravidel **komplementarity:**  
**purin + pyrimidin**  
(páry **A-T** a **G-C**)

# Párování komplementárních bází: tvorba

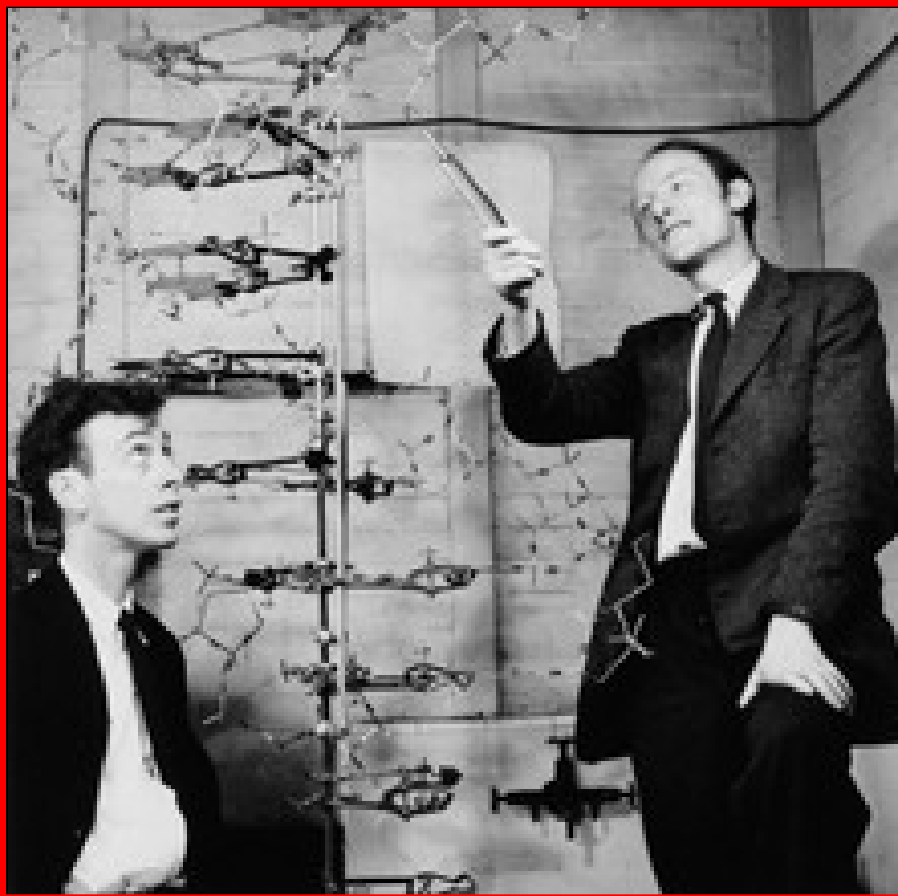
- 2 vodíkových můstků mezi A a T
- 3 vodíkových můstků mezi G a C



V důsledku této komplementarity je vlastně všechna informace nesená dvouřetězcovou DNA **duplikována**.

**To je klíčové pro replikaci DNA!**

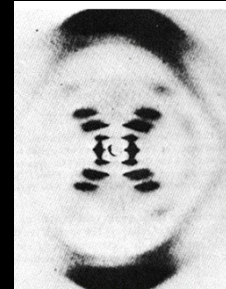
**Nezbytný předpoklad pro veškeré fungování DNA v živých organismech!**



**1953**



**Francis Harry Compton Crick**  
(1916-2004)  
University College, London



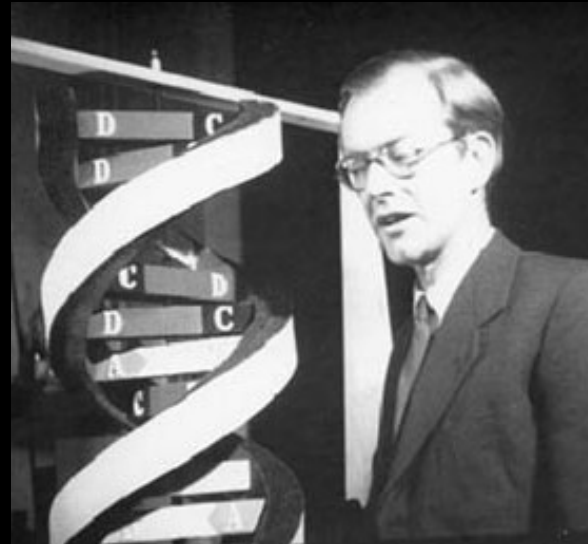
X-ray diffraction  
pattern  
(B form of DNA)



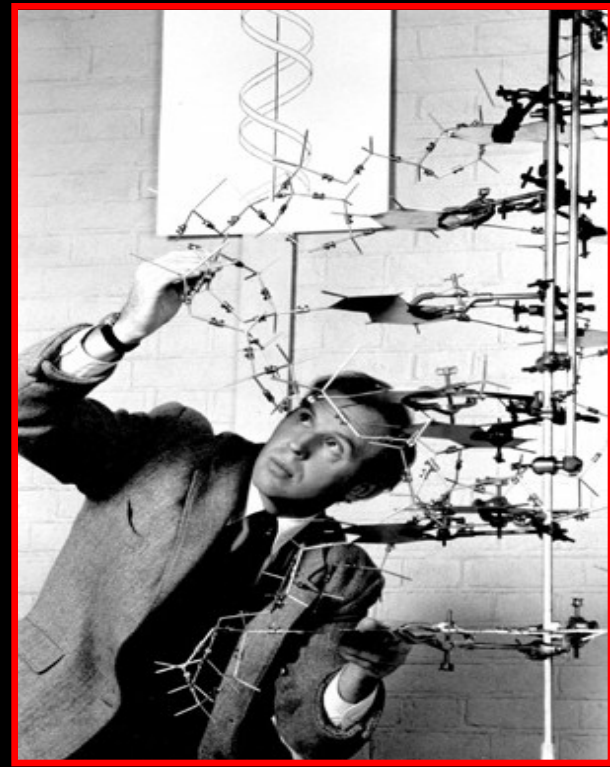
**Rosalind Franklin**  
(1920-1958)  
Cambridge University



**James Dewey  
Watson**  
(1928)  
University of Chicago



**Maurice  
Wilkins**  
(1916-2004)  
King Edwards  
School,  
Birmingham



Francis H. C. Crick, James D. Watson a Maurice Wilkins obdrželi roku 1962 Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství „za objevy týkající se molekulární struktury nukleových kyselin a jejího významu pro přenos informace v živé hmotě“.

# Organizace genetické informace

- Genetická informace se nalézá zejména **v jádře buňky** ve formě hmoty, která se nazývá **chromatin** (= hmota, z níž jsou tvořeny **chromozomy**)
- Chromatin = **DNA + proteiny (histony)**
- (+ mitochondrie, chloroplasty)
- Typický **eukaryotický genom** je poměrně velký (řádově miliardy až stamiliardy „písmen“) a je značně komplexní:

## ➤ Geny

- Jednotky genetické informace (kódují jeden protein nebo RNA)
  - Strukturní geny (kódují proteiny)
  - Geny pro tRNA
  - Geny pro rRNA

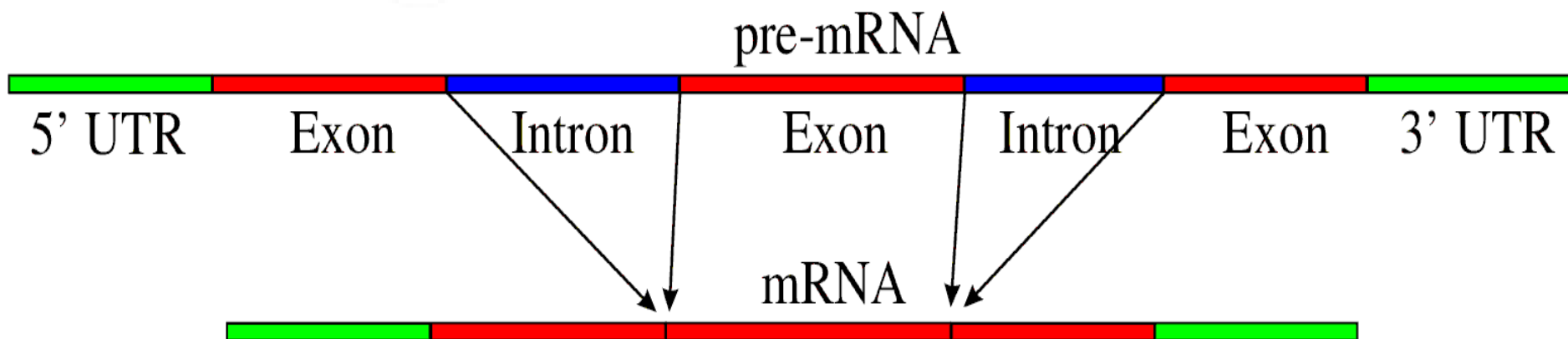


# Organizace genetické informace

- Strukturní geny se obvykle skládají z:
    - **Exonů** – kódují protein
    - **Intronů** – nekódující úseky přepisované do mRNA, ale později odstraněné procesem, kterému se říká **sestřih** (RNA splicing, processing)
  - Nekódující oblasti:
    - Většina DNA** eukaryotických organismů (u lidí cca 97 %) **nekóduje ani proteiny ani funkční RNA (tRNA, rRNA).**
- Tyto nekódující oblasti zahrnují regulační sekvence, introny, repetitivní DNA a další.

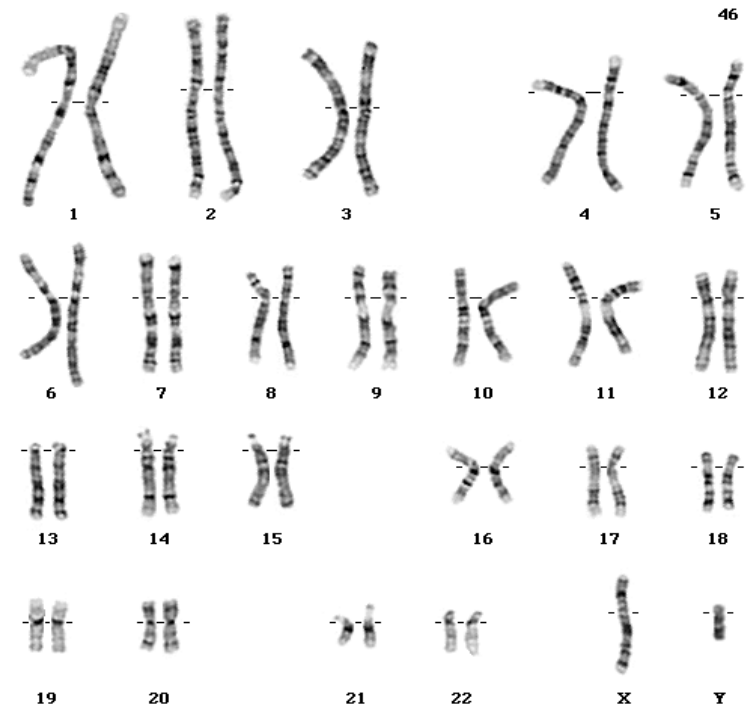
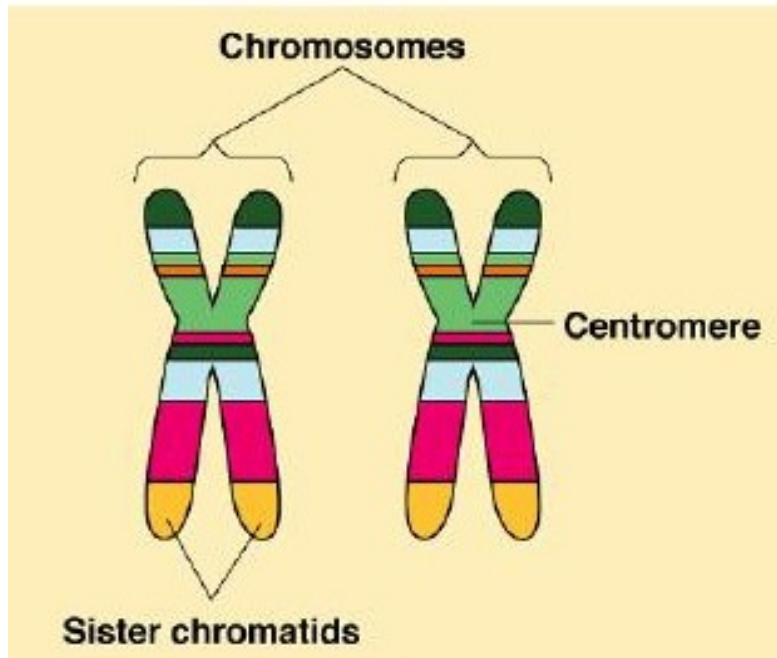


## Sestřih



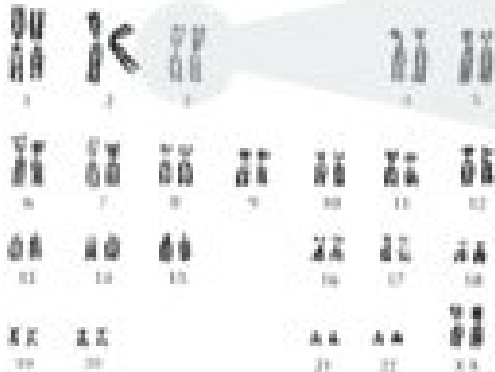
# Organizace genetické informace na úrovni chromozomů

- Chromozomy jsou organizovány do **homologních párů**
  - U **diploidních** organismů tedy somatické buňky mají chromozomové páry (dva **homologní chromozomy**)
  - Každý z nich je zděděn od jiného rodiče



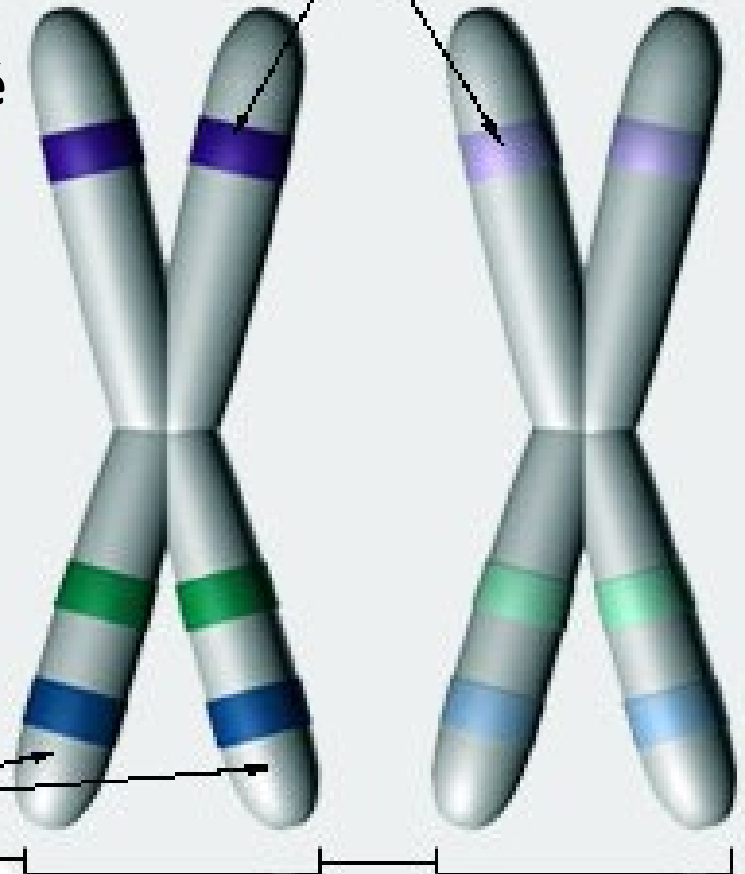
# Homologní chromozomy

Homologní chromozomy obsahují **DNA** která kóduje stejné geny. Oba chromozomy nesou stejné geny na stejných místech, ale mohou nést odlišné alely („verze“) těchto genů.



Homologous regions code for the same gene.

Sister chromatids are exact replicas... but homologous chromosomes are not.



# Lidský genom

- sestává z cca 3 miliard párů bází (bp) v DNA
- zahrnuje cca 28,000 až 34,000 genů
- je organizován do 23 párů chromozomů

Když se něco pokazí...

**Mutace**

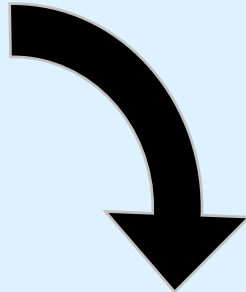
# Mutace a mutagenese

Mutace = **změna v DNA** – původní zdroj variability v populacích

(druhý zdroj – rekombinace - „jen“ přeuspořádává už existující varianty)

Mutace mohou být:

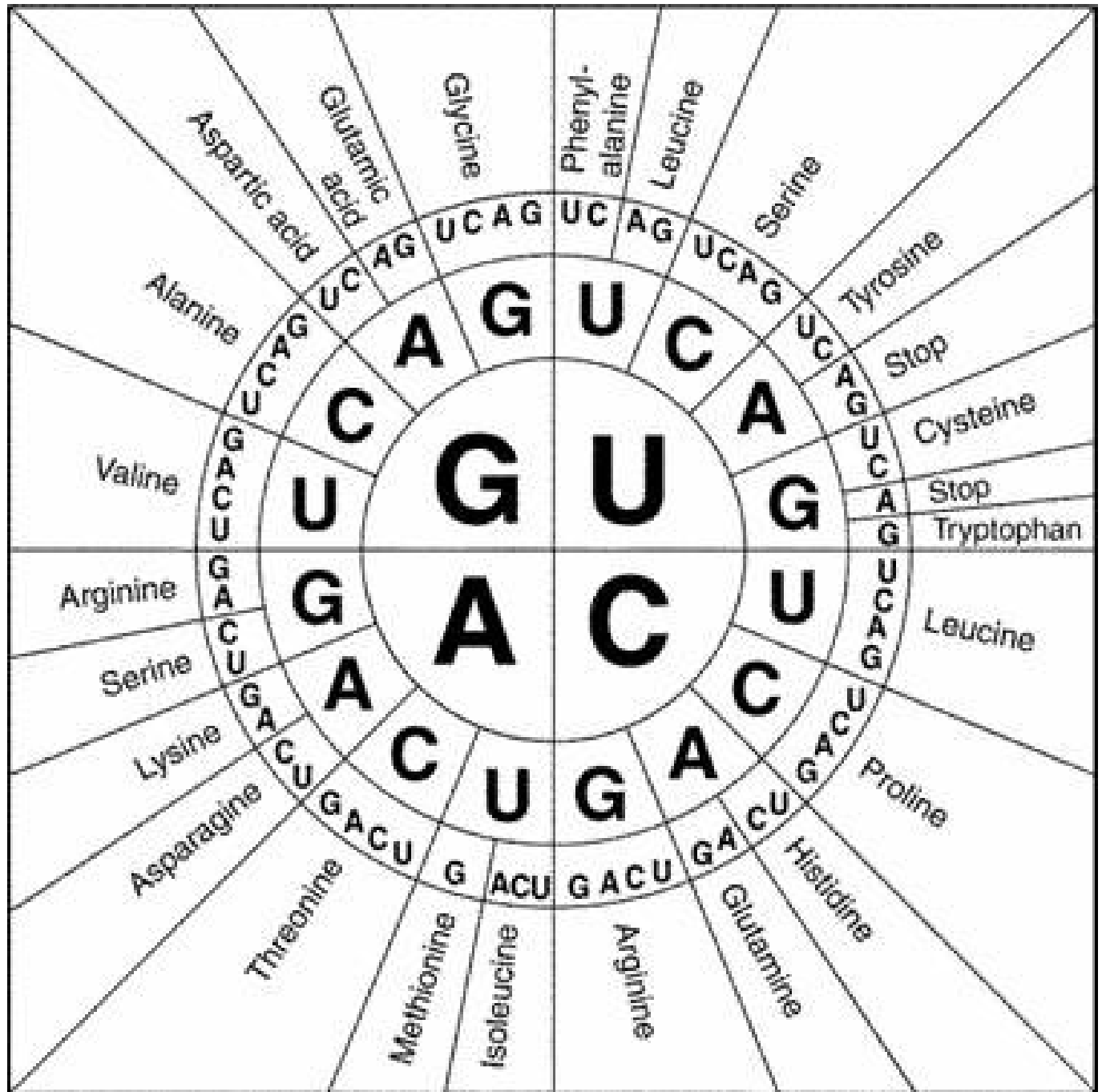
- **škodlivé**
- **neutrální**
- **prospěšné**



Neutrální (tiché) mutace:

- ne všechna DNA kóduje proteiny (nekódující oblasti)
- v důsledku **redundance genetického kódu** ne všechny mutace budou mít vnější projev

# GENETIKY KOD





# Povaha a původ mutací

- **Spontánní vs. indukované**

- Mutace v DNA jsou spontánní (náhodné – chyba DNA polymerázy při replikaci), nebo vyvolány faktory vnějšího prostředí - **fyzikální** (ionizující záření, UV záření), **chemické** (řada chemikálií) či **biologické** (viry, transpozony) **mutageny**

- **Zárodečné (gametické) vs. somatické**

- Zárodečné mutace vznikají v gametách → jsou děděny
- Somatické mutace nejsou děděny, ale přesto mohou mít škodlivé následky (např. rakovinu)

- **Na různých úrovních:**

- Genové (např. změny jednotlivých nukleotidů)
- Chromozomální (např. translokace)
- Genomické (např. aneuploidie)

# Na různých úrovních:


- **Strukturní změny chromozomů**
  - **Genové** (většinou změny jednotlivých nukleotidů)
  - **Chromozomální** (změny větších úseků chromozomů)
- **Numerické změny chromozomů** (v důsledku poruch segregace chromozomů při mitóze či meióze)
  - **Genomové** (např. aneuploidie)

# Genové mutace

Bodové mutace = mutace omezené na jeden či několik nukleotidů jediného genu

- a) **substituce**
- b) inzerce a delece

DNA řetězec	A T T C G T A
Substituce	A <b>A</b> T C G T A



*První kodon v původním řetězci DNA kóduje AK **isoleucin**.*

*Po substituci kóduje AK **asparagin***

*→ změna ve výsledném proteinu.*

# Mutace a geny - příklad

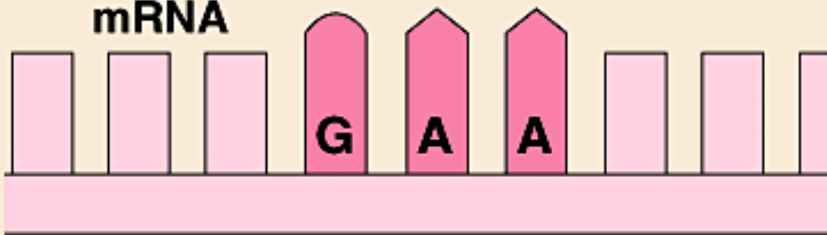
Normal hemoglobin DNA



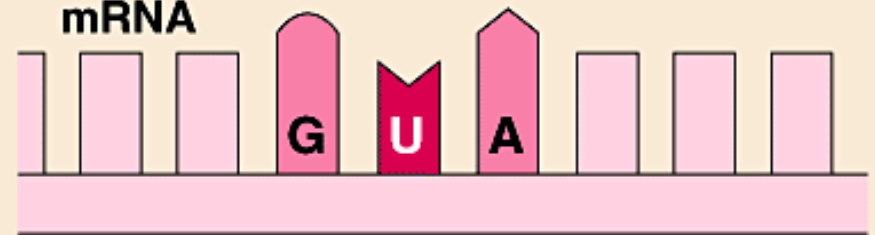
Mutant hemoglobin DNA



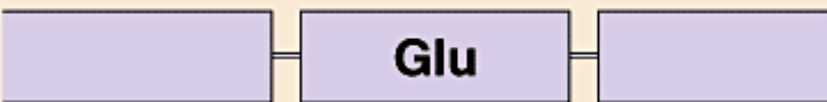
mRNA



mRNA



Normal hemoglobin



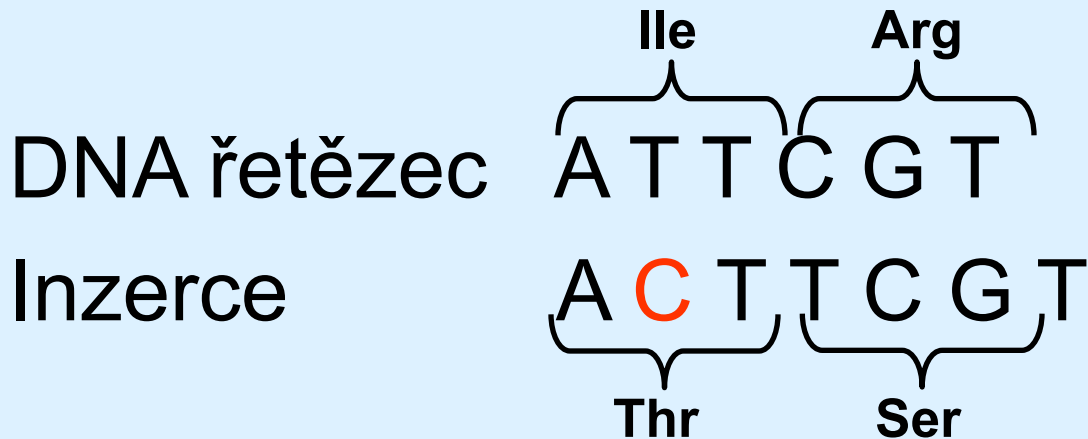
Sickle-cell hemoglobin



# Genové mutace

Bodové mutace = mutace omezené na jeden či několik nukleotidů jediného genu

- a) substituce
- b) **inzerce a delece**



První kodon v původním řetězci DNA kóduje AK **isoleucin**. Po inzerci kóduje AK **threonin** a navíc dochází k posunu čtecího rámce všech následujících kodonů → změna ve výsledném proteinu.

# Na různých úrovních:

- **Strukturní změny chromozomů**
  - **Genové** (většinou změny jednotlivých nukleotidů)
  - **Chromozomální** (změny větších úseků chromozomů)
- **Numerické změny chromozomů** (v důsledku poruch segregace chromozomů při mitóze či meióze)
  - **Genomové** (např. aneuploidie)

# Chromozomální mutace

## Delece

- Část chromozomu se odlomí a je ztracena.

## Inverze

- Část chromozomu se odlomí a zase připojí k témuž chromozomu, ale v opačné orientaci.

## Translokace

- Část chromozomu se odlomí a zase připojí k jinému chromozomu.

# Chromozomální mutace

## Inzerce

- Do chromozomu je vložena další část (z jiného chromozomu – translokace – či ze sebe sama – duplikace)

## Izochromozomy

- Přestavba homologních chromozomů, kterou vzniknou chromozomy složené ze stejných ramének -> nebalancovaná abnormalita

## Kruhové chromozomy

- Fúze konců chromozomu



# Delece



**Část chromozomu se odlomí a je ztracena.**

# Delece

## Typy delecí:

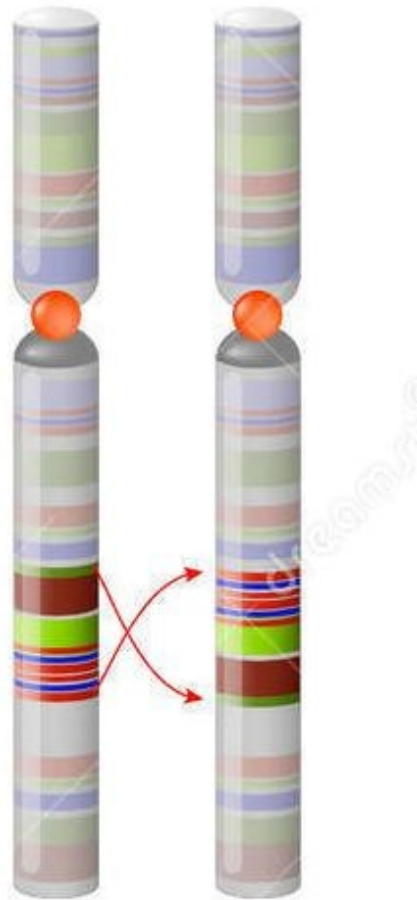
- **terminální delece** (ztráta koncové části chromozomu)
- **interkalární delece** (ztráta vnitřní části chromozomu)
- **mikrodelece** (ztráta relativně malé části chromozomu – do 5 Mb; i to může mít vážné následky (ztráta až desítek genů!))

# Delece

## Příklady:

- Syndrom **Cri du chat (Lejeunův syndrom)** – delece krátkého raménka 5. chromozomu (či kritického úseku 5p15.2), většinou *de novo*; anatomicky nesprávně utvářený hrtan a epiglotis, dýchací obtíže; **typický projev – mňoukavý pláč dítěte**; později mentální retardace, presenilní projevy; incidence cca 1/15000-50000
- **Velokardiofaciální (DiGeorgeův) syndrom** – delece cca 30-50 genů chromozomu 22; většinou *de novo*; kongenitální srdeční obtíže, ztráta sluchu, narušená imunita aj.; incidence cca 1/4000
- **Williamsův syndrom** – delece cca 27 genů chromozomu 7; vážné srdeční obtíže + narušení činnosti endokrinních žláz; incidence 1/7500-20000

# Inverze



**Část chromozomu se odlomí a zase připojí k témuž chromozomu, ale v opačné orientaci.**

# Inverze

## Typy inverzí:

- **paracentrické inverze** (nezahrnují centromer)
- **pericentrické inverze** (zahrnují centromer)

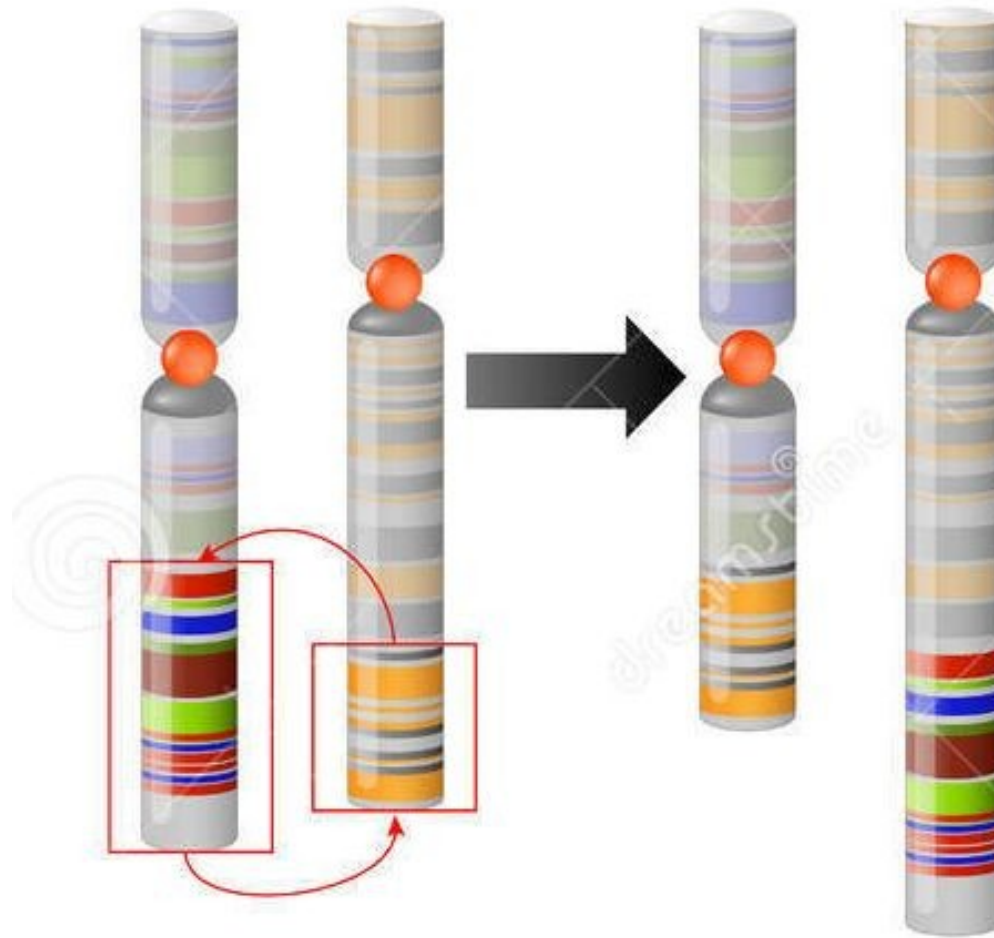
- obvykle **bez významnějších následků** (nedojde ke ztrátě většího množství genetické informace, jen přeuspořádání)

- někdy snížení plodnosti (geneticky nebalancované gamety)

- záleží i na přesném místě zlomu (uvnitř genu – problém)

- teoreticky se do sousedství mohou dostat geny, které by neměly

# Translokace



Část chromozomu se odlomí a zase připojí k jinému nehomolognímu chromozomu.

# Translokace

## Typy translokací:

- **nereciproké translokace** (prostý přenos části chromozomu na jiný)
- **reciproké translokace** (výměna materiálu mezi nehomologními chromozomy) – překvapivě časté (1:500 – 1:625), ale často neškodné
- **Robertsonovské fúze** (translokace) – zlomy v akrocentrických chromozomech (13, 14, 15, 21, 22) – dlouhé části se spojí za vzniku velkého chromozomu, krátké do velmi malého, který je často ztracen (bez výraznějšího efektu) -> 45 chromozomů
  - riziko produkce geneticky nebalancovaných gamet (dědičný Downův syndrom)

# Translokace

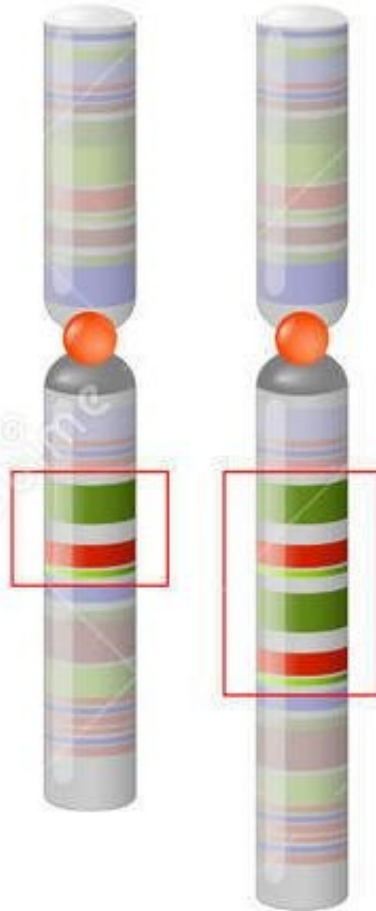
## Příklady:

Celá řada poruch krvetvorby (leukémií):

- **chronická myeloidní leukémie (CML)** – Filadelfský chromozom (reciproká translokace 9-22 za vzniku fúzního genu ***bcr-abl***, jehož produkt vede k nekontrolovatelnému dělení nezralých buněk)
- **Burkittův lymfom** – t (8; 14); **folikulární lymfom** – t (14; 18), některé formy **akutních leukémií**, aj.
- prognóza někdy záleží na konkrétní translokaci!!



# Duplikace



**Zdvojení části chromozomu (např. v důsledku nerovnoměrného crossing-overu).**

# Duplikace

- obvykle poměrně neškodné
- naopak jedním z hnacích motorů evoluce (genové kopie mohou mutovat a získat novou užitečnou funkci)
- **duplikace onkogenů** – asociace s mnoha typy nádorových onemocnění (cca 10-50% podíl podle typu nádoru)

# Na různých úrovních:

- **Strukturní změny chromozomů**
  - **Genové** (většinou změny jednotlivých nukleotidů)
  - **Chromozomální** (změny větších úseků chromozomů)
- **Numerické změny chromozomů** (v důsledku poruch segregace chromozomů při mitóze či meióze)
  - **Genomové** (např. aneuploidie)

# Genomové mutace

- 1) Změny počtu **jednotlivých chromozomů** (**aneuploidie**)  
v důsledku chyb při meiotické nebo mitotické segregaci  
(**nondisjunkce** – pár chromozomů se v anafázi nerozejde)
- 2) Změny počtu **celých chromozomových sad**  
(**polyploidie=euploidie**).

Např.: normální **diploidní** lidská buňka má 46 chromozomů  
(= 2 sady po 23 chromozomech)

→ **tetraploidie**: 92 chromozomů

(= 4 sady po 23 chromozomech)

Typická pro rostliny (pšenice  $6n$ , jahodník  $3n$ ), ale i některé živočichy

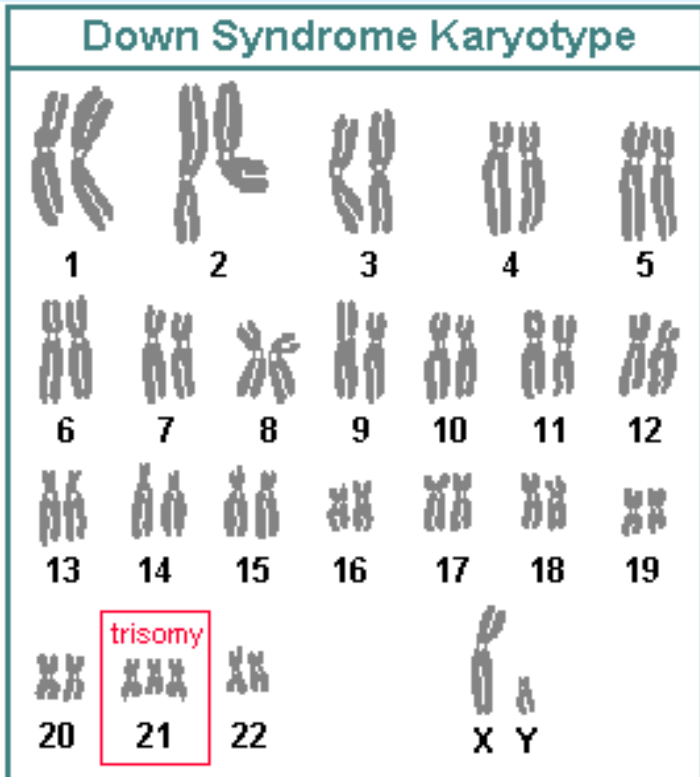
# Aneuploidie

**Monozomie** = přítomna **jedna** kopie příslušného chromozomu

**Trizomie** = přítomny **tři** kopie příslušného chromozomu

# Downův syndrom (trizomie 21)

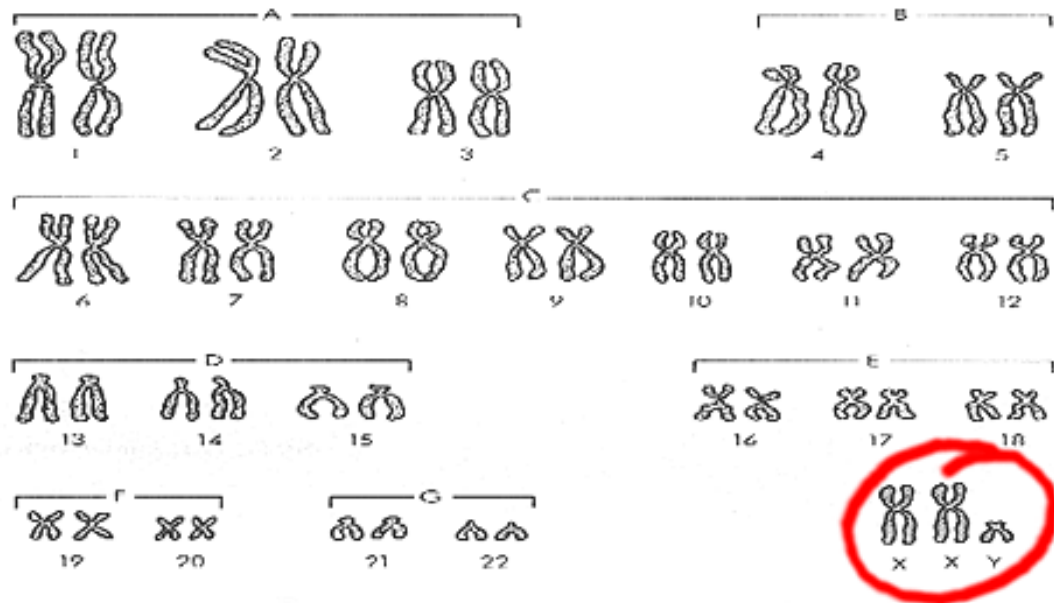
- Jedinec nese jeden chromozom 21 navíc (má 3 kopie místo 2)
- Obvykle důsledkem nondisjunkce při gametogenezi, ale i dědičná forma



# Aneuploidie - příklady

- **Downův syndrom** – trizomie 21; cca 1:1000; doba dožití 50-60 let
- **Edwardsův syndrom** – trizomie 18; cca 1:5000; závažné vývojové vady, srdeční poruchy; jen 5-10 procent dětí se dožívá 1 roku
- **Patauův syndrom** – trizomie 13; cca 1:10000 – 1:21700; mnohonásobné vývojové poruchy, komplexní defekty
- Další trizomie autozomů prakticky neslučitelné s úspěšným prenatálním vývojem
  
- **Mozaicismus (genetická mozaika)** – nejsou postiženy všechny buňky nositele; zpravidla méně závažné důsledky, odstupňované podle podílu postižených buněk

# KLINEFELTERŪV SYNDROM (47, XXY) 1/2000



Taller than average height

Reduced facial hair

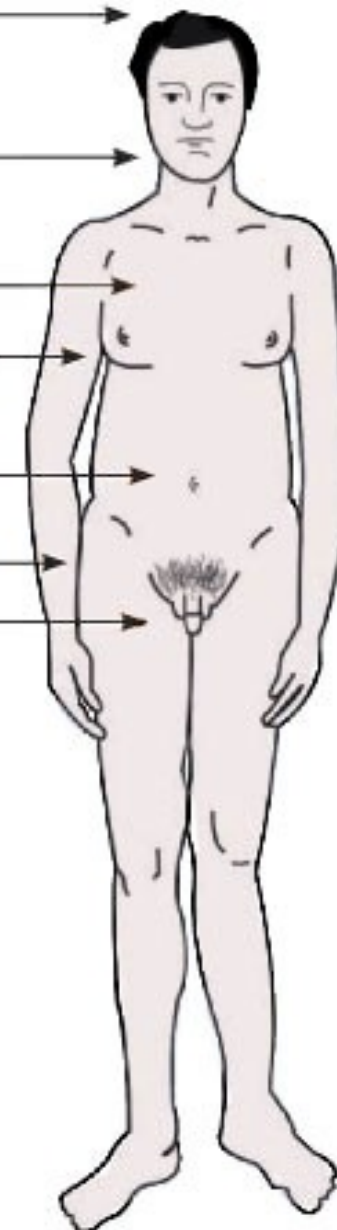
Reduced body hair

Breast development (gynaecomastia)

Osteoporosis

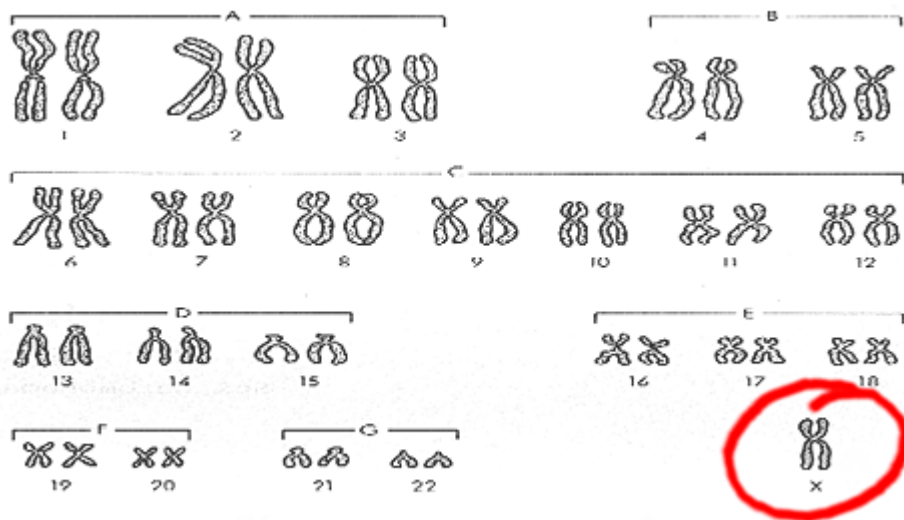
Feminine fat distribution

Small testes (testicular atrophy)





# TURNERŮV SYNDROM (45, X) 1/5000



Short stature

Low hairline

Shield-shaped thorax

Widely spaced nipples

Shortened metacarpal IV

Small finger nails

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



# Mendelovská genetika

- **Johann Gregor Mendel** (1822-1884) - “Otec genetiky”
- opat augustiniánského kláštera na (dnes) Mendlově náměstí v Brně
- hluboké vzdělání v matematice, statistice, pravděpodobnosti, fyzice; hluboký zájem o rostliny a dědičnost.
- různé biologické modely, hlavní závěry vyvodil z pokusů s křížením hrachu (*Pisum sativum*).
- vyvodil základní principy genetiky (publikovány 1865-1866), nyní nazývané **Mendelovy zákony**.



*Johann Gregor Mendel*



# Mendelovská genetika

Dva způsoby, jak uvažovat o genech:

## *1. Z pohledu molekulární genetiky*

Gen je **sekvence nukleotidů DNA** (část chromozomu),  
**která kóduje pořadí aminokyselin** v proteinu.

## *2. Z pohledu klasické genetiky*

Gen je jednotka dědičnosti – **dědičný faktor, který podmiňuje určitý vnější znak** organismu:

- Mendelovská dědičnost
- Nemendelovská genetika
- Genetika kvantitativních znaků

# Důležitá terminologie

## Gen:

- **základní jednotka genetické informace** – úsek DNA, který obsahuje veškerou informaci potřebnou pro kontrolovanou syntézu RNA nebo proteinového produktu.

## Lokus:

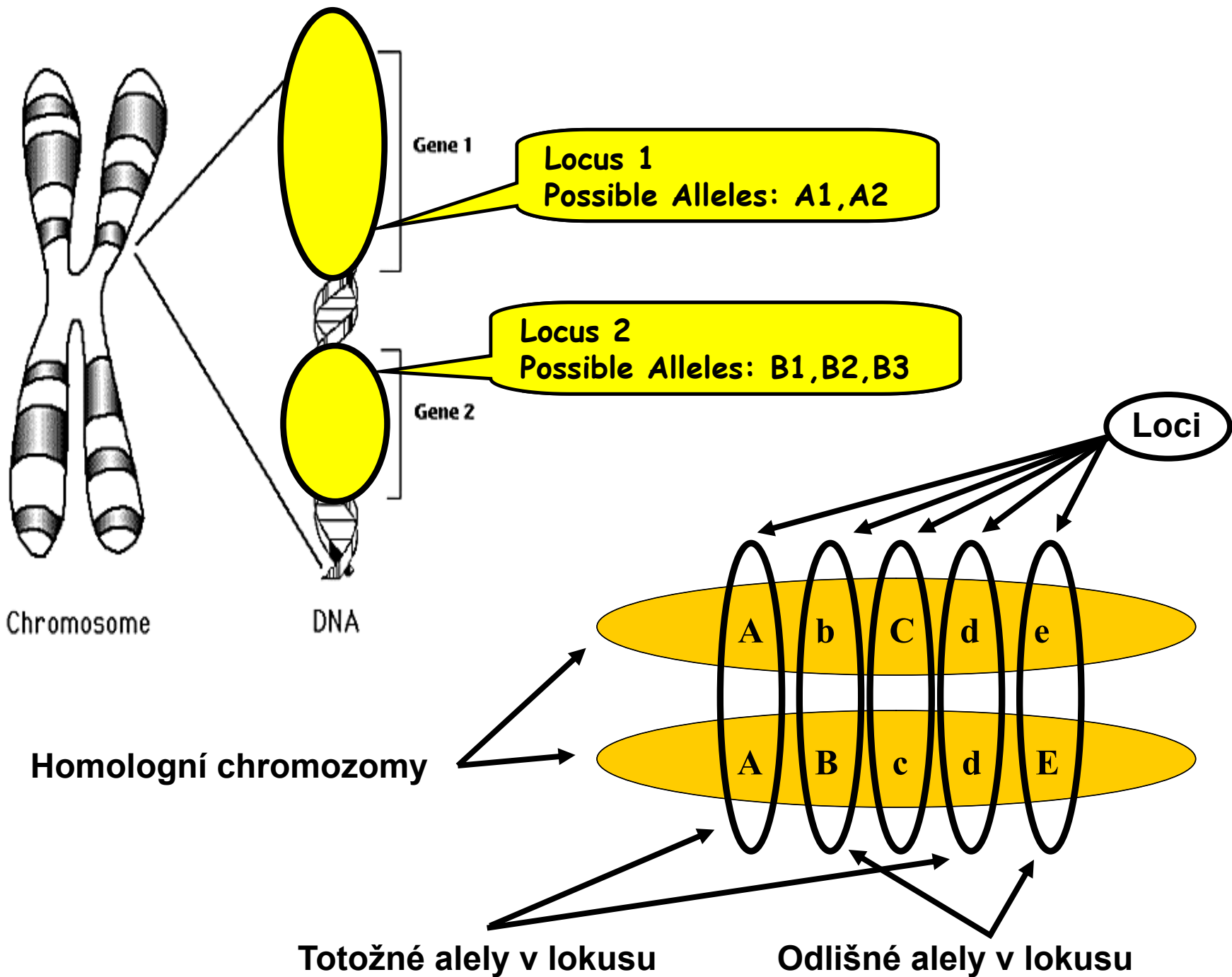
- fyzická poloha genu na chromozomu.

## Alela:

- **alternativní forma (varianta) určitého genu**. Pro daný gen může existovat mnoho alel, ale **jedinec** vždy nese **dvě** (jednu na každém homologním chromozomu; jednu od otce, jednu od matky).

## Znak:

- **fyzická vlastnost** vyvolaná expresí (působením) genu (či více genů) – např. **barva očí**). Projev znaku je závislý na přítomnosti konkrétních alel nesených daným jedincem.



# Důležitá terminologie

## Dominantní alela

Alela, jejíž efekt je viditelný i pokud je současně přítomna recesivní alela; obvykle značíme velkým písmenem (B)

## Recesivní alela

Alela, jejíž efekt je viditelný pouze, je-li spárována s další recesivní alelou; obvykle značíme malým písmenem (b)

## Homozygot

Jedinec se **dvěma stejnými alelami v daném genu** (např. BB nebo bb)

## Heterozygot

Jedinec se **dvěma různými alelami v daném genu** (např. Bb)

## Genotyp

**Soubor (sestava) alel daného jedince** v jednom (např. BB, Bb, nebo bb) nebo více genech (např. BBKk)

## Fenotyp

**Fyzický projev genotypu** (např. barva srsti); nebo **soubor znaků jedince**

## 2 alely : 3 možné kombinace (genotypy)

**B** hnědá

**b** šedá

Efekt dominantní alely (B) je viditelný i pokud je přítomna recesivní alela (b).

Efekt recesivní alely je viditelný jen pokud je spárovaná s další recesivní alelou (b).



**BB**

**Bb**

**bb**

dominantní homozygot

heterozygot

recesivní homozygot

3 různé genotypy





**Albinismus (p) is recesivní vůči tvorbě pigmentu (P).**

**? Genotypy: albín - ..... pigmentace - .....**





# Shrnutí Mendelových objevů

1. Základní jednotky dědičnosti (**geny**) **mají hmotnou podobu** a jsou předávány z generace na generaci.
2. Pro každý gen existují různé jeho formy (**alely**). Odlišnost alel způsobuje odlišnosti v děděných charakteristikách.
3. Jednotky dědičnosti mají duální charakter – **pro každý znak jedinec dědí dvě alely**, jednu od každého rodiče. Ty dvě alely mohou být identické (homozygot) nebo rozdílné (heterozygot).
4. Mezi alelami může být vztah dominance a recesivity. Pokud tomu tak je, alela podmiňující dominantní formu znaku je vždy vyjádřena (projeví se) ve fenotypu.

# Shrnutí Mendelových objevů

5. Jsou-li rodiče (odlišní) homozygoti, **1. filiální generace je uniformní (heterozygoti)**.
6. **Reciproká křížení jsou identická**. Vzhled generace  $F_1$  nezáleží na genetické konstituci otce a matky ( = nezáleží, který je dominantní a který je recesivní homozygot).
7. Dvojice alel každého genu **segreguje během produkce gamet (meiózy)**. To znamená, že **každá gameta obsahuje jen jednu alelu každého genu**. To umožňuje kombinovat mateřské a otcovské alely v potomstvu, čímž je zajištěna variabilita.
8. **Různé znaky se dědí nezávisle na sobě**. Výskyt určitého znaku neovlivní výskyt jiného znaku. To je způsobeno nezávislou segregací alel různých genů během meiózy.

# MENDELOVY ZÁKONY PLATÍ ZA SPLNĚNÍ TŘÍ PODMÍNEK:

- **Monogenní dědičnost** (= jeden znak je podmíněn jedním genem) (genové interakce)
- **Autozomální dědičnost** (= geny jsou na autozomech) (zákon o identitě reciprokých křížení; dědičnost vázaná na pohlaví)
- **Každý gen leží na jiném chromozomu** (zákon o volné kombinovatelnosti; vazba genů)

Mendelovy zákony jsou model, ale pro celou řadu lidských znaků (neškodných i nemocí) platí.

# Monogenní znaky u lidí - **pihy**

**Dominantní forma**

**Recesivní forma**



**Pihy přítomny**



**Pihy chybí**

# Monogenní znaky u lidí – **jazyk do korýtky**

**Schopnost srolovat jazyk do korýtky** je podmíněna **dominantní** alelou, neschopnost je podmíněna **recesivní** alelou.



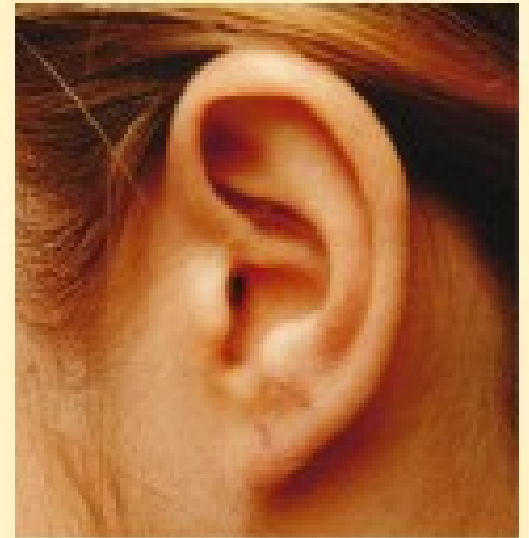
# Monogenní znaky u člověka – **přisedání ušních lalůčků**

Většina lidí má volné ušní lalůčky, ale u některých jedinců nalézáme ušní boltce přímo přirůstající ke kůži na hlavě

**Dominantní** alela podmiňuje **volné ušní lalůčky**.  
Přirostlé lalůčky jsou charakteristické pro recesivní homozygoty.



Free earlobe



Attached earlobe

# Monogenní znaky u lidí – **propletení prstů**

Když se pokusíte proplést prsty obou rukou, někteří z vás budou pravidelně klást levý palec na pravý a jiní pravý palec na levý.

Máte-li nahoře **levý palec**, jde o dominantní formu znaku. Máte-li nahoře **pravý palec**, jde o recesivní formu znaku.



**Dominantní**



**Recesivní**



# Lidská genetika – kongenitální a genetické poruchy

- **Kongenitální porucha** je taková porucha, která je **přítomná při narození** (proti tomu stojí pojem „**získaná porucha**“)
- Kongenitální porucha může být rozpoznána před narozením (prenatálně), při narození nebo až po letech.
- Kongenitální stav může být důsledkem buď genetické informace v oplozeném vajíčku nebo může být získán v průběhu prenatálního vývoje
- Tj. kongenitální poruchy mohou být důsledkem **genetických abnormalit** nebo vlivů na **intrauterinní prostředí (kouření, alkohol atd.)**, nebo **neznámých faktorů** → **ne všechny kongenitální poruchy jsou genetického původu!!!**



# Lidská genetika – kongenitální a genetické poruchy

Genetická onemocnění (poruchy) jsou vždy **kongenitální** (přítomny už od narození), ač jsou někdy rozpoznány či projeveny až později.

Genetická onemocnění dělíme na:

- poruchy způsobené jedním genem
- poruchy způsobené více geny
- poruchy způsobené chromozomálními defekty

# Genetická onemocnění – módy dědičnosti

**1) Autozomálně recesivní – AR**

**2) Autozomálně dominantní – AD**

**3) Gonozomálně (X) dominantní – XD**

**4) Gonozomálně (X) recesivní – XR**

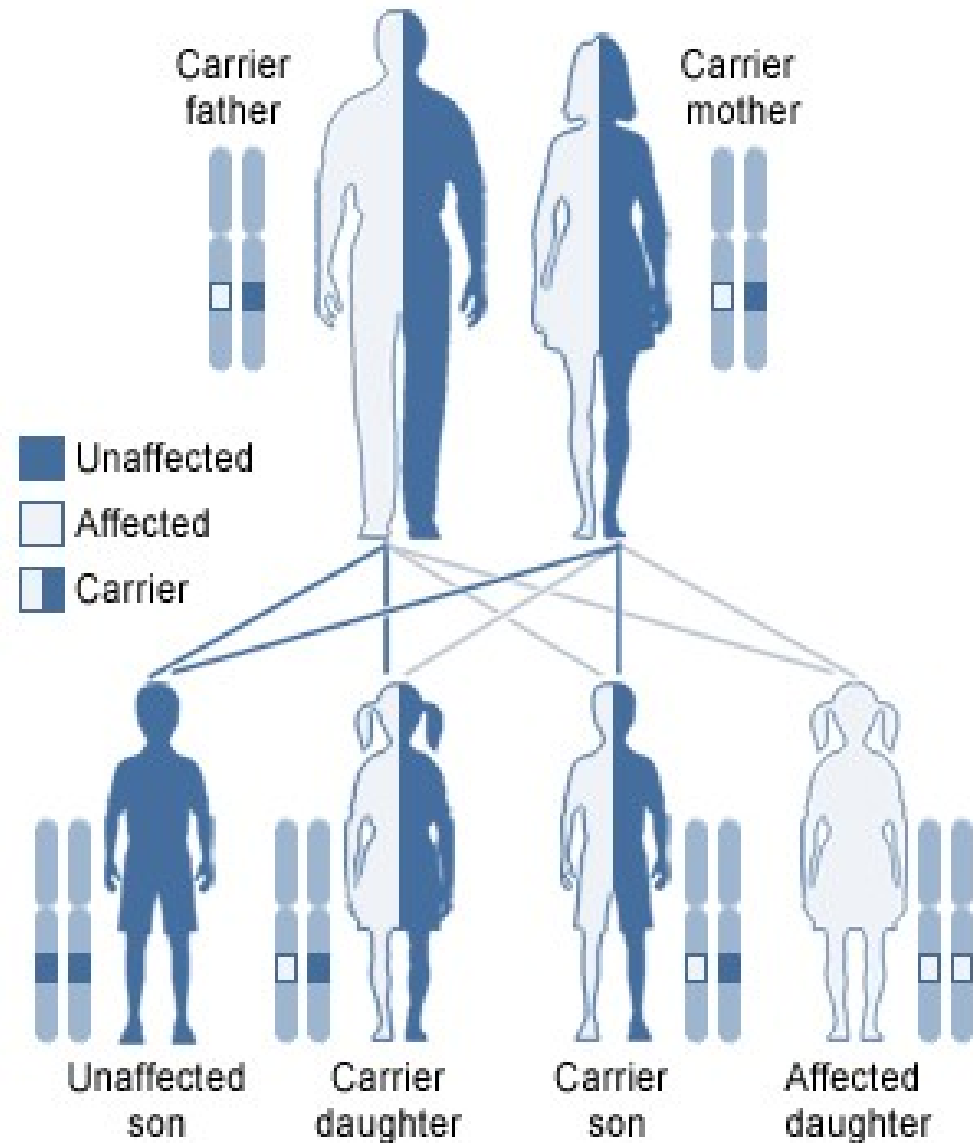
**5) Mitochondriální**

**6) Multifaktoriální**

**Pozor – velká část klinických případů probíraných syndromových vad vzniká mutací *de novo*! (tzv. sporadický výskyt)**

# Autozomálně recesivní

- **Většina** genetických chorob s jednolokusovým původem je recesivních
- Postižení **recesivní homozygoti**
- Heterozygoti (**přenašeči**) nejsou postiženi
- Dva nepostižení rodiče (**přenašeči**) **mohou** mít postižené děti.



- např. cystická fibróza, fenylketonurie, srpkovitá anémie, Usherův syndrom

# Srpkovitá anémie

způsobená bodovou mutací v genu pro hemoglobin

sickle-cell trait      sickle-cell trait



$Hb^A Hb^S$

$Hb^A Hb^S$

$Hb^A Hb^A$

$Hb^A Hb^S$

$Hb^A Hb^S$

$Hb^S Hb^S$



normal

sickle-cell trait

sickle-cell trait

sickle-cell disease

Nosiči (heterozygoti):

- téměř vždy asymptomaticí
- odolnost proti malárii!  
(původce se nerozmnožuje)

Homozygoti:

- zkrácená doba dožití
- různé akutní i chronické komplikace

(vazookluzivní krize – srpkovité krvinky ucpávají kapiláry a omezují přítok krve do orgánu, což vede k ischemickému poškození)



# Cystická fibróza

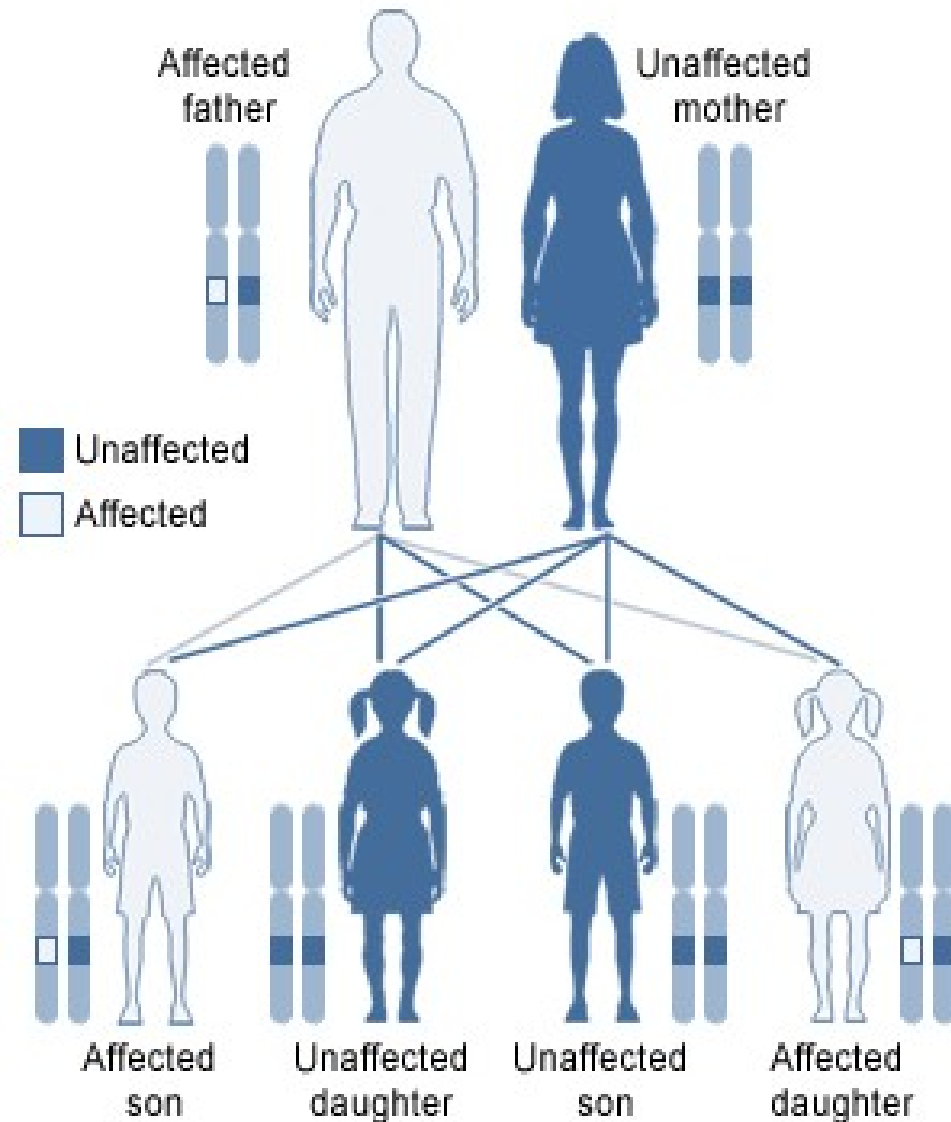
- **Cystická fibróza** (CF) – časté dědičné onemocnění postihující celé tělo, progresivní charakter. Typickým symptomem jsou dýchací obtíže – plíce se plní hustým hlenem, související časté plicní infekce
- CF je jednou z **nejčastějších** fatálních dědičných nemocí – každý 25. Evropan je **přenašeč**. (v ČR incidence cca 1:2500 – 1:3000)
- Až donedávna **neexistovala léčba**, a většina pacientů umírá ve věku 20-30 let na plicní selhání. Často je nutná transplantace plic.
- USA, říjen 2019 – kombinace tří léčiv potenciálně pomáhá snad až 90 procentům pacientů, zatím schváleno pro pacienty starší 12 let
- CF je způsobena mutací v genu **CFTR**, který hraje roli při tvorbě potu, trávicích šťáv a hlenu.

# Genetická onemocnění – módy dědičnosti

- 1) Autozomálně recesivní – AR
- 2) Autozomálně dominantní – AD
- 3) Gonomálně (X) dominantní – XD
- 4) Gonomálně (X) recesivní – XR
- 5) Mitochondriální
- 6) Multifaktoriální

# Autozomálně dominantní

- Postižení **i heterozygoti**, postižení muži i ženy se objevují v každé generaci rodokmenu
- Postižené matky a otcové tedy předávají geny **synům i dcerám**.
- Dva nepostižení rodiče nemohou mít postižené dítě.



- Huntingtonova choroba, polydaktylie, neurofibromatóza

Autozomálně dominantní nemoci obvykle buď **nemají závažné projevy** (kompatibilní s normálním životem – polydaktylie) nebo **se projevují až v pozdějším věku** (tj. reprodukce umožněna).

(Jinak by příslušné alely pochopitelně z populace zmizely)

### Polydaktylie



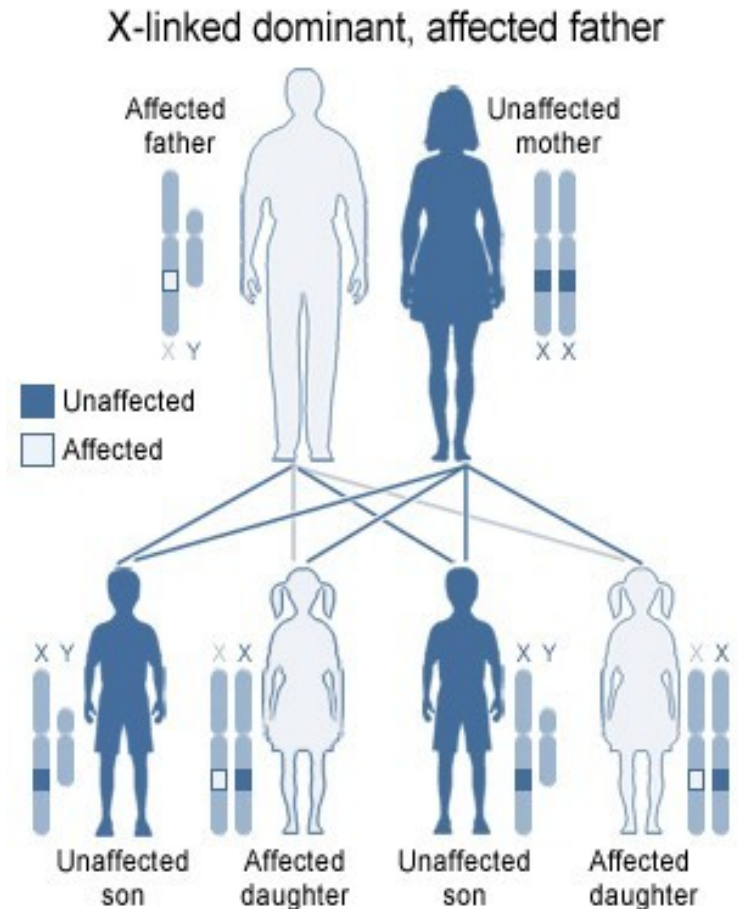
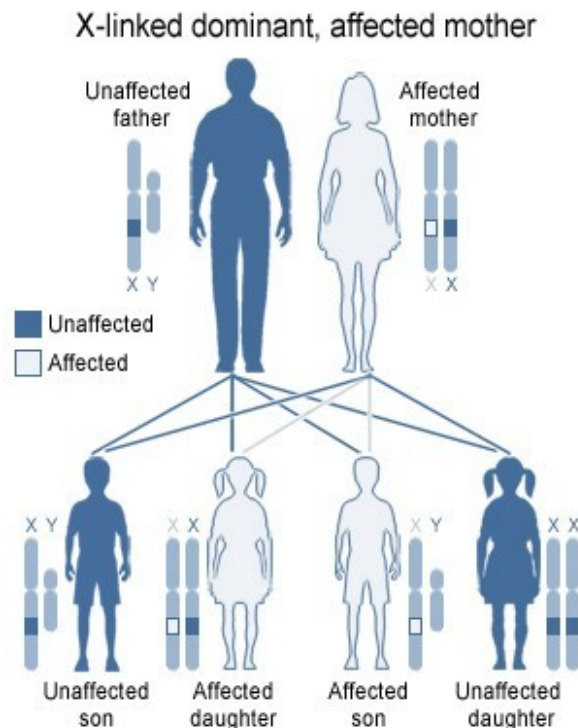


# Genetická onemocnění – módy dědičnosti

- 1) Autozomálně recesivní – AR
- 2) Autozomálně dominantní – AD
- 3) Gonozomálně (X) dominantní – XD
- 4) Gonozomálně (X) recesivní – XR
- 5) Mitochondriální
- 6) Multifaktoriální

# Gonozomálně (X) dominantní

- **Postižení muži předávají nemoc všem dcerám ale žádným synům.**
- **Postižené heterozygotní ženy předávají nemoc polovině synů a dcer**
- **syndrom fragilního X chromozomu**
- **vzácné stavy**

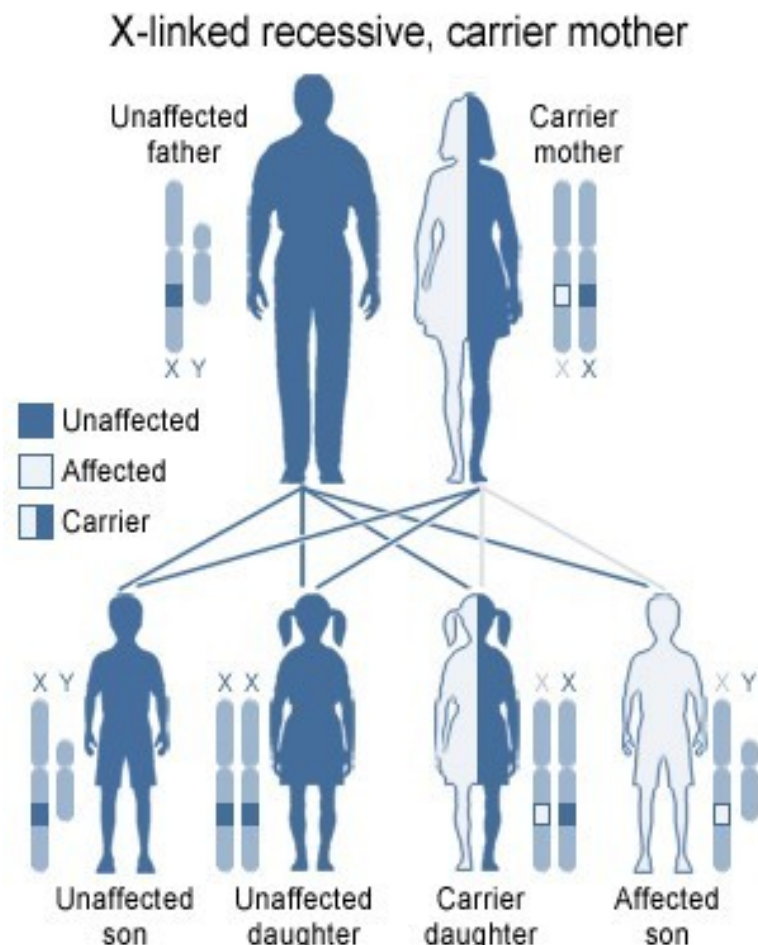
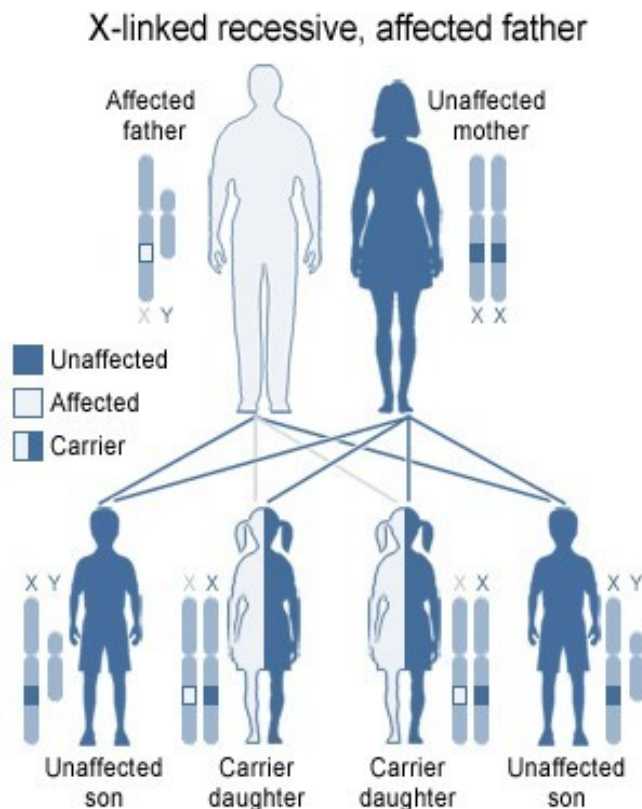


# Genetická onemocnění – módy dědičnosti

- 1) Autozomálně recesivní – AR
- 2) Autozomálně dominantní – AD
- 3) Gonozomálně (X) dominantní – XD
- 4) Gonozomálně (X) recesivní – XR
- 5) Mitochondriální
- 6) Multifaktoriální

# Gonozomálně (X) recesivní – „dědičnost křížem“

- Výskyt nemoci častější u **mužů**
- Všechny dcery postiženého muže budou (přinejmenším) **přenašečky**
- **Synové postižených mužů postižení nejsou; muži chorobu dědí od matky (křížem)**



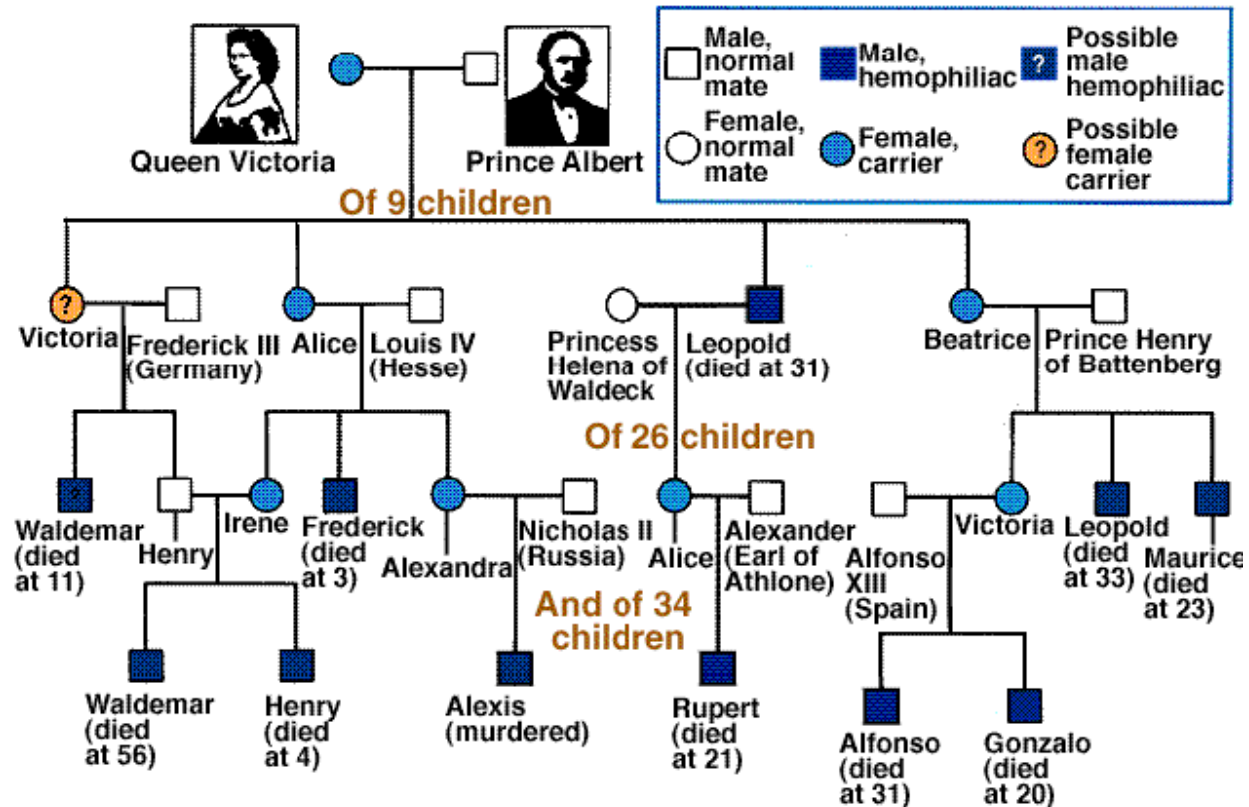
# Gonozomálně (X) recesivní – „dědičnost křížem“

Poměrně velké množství významných onemocnění:

- Hemofilie A a B
- Duchenneova muskulární dystrofie
- Daltonismus (porucha vidění červené a zelené barvy)



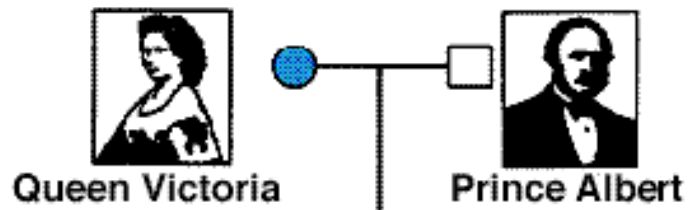
## Hemophilia Pedigree



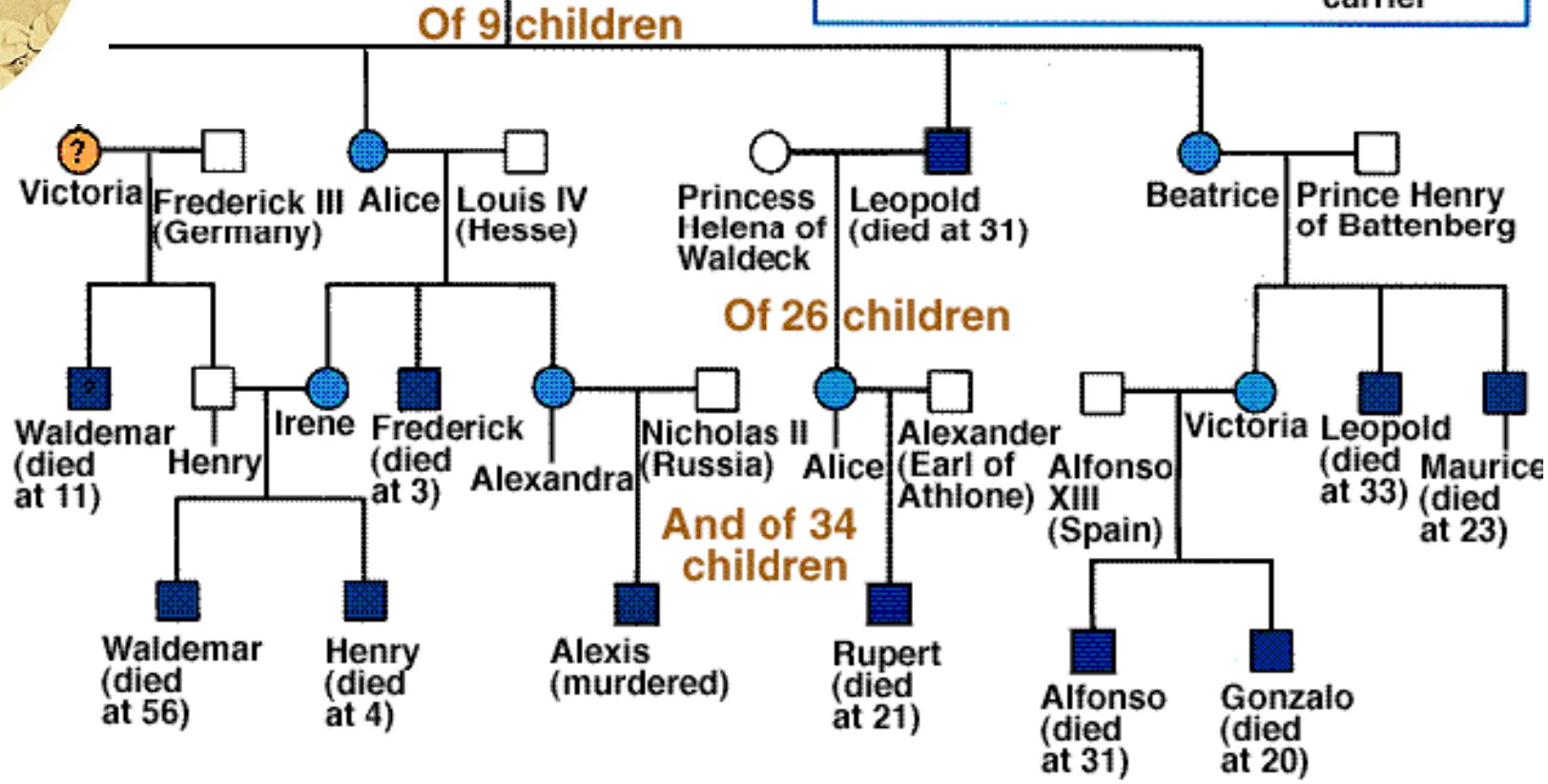




# Hemophilia Pedigree



□ Male, normal mate	■ Male, hemophiliac	♂? Possible male hemophiliac
○ Female, normal mate	● Female, carrier	♀? Possible female carrier



Vzájemné příbuzenské sňatky rozšířily hemofilii napříč většinou královských rodin v Evropě v 19. a 20. století.



**Tady vidíme jeden z důvodů, proč je z genetického hlediska manželství mezi příbuznými vysoce nedoporučováno – výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že dítě bude trpět autozomálně recesivním onemocněním!**

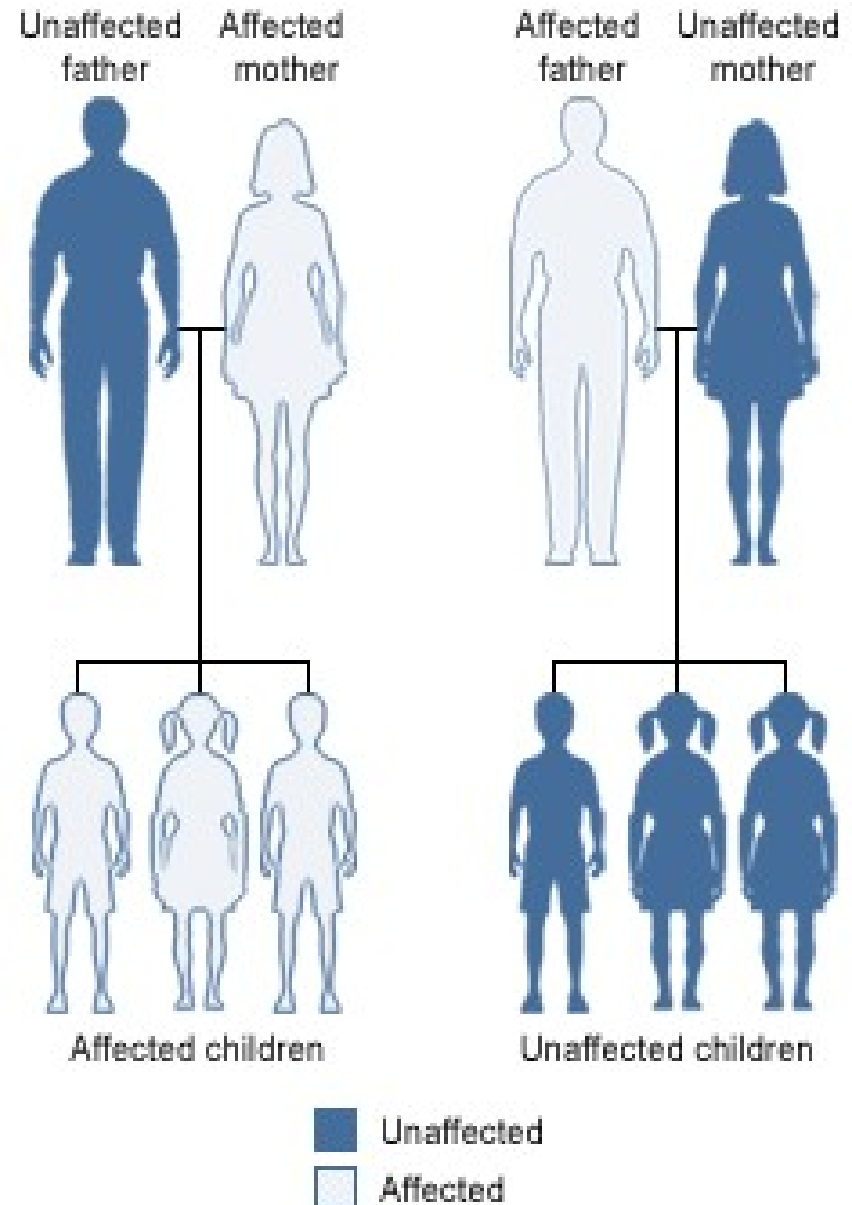
# Genetická onemocnění – módy dědičnosti

- 1) Autozomálně recesivní – AR
- 2) Autozomálně dominantní – AD
- 3) Gonozomálně (X) dominantní – XD
- 4) Gonozomálně (X) recesivní – XR
- 5) Mitochondriální
- 6) Multifaktoriální



## Mitochondriální dědičnost

- Geny v mitochondriální DNA – maternální dědičnost
- Mitochondriální poruchy se objevují v každé generaci a postihují muže i ženy, ale:
  - **Otcové poruchu nepředávají, pouze matky!**
- Např. Leberova dědičná optická neuropatie
- DAD (maternálně dědičná cukrovka a hluchota)



# Genetická onemocnění – módy dědičnosti

- 1) Autozomálně recesivní – AR
- 2) Autozomálně dominantní – AD
- 3) Gonozomálně (X) dominantní – XD
- 4) Gonozomálně (X) recesivní – XR
- 5) Mitochondriální
- 6) Multifaktoriální

# Komplexní (multifaktoriální) choroby

**Mohou vykazovat familiální výskyt, ale:**

- **není tu jediný genetický faktor** (účastní se několik až mnoho genů)
- **Navíc role vlivů vnějšího prostředí** (od nedostatečné stravy po vystavení škodlivým látkám)

→ **nízká heritabilita (dědivost)** ve srovnání s jednogenovými chorobami

- Např. jen 2-5 procent blízkých příbuzných diabetiků také trpí cukrovkou
- astma, diabetes, epilepsie, hypertenze, maniodepresivní poruchy, schizofrenie

# Genetická vyšetření

- vyšetření/analýza změn v DNA na úrovni sekvence nebo struktury chromozomů
- Kdo a kdy doporučuje: lékařský genetik, genetický poradce, praktický lékař nebo **lékař-specialista** – dle situace a poruchy
- Indikace
  - věk těhotné ženy (i otce)
  - rodinná anamnéza (genetická zátěž – dědičné onemocnění, vrozená vývojová vada; větší počet spontánních potratů; častější rodinný výskyt nádorových onemocnění)
  - vystavení mutagenům (pracovní zátěž, chemoterapie, radioterapie)
  - (potenciálně) patologický ultrazvukový nález u plodu
  - klinický stav jedince (ověření/stanovení diagnózy)

# Genetická vyšetření

- **výchozí materiál**

- lymfocyty periferní krve
- vlasy, stěr bukální sliznice – riziko sekundárně poškozených chromozomů
- buňky kostní dřeně (leukémie!!)
- žilní krev matky (volná DNA plodu), amniocentéza
- novorozenecký screening (krev z patičky, fenylketonurie, cystická fibróza)

- **nejsou všemocná** – u řady syndromů nelze zachytit 100 % případů (příčinu neznáme vůbec nebo aspoň u bytí malé minority)
- i pokud je příčina jasná, testy nejsou úplně bezchybné (falešně pozitivní a negativní výsledky)

# Genetická vyšetření

- **Kdo vyšetření provádí?**

- specializovaná oddělení nemocnic (např. oddělení lékařské genetiky v dětské nemocnici FN Brno)
- (akreditované) laboratoře s povolením činnosti SÚKL
- různé spektrum pokrývaných testů (nemocí)

- **cena** – řada testů hrazena ze zdravotního pojištění (žádost/doporučení lékaře!), některá samoplátci

- (spotřebitelské genetické testy)

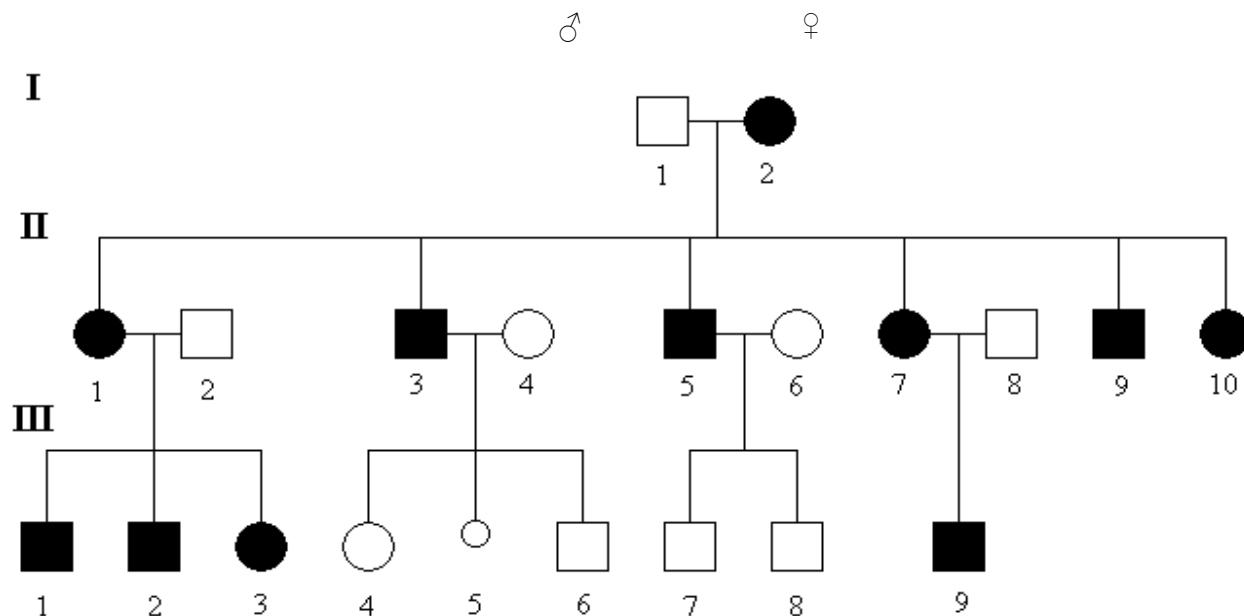
- **doba trvání** – řádově týdny (některé metody 1-2 dny, jiné měsíce)

# Genetická vyšetření - metody

- metodiku je třeba vhodně zvolit s ohledem na genetickou bázi onemocnění, dostupný materiál, časový tlak atd.

## 1) Klasická metoda – analýza rodokmenů

- posouzení, zda je riziko dědičné choroby (indikace pro vyšetření)
- vůbec neřeší poruchy vzniklé *de novo*

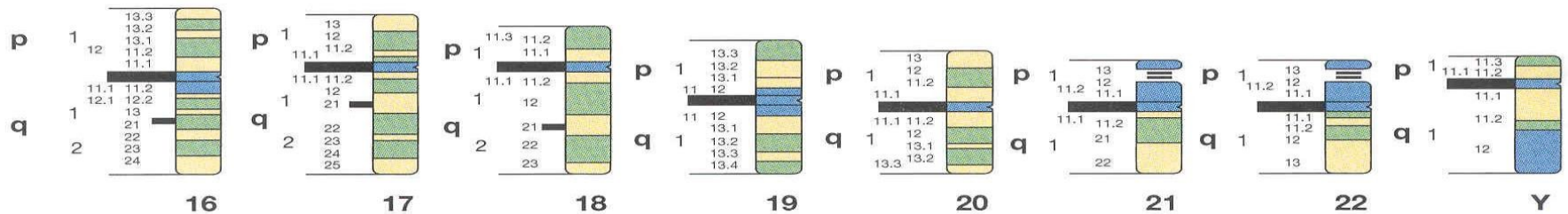
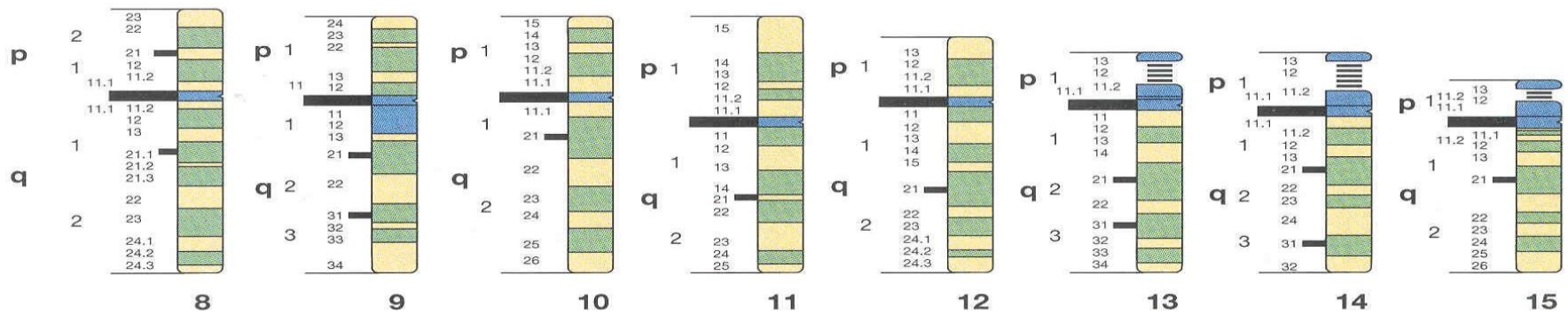
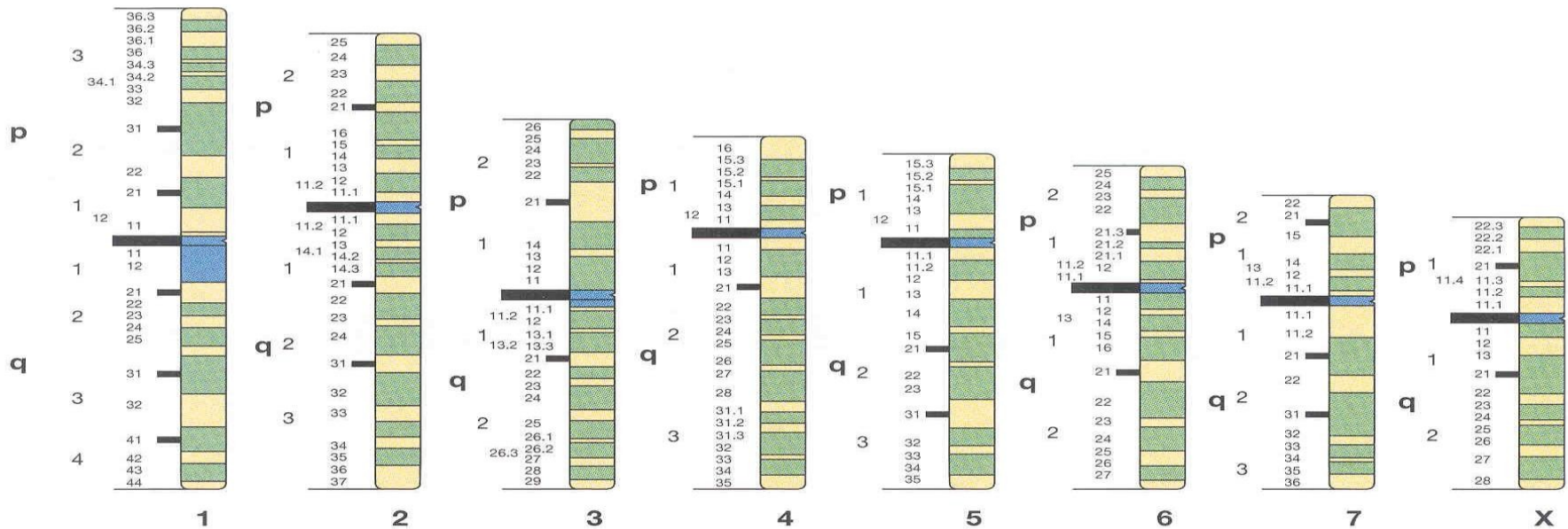


# Genetická vyšetření - metody

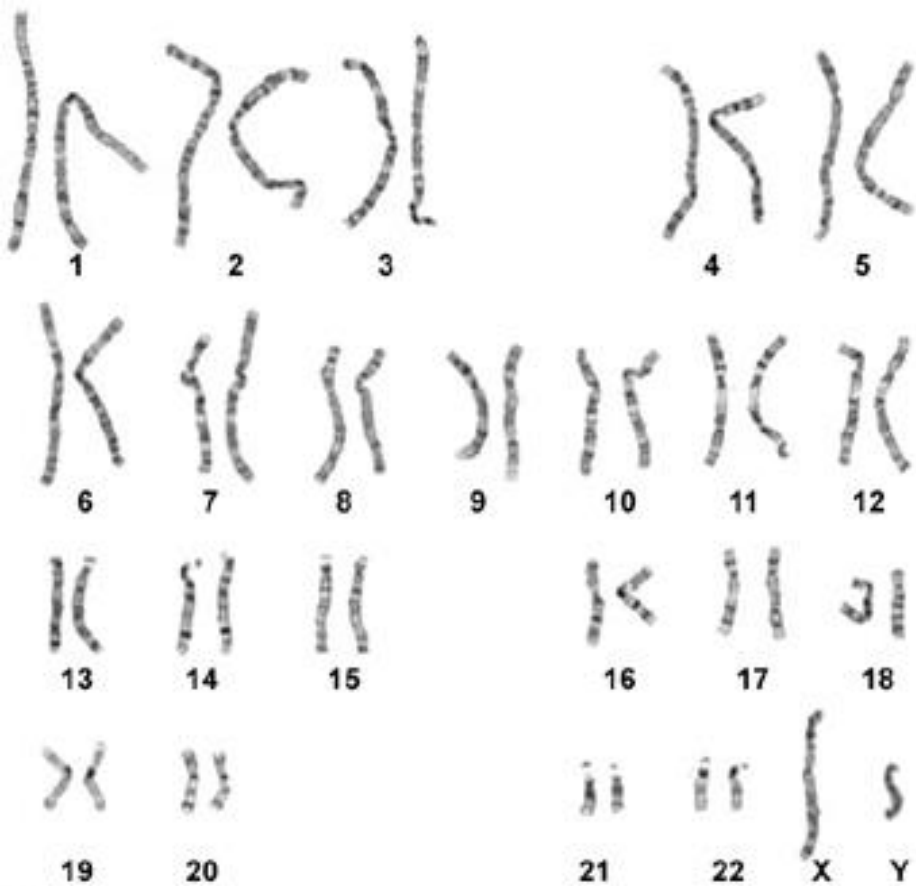
## 2) Cytogenetické metody – vyšetření chromozomů

- a) Karyotypizace** – stanovení sestavy chromozomů jedince (karyotypu) – analýza **počtu chromozomů** (monozomie, trizomie), **rozsáhlejších přestaveb** (delecí, translokací)
- tj. dává **nezacílený přehled o stavu chromozomů**
  - kultivace lymfocytů, stimulace dělení, zastavení v metafázi (kolchicin), fixace, barvení (např. **G-pruhování**), mikroskopická analýza
  - G-pruhování: natrávení trypsinem, barvení Giemsovým barvivem -> **„čárový kód“ charakteristický pro chromozom**
  - časově relativně náročná metoda (cca 2 týdny)
  - omezení přesností barvení a rozlišením mikroskopu

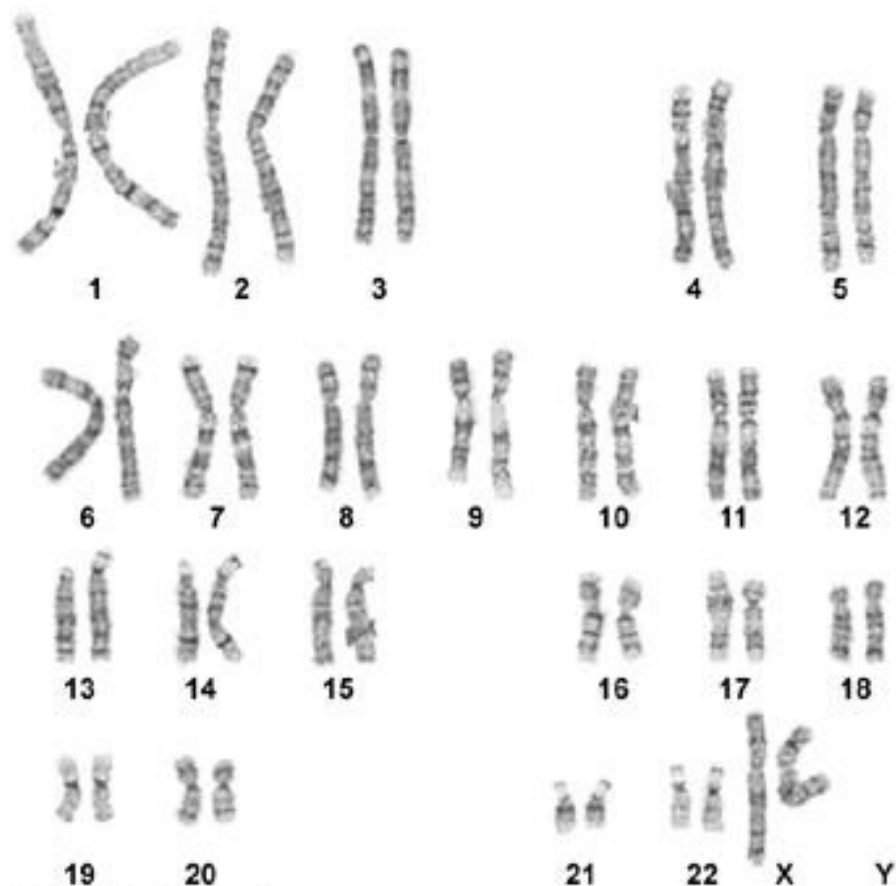




karyotyp muže



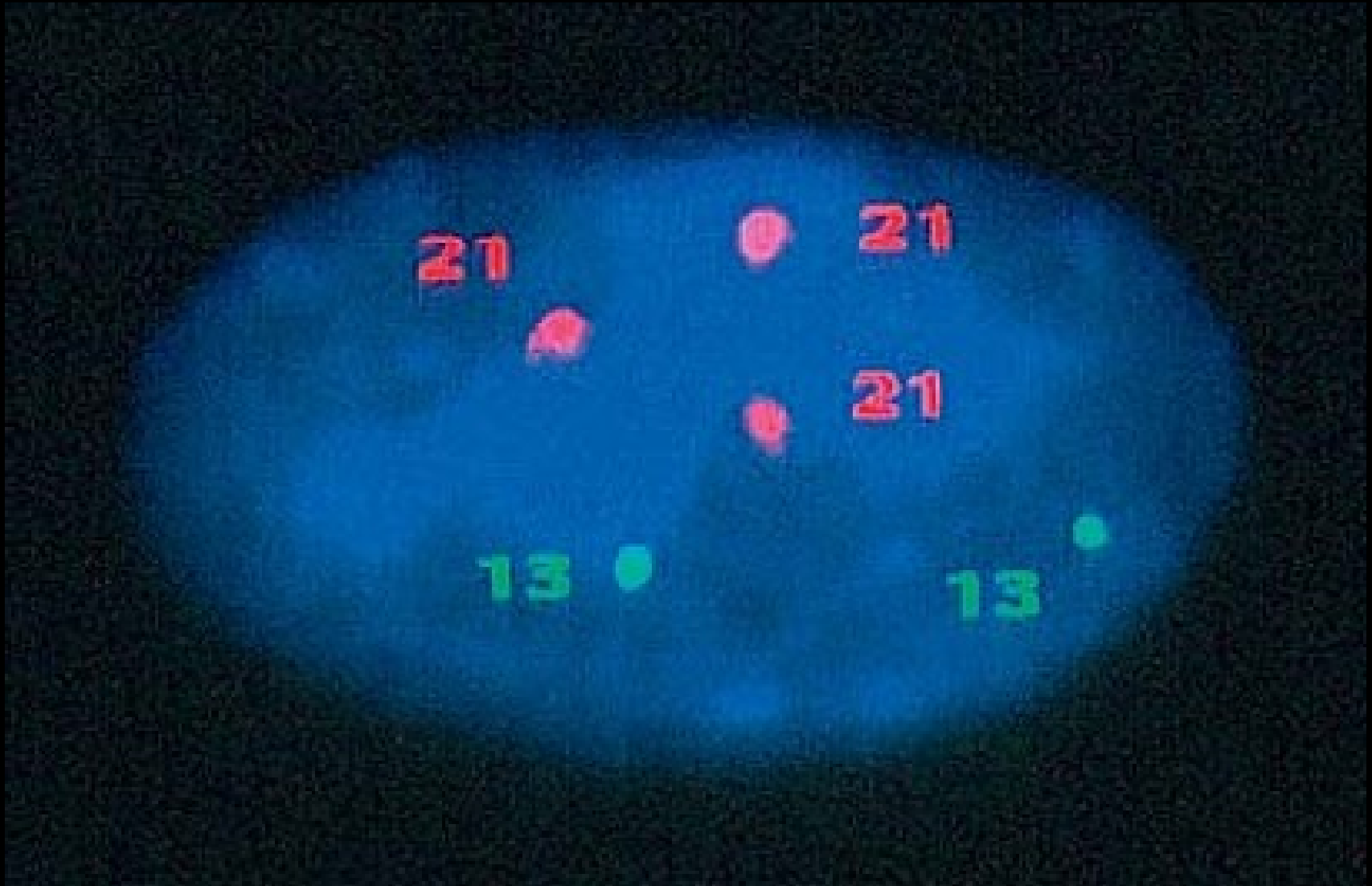
karyotyp ženy

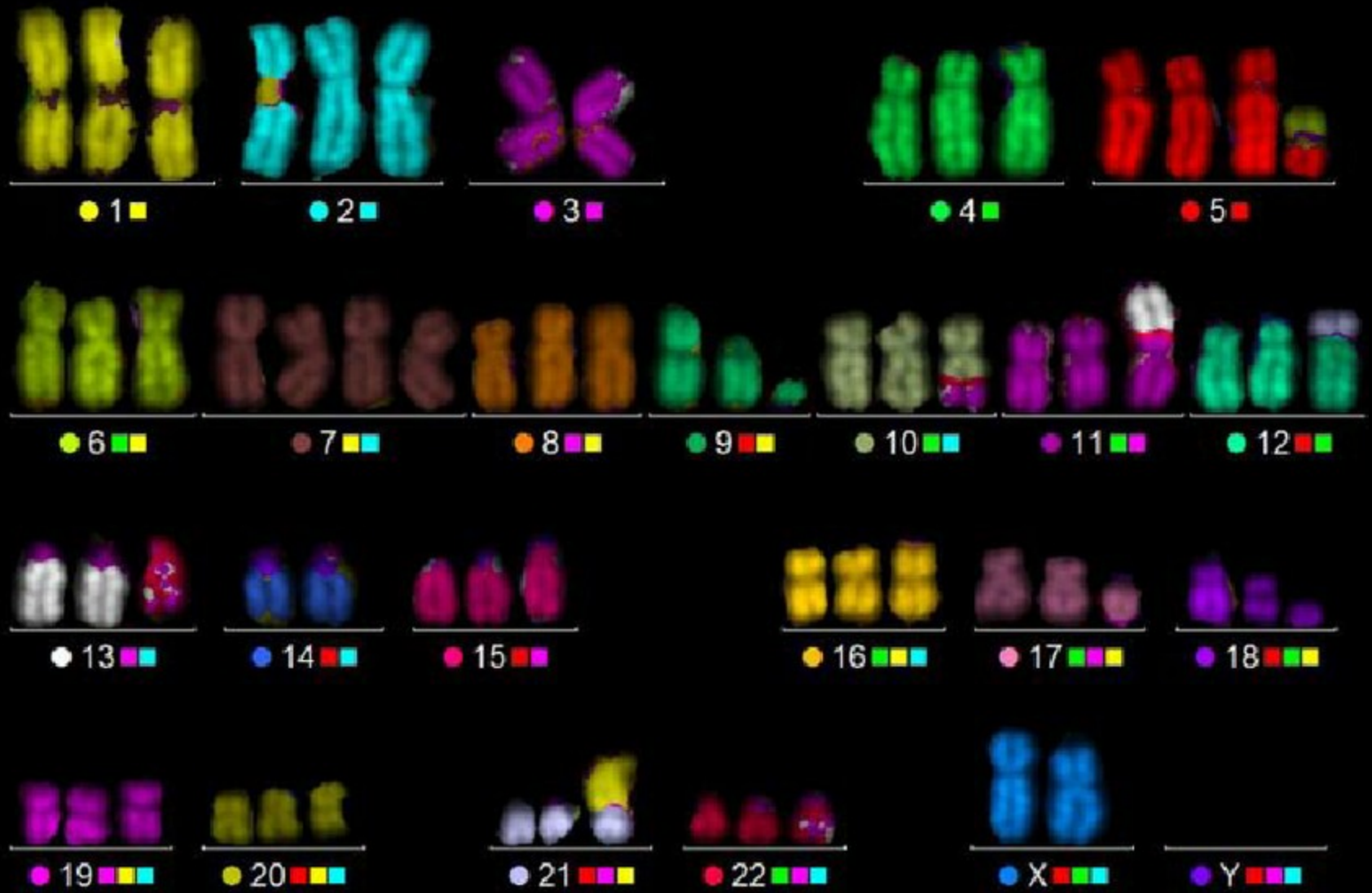


# Genetická vyšetření - metody

## b) Fluorescenční in situ hybridizace (FISH)

- Hybridizace chromozomů (DNA) s komplementární fluorescenčně značenou **sondou** (krátkým úsekem DNA) – váže se do konkrétního sekvenčně odpovídajícího místa na chromozomu; mikroskopická fotografie fluorescence, analýza obrazu
- tj. metoda **cílená na konkrétní problém** (použitou sondou určujeme, co chceme zjistit)
- široké spektrum použití – od analýzy počtů chromozomů či přestaveb (celochromozomové sondy) až po analýzu (ne)přítomnosti konkrétních genů (mikrodelece, inaktivace...)





# Genetická vyšetření - metody

## c) Komparativní genomová hybridizace (CGH)

- vyšetření chromozomových aberací porovnáním intenzit fluorescence dvou rozdílně značených fluorescenčních sond – odvozených z DNA pacienta a kontrolní DNA zdravého jedince
- detekce kvantitativních změn genomu (duplikace, delece, aneuploidie), analýza aberací napříč karyotypem
- výhody: **screeningová metoda** (nezaměřená na konkrétní problém), **rychlost** (netřeba kultivace buněk)
- v pokročilejších variantách (aCGH) **vysoká citlivost/rozlišovací schopnost** amplifikace/delece úseků i kratších než 100 kb (CGH: 1-5 Mb, karyotypizace: 5-10 Mb) – tj. **efektivní screening poruch na tisících míst současně**



# Genetická vyšetření - metody

3) Molekulárně-genetické metody – vyšetření (obvykle) na úrovni genů

## a) Sangerovo sekvenování DNA

- čtení primární struktury (pořadí nukleotidů) DNA – „přečtení písmenek genu“
- detekce bodových mutací
- výhoda: relativně rychlé (dny)
- nevýhoda: čteme jen jednu sekvenci (několik set písmen) v jeden čas, dnes už tedy méně efektivní
- vhodné pro vyšetření jednogenových poruch

# Genetická vyšetření - metody

## b) sekvenování nové generace (NGS, HTS)

- princip: paralelizace procesů sekvenování, produkce ne jedné, ale tisíců až milionů sekvencí současně
- výstupem obrovské množství dat, nutné počítačové zpracování
- **výhoda**: široký záběr a pružnost (mnoho genů/vzorků/kopíí genu - spolehlivost)
- **nevýhoda**: cena a doba trvání (až měsíce)

## c) kvantitativní PCR; MLPA

- V reálném čase umožňují zjistit **množství kopií konkrétního genu/úseku DNA** (duplikace, aneuploidie), ale v úzkém měřítku – zaměřená na krátký úsek, **konkrétní problém**
- **výhoda – rychlost!! (dny)**



# Genetika vybraných syndromových vad

## 1) Velokardiofaciální (DiGeorgův) syndrom – AD, 1/2000-5000

- **delece části chromozomu 22** (22q11.2); u 80-90 % pacientů cca 3 Mb, u 8 % cca 1,5 Mb
- postiženo cca **30-50 genů**
- naprostá většina případů ***de novo***, jen asi 5-15 % zděděno
- kvůli své struktuře tato část chromozomu 22 značně náchylná k přestavbám při gametogenezi
- konkrétní funkce ztracených genů málo známy; uvažuje se o roli genu ***TBX1*** (někteří jedinci vykazují bodové mutace)
- **genetické testování: karyotypizace, FISH** (odhalí i mikródeleční varianty), qPCR – rychlejší
- chybovost – asi 5 % jedinců vykazuje normální karyotyp i FISH (atypické delece)

# Genetika vybraných syndromových vad

## 2) Prader-Williho syndrom – 1/10000-30000

- 74 % případů náhodná delece části chromozomu 15 od otce
- 25 % případů dvě kopie maternálního chromozomu 15, žádný od otce (**uniparentální dizomie**)
- příklad tzv. **genového imprintingu** (efekt genetické informace závisí na jejím původu)
- maternální kopie genů jsou metylovány (inaktivovány, neprobíhá exprese); paternální chybí -> porucha
- příslušné geny hrají roli ve zpracování RNA při sestřihu
- zrcadlová situace – **Angelmanův syndrom** (jiný gen, inaktivní u otce)
- **genetické testování**: testování metylace DNA v této oblasti – odhalí, zda tam paternální kopie je; detekce cca 97 % případů

# Genetika vybraných syndromových vad

## 3) Downův syndrom – 1/1000

- **trizomie 21. chromozomu** (karyotyp 47, XX, +21 nebo 47, XY, +21)
- většinou způsobena **aneuploidií** (88 % případů – dva chromozomy od matky; 8 % - od otce), vzácně **Robertsonské fúze** („dědičný“ Downův syndrom, 2-4 %)
- **mozaicismus** – někdy jedinec nemá postiženy všechny buňky (nondisjunkce až po oplození při dělení zygoty)
- **genetický mechanismus**: příliš vysoká exprese 310 genů chromozomu 21; přesné mechanismy nejasné
- mentální postižení zřejmě souvisí s ukládáním amyloidního beta peptidu v mozku (podobné Alzheimerově chorobě)
- **genetické testování**: karyotypizace, FISH

# Genetika vybraných syndromových vad

## 4) Turnerův syndrom – 1/2000-5000

- monozomie chromozomu X (karyotyp 45, X0)
- často mozaikový výskyt (67-90 %) – méně závažné projevy
- někdy ztráta jen krátkého raménka (46, X, del(Xp) či izochromozom (46, X, i(Xq))
- ztracen většinou otcovský chromozom
- genetické testování: karyotypizace, FISH

## 5) CHARGE asociace – multifaktoriální?, 1/8500

- asi 2/3 případů asociovány s mutací v genu **CHD7** (chromozom 8, enzym zodpovědný za remodelaci chromatinu, regulaci genové exprese)
- genetické testování problematické (nezachytí vše)

# Genetika vybraných syndromových vad

## 6) Usherův syndrom – AR, 1/23000 (GER 1/12500, NOR 1/28000)

- genetická příčina: **bodové mutace** v jednom či více z min. 10 genů
- typ I: pět genů souvisejících s vývojem struktur vnitřního ucha (***CDH23, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G***); šestý gen – známa lokalizace, ne funkce
- typ II: tři geny související s vývojem pojivových tkání vnitřního ucha a sítnice (***USH2A, GPR98, DFNB31***)
- typ III: jediný známý související gen ***CLRN1*** – opět souvislost s vnitřním uchem a sítnicí
- **genetické testování**: komplikované, dvoustupňové: první stupeň odhalí asi polovinu případů, řádově týdny až měsíce; druhý stupeň až rok
- sekvenování genů nebo cílený screening na nejčastější mutace (**NGS**)

# Genetika vybraných syndromových vad

## 7) Treacher Collins syndrom – 1/50000

- cca 60 % případů v důsledku **mutace *de novo***; jinak obvykle AD (forma způsobená genem ***POLR1C*** AR)
- genetická příčina: **bodové mutace** (většinou malé delece/inzerce) v genech ***TCOF1*** (81-93 %), ***POLR1C*** a ***POLR1D*** (2 %), zbytek neznámý
- produkty těchto genů hrají důležitou roli ve vývoji obličejových kostí a dalších tkání
- **genetické testování**: Sangerovo sekvenování genů (v 1. stupni většinou jen ***TCOF1***) – řádově týdny

## 8) Goldenharův syndrom – 1/3500-45000 (velký rozptyl)

- Přesná genetická příčina zatím neznámá, ale nějaká genetická složka tam je (někdy pozorovatelné vzory dědičnosti typické pro AD dědičnost)

# Genetika vybraných syndromových vad

## 9) Alportův syndrom – 1/50000

- poměrně **komplexní dědičnost**, role tří genů účastnících se biosyntézy kolagenu (strukturní komponenta membrán v ledvinách, vnitřním uchu a očích)
- **COL4A5** – 85 % případů, vazba na chromozom X; **muži** nesoucí mutaci **vždy vážně postiženi** (selhání ledvin, senzorické poruchy)
- ženy nesoucí jednu mutantní kopii nejsou ani zcela zdravý, ale obvykle nedochází k selhání ledvin – **neúplná dominance**
- **COL4A3** a **COL4A4** – obvykle AR (geny na chromozomu 2), ale známy i mutace s dominantním efektem
- **genetické testování**: spíše pro potvrzení nejednoznačné diagnózy; cílené sekvenování samostatně nebo v panelu 17 genů (souvisejí i s dalšími progresivními chorobami ledvin) **pomocí NGS**; řádově týdny - měsíce

# Genetika vybraných syndromových vad

## 10) Pendredův syndrom – AR, 1/7500

- genetická příčina: mutace genu ***SLC26A4*** na chromozomu 7
- kóduje protein **pendrin** zodpovědný za přenos iontů  $\text{Cl}^-$  a  $\text{HCO}_3^-$  přes buněčnou membránu; přesná role ve vnitřním uchu není objasněna
- tentýž gen souvisí i s **rozšířením vestibulárního akvaduktu (EVA)**; některé mutace zodpovědné za Pendredův syndrom, jiné za EVA
- **genetické testování**: klasické (Sangerovo) sekvenování, MLPA; řádově týdny



# Genetika vybraných syndromových vad

## 11) Waardenburg syndrom – 1/20000-50000

- typy I a III **AD dědičnost**, typy II a IV **AR dědičnost**
- geneticky velice heterogenní a nepříliš objasněný
- cca 70 % případů WSII nebylo dosud spojeno s žádným genem
- mutace v genech, které hrají roli v produkci **melaninu** (mj. se účastní vývoje vnitřního ucha)
- typ I a III – gen **PAX3**
- typ II – geny **MITF, WS2B, WS2C, SNAI2**; nejčastější
- typ IV – geny **EDNRB, EDN3, SOX10**; velmi vzácný
- **genetické testování**: sekvenování (NGS) šesti genů; řádově týdny-měsíce; analýza delecí/duplikací pomocí MLPA; řádově týdny

# Genetika vybraných syndromových vad

## 12) Neurofibromatóza

- Geneticky heterogenní, ale dobře popsaná; **AD dědičnost**
- **typ I: 1/2600-3500** (jedna z nejčastějších genetických chorob); mutace genu **NF1** na chromozomu 17 (většinou mikrodelece)
- cca 50 % případů mutace *de novo*
- typ II: mutace genu **NF2** na chromozomu 22
- Schwannomatóza – extrémně vzácná, kandidátní gen **SMARCB1** na chromozomu 22
- produkty těchto genů jsou tzv. **tumorové supresory** – hrají roli v regulaci buněčného dělení (porucha – nekontrolované dělení)
- **genetické testování**: sekvenování **pomocí NGS**; řádově týdny - měsíce

# Genetika vybraných senzoričkých vad

## 13) Prelinguální hluchota – kongenitální nesyndromová ztráta sluchu

- **1/1000**, asi 60 % případů geneticky determinováno
- asi 40 % pacientů s genetickou determinací – mutace v genu **GJB2** (chromozom 13); **AR dědičnost**
- gen kóduje protein **connexin 26** – transmembránové kanály vnitřního ucha
- v evropské populaci prevalentní mutace způsobující posun čtecího rámce (35delG), ale jsou i další (sestřihová mutace IVS1+1G)
- Genetické testování – Sangerovo sekvenování, cca do 3 týdnů

# Případová studie – lékařská zpráva

Datum: [REDACTED]

Diagnóza : Q210 Defekt komorového septa - vrozený

Další diagnózy: H913 Hluchoněmost nezařazená jinde

Nález:

Výsledek molekulárně genetického vyšetření

Diagnóza: Defekt komor. septa, atrézie duodena, stenóza a zdvojení vnitřních zvukovodů, porucha sluchu

1

Použitá metoda: oligonukleotidová array-CGH obsahující cca 55 000 CGH sond rozložených po celém genomu

2

Výsledek: Byla nalezena mikrolece oblasti 16p11.2 o velikosti přibližně 525 kb.

arr[GRCh37] 16p11.2 (29673954\_30198600)x1

Závěr: Metodou čipové technologie byla v DNA [REDACTED] zjištěna genetická změna - mikrolece (chybění) chromozomové oblasti 16p11.2 o rozsahu 525 kb. Tato chybějící oblasti zahrnuje 21 OMIM genů, z nichž 5 je popisováno v souvislosti s patologickým fenotypem. Tato abnormalita vzniká u cca 80% případů de novo, jako nová náhodná změna genetického materiálu (rodiče nejsou nositeli mikrolece) nebo se může jednat o odchylku zděděnou od rodičů, vzácně byly popsány případy germinálního mosaicismu u rodičů. V některých případech se mikrolece nemusí zdravotně projevit vůbec.

- 1) indikace vyšetření – konkrétní diagnóza, která nemá „jasnou“ příčinu
- 2) použitá metoda – aCGH – screening chromozomových mutací – u nesyndromového postižení vhodná metoda



# Případová studie – lékařská zpráva

Datum: [REDACTED]

Diagnóza : Q210 Defekt komorového septa - vrozený

Další diagnózy: H913 Hluchoněmost nezařazená jinde

Nález:

Výsledek molekulárně genetického vyšetření

Diagnóza: Defekt komor. septa, atrézie duodena, stenóza a zdvojení vnitřních zvukovodů, porucha sluchu

Použitá metoda: oligonukleotidová array-CGH obsahující cca 55 000 CGH sond rozložených po celém genomu

Výsledek: Byla nalezena mikrolece oblasti 16p11.2 o velikosti přibližně 525 kb.

arr[GRCh37] 16p11.2 (29673954\_30198600)x1

Závěr: Metodou čipové technologie byla v DNA [REDACTED] zjištěna

genetická změna - mikrolece (chybění) chromozomové oblasti 16p11.2 o rozsahu 525 kb. Tato chybějící oblasti zahrnuje 21 OMIM genů, z nichž 5 je popisováno v souvislosti s patologickým fenotypem.

Tato abnormalita vzniká u cca 80% případů *de novo*, jako nová náhodná změna genetického materiálu (rodiče nejsou nositeli mikrolece) nebo se může jednat o odchylku zděděnou od rodičů, vzácně byly popsány případy germinálního mosaicismu u rodičů. V některých případech se mikrolece nemusí zdravotně projevit vůbec.

3

4

- 3) výsledek – mikrolece 525 kb – klasické karyotypování by nezachytilo!
- 4) vhodně vysvětlený možný původ poruchy (*de novo* / zděděná odchylka / germinální mosaicismus)

# Případová studie – lékařská zpráva

Dle literárních údajů je mikrodelece 16p11.2 spojena s výskytem následujících zdravotních potíží:

- \* opožděný vývoj řeči (první slova obvykle mezi 1. a 7. rokem věku, věty kolem 2.-12.r.v.) u 70% pacientů
- \* opožděný psychomotorický vývoj, potíže s učením
- \* drobné odchylky obličeje a těla (byly popsány: širší čelo, menší brada, hypertelorismus, oploštělá střední část obličeje, abnormality prstců -drobné palce nohou, kladívkové, překřížené prstce, kratší prsty rukou aj., avšak klinický obraz může být značně variaibilní)
- \* snížený svalový tonus
- \* sklon k nadváze
- \* poruchy chování - ADHD
- \* ojediněle výskyt křečí (u 20% pacientů) s dobrou odpovědí na léčbu, paroxysmální kinesigenní dyskineze (léčba nízkými dávkami karbamazepinu, fenytoinu)

Mikrodelece 16p11.2 obvykle nebývá spojena s výskytem velkých vrozených vývojových vad (popsány však byla pylorostenóza, abnormality obratlů u 20% pacientů, hemivertebra, scoliosis, Chiariho malformace, abnormality bílé hmoty mozku, makrocefalie u cca 20% případů).

Mikrodelece oblasti 16p11.2 se může projevit u jednotlivých členů rodiny značně individuálně, může se jednat o odchylku zděděnou po jednom z rodičů nebo de novo vzniklou událost. V některých případech se nemusí zdravotně projevit vůbec.

Mikrodelece 16p11.2 bývá také častěji nalézána mezi osobami s projevy autismu, u osob s diagnózou schizofrenie, bipolární a panické poruchy.

5

5) Značně individuální projev – obtížná analýza (diagnostika) – důležitost genetického vyšetření



# Případová studie – lékařská zpráva

Nález mikrotelece 16p11.2 u [redacted] objasňuje výskyt zdravotních potíží, porucha sluchu bývá s touto mikroteleccí spojena u 11% pacientů.

Riziko, že [redacted] předá mikrotelece 16q11.2 svým potomkům je 50%, zdravotní dopad je individuálně variabilní.

6

Doporučení:

Konzultace výsledku vyšetření na naší ambulanci rodiči s předáním

zprávy dne ..... 12.4.2017 ..... společně s bratrem [redacted]

1. [redacted] je doporučena komplexní pediatrická péče. Sledování neurologické, ev. psychologické a logopedické, foniatrické, ortopedické. Dle potřeby ev. psychiatrická péče. Všeestranná stimulace vývoje. Kontrolní MR mozku, míchy dle doporučení neurologa (dle klinického průběhu a ev. výskytu spánkové apnoe, dysartrie, dysfagie, poruchy chůze apod.)

Pravidelné kontroly růstu, váhy, BMI, screening skoliózy, kontroly sluchu, pravidelné kontroly EEG.

V případě bolesti hlavy, susp. křečí, abnormálních pohybů, potíží s páteří konzultace neurologa.

2. Je doporučeno vyšetření přítomnosti mikrotelece 16p11.2 u obou rodičů a dále u bratra [redacted]. Toto vyšetření se provádí z odběru žilní krve.

Nebude-li nalezena přítomnost mikrotelece 16q11.2 u rodičů, nelze vyloučit možnost germinálního mosaicismu u jednoho z rodičů, tj. zvýšené riziko opakování stejné abnormality u dalších potomků rodičů.

7

6) informace o důsledku zjištěného stavu – AD dědičnost – 50 % předání

7) Nechybí relevantní doporučení – rodiče, bratr – s ohledem na přesnější prognózu