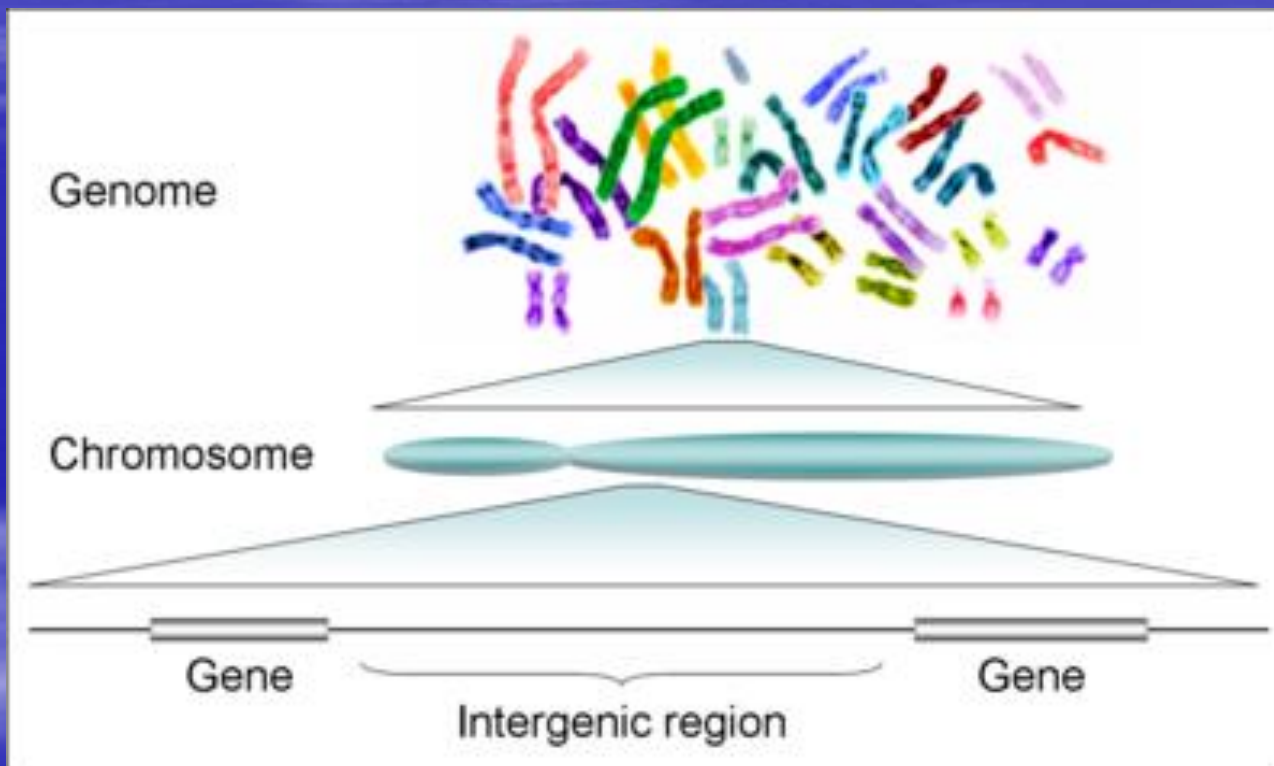


Genetika sluchových vad pohled foniatra

MUDr. Radan Havlík, Ph.D.

Lidský genom = 25 000 kódujících genů



Gen

- Gen je jednotka informace, dle níž je vytvářena podoba organismu = fenotyp
- Každý gen je tvořen jednou nebo více alelami.
- Alela je konkrétní forma genu

2 základní typy genů

- **Majorgeny**
 - mají velký efekt na fenotyp
 - zevní vlivy jejich exprese ovlivňují jen nepatrně
 - kódují kvalitativní znaky
(barva očí, tvar boltce, struktura hemoglobinu)
- **Minorgeny**
 - malý efekt na fenotyp
 - samotný gen má obvykle malý význam
 - složité mezialelové interakce
 - kódují kvantitativní znaky (např. velikost těla)

Mezialelové interakce

1. Úplná dominance a úplná recesivita

Dominantní (A) x recesivní (a)

Přítomnost dominantní alely jednoznačně určuje výsledný fenotypový projev "A"

Nepřítomnost dominantní alely má za následek výsledný fenotypový projev "a"

Např. AA, Aa, aA = červený květ, aa = bílý květ
(fenotypově nelze odlišit heterozygota Aa, aA od homozygota AA)

Mezialelové interakce

2. Neúplná dominance a neúplná recesivita

Dominantní (A) x recesivní (a)

Přítomnost dominantní alely zcela nepotlačí fenotypový projev alely recesivní

Např. AA = červený květ, Aa, aA = růžový květ,
aa = bílý květ

(fenotypově lze odlišit heterozygota Aa, aA od homozygota AA)

Mezialelové interakce

3. Kodominance

Každá alela se projevuje fenotypově nezávisle na druhé

Typickým příkladem jsou krevní skupiny A, B, AB, 0

Mutace

= dědičná změna genotypu

A. spontánní

- vznik chybou v replikačním a reparačním mechanismu DNA

B. indukovaná

- vznik působením mutagenů

Druhy mutací

- **genové**
= *změny v molekule DNA*
- **chromozomové**
= *změny struktury a tvaru chromozomů
(chromozomové aberace)*
- **genomové**
= *změny počtu chromozomů*

Genové mutace

= změny sekvence nukleotidů v molekule DNA

- **delece**

= *chybění jednoho či více po sobě následujících párů bází*

Před mutací

A - A - A - G - G - A - T - T - A - C - C - T
PHENYLALANIN PROLIN ASPARAGIN GLYCIN

- Deleční mutace

A - A - A - G - **G** - A - T - T - A - C - C - T


Po mutaci

A - A - A - G - A - T - T - A - C - C - T
PHENYLALANIN LEUCIN METHIONIN

Genové mutace

= změny sekvence nukleotidů v molekule DNA

- **inzerce**

= včlenění jednoho či více po sobě následujících párů bazí

Před mutací

A - A - A - G - G - A - T - T - A - C - C - T

PHENYLALANIN PROLIN ASPARAGIN GLYCIN



- Inzerční mutace

A - A - A - G - G - **G** - A - T - T - A - C - C - T

Po mutaci

A - A - A - G - G - G - A - T - T - A - C - C - T

PHENYLALANIN PROLIN LEUCIN TRYPTOFAN

Genové mutace

= změny sekvence nukleotidů v molekule DNA

- **substituce**

= náhrada jednoho či více po sobě následujících párů bazí bazemi jinými

Před mutací

A - A - A - G - G - A - T - T - A - C - C - T
PHENYLALANIN PROLIN ASPARAGIN GLYCIN

- Substituční mutace

A - A - A - C - A - G - T - T - A - C - C - T

Po mutaci

A - A - A - C - A - G - T - T - A - C - C - T
PHENYLALANIN VALIN ASPARAGIN GLYCIN

Genové mutace

= změny sekvence nukleotidů v molekule DNA

- **inverze**

= *záměna pořadí jednoho či více po sobě následujících párů bazí*

Před mutací

A - A - A - G - G - A - T - T - A - C - C - T
PHENYLALANIN PROLIN ASPARAGIN GLYCIN

- Inverzní mutace

A - A - A - G -  A - G - T - T - A - C - C - T
The red double-headed arrow indicates the inversion of the G-G codon to A-G.

Po mutaci

A - A - A - G - A - G - T - T - A - C - C - T
PHENYLALANIN LEUCIN ASPARAGIN GLYCIN

Modelace pro recesivní gen

A ... zdravý dominantní gen
a ... vadný recesivní gen

**Přítomnost či nepřítomnost
dominantního genu určuje, zda znak
bude či nebude přítomen ve fenotypu**

2 zdraví rodiče

AA + AA

AA AA AA AA

Všichni potomci zdraví

1 přenašeč + 1 zdravý rodič

Aa + AA

AA

AA

aA

aA

Všichni potomci zdraví, ale 50% přenašečů

Oba rodiče přenašeči

Aa + Aa

AA

Aa

aA

aa

25% potomků zdravých

50% zdravých přenašečů, 25% s vadou

1 přenašeč + 1 rodič s vadou

Aa + aa

Aa Aa aa aa

50% zdravých přenašečů, 50% s vadou

Oba rodiče s vadou

aa + aa

aa aa aa aa

Všichni potomci s vadou

Sluchové vady

- **Hereditární = dědičné**

- histologicky
 - normální nález
 - typ Mondiniho
 - typ Scheibeho

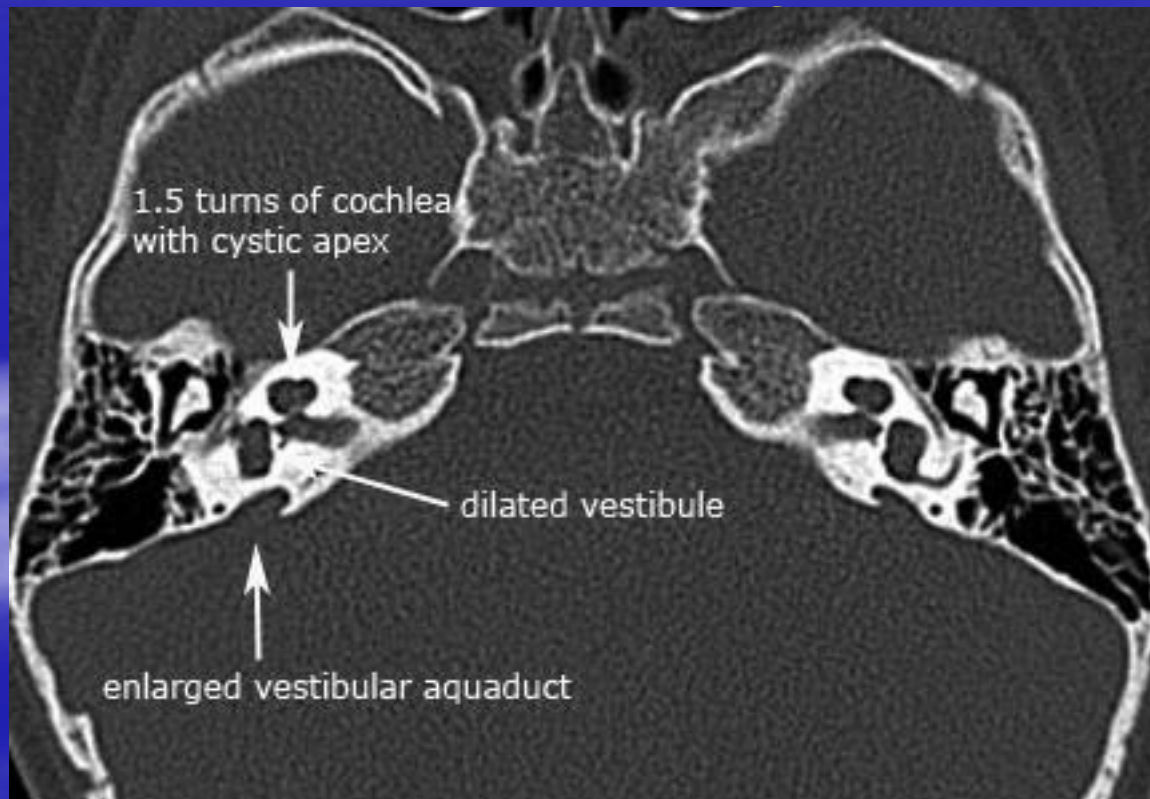
Geneticky podmíněné

- syndromální
- nesyndromální

- **Nehereditární**

Sluchové vady

- **Hereditární = dědičné**
 - histologicky** - normální nález
 - typ Mondiniho



http://uwmsk.org/temporal_bone/congenital.html

Sluchové vady

- **Hereditární = dědičné**

- histologicky
 - normální nález
 - typ Mondiniho
 - typ Scheibeho

Geneticky podmíněné

- syndromální
- nesyndromální

- **Nehereditární**

Negenetické příčiny vady sluchu

- extrémně nízká porodní hmotnost
- pre-, peri- a postnatální infekce
- krvácení do CNS
- novorozenecký ikterus
- traumata
- ototoxické látky
- ...

Genetické příčiny vady sluchu

- monogenní (cca 50%)
- polygenní
- multifaktoriální

Syndromické vady sluchu

- Pendredův sy (75 : 100 000)
- Goldenharův sy (17 : 100 000)
- Charge (8 : 100 000)
- Waardenburgův sy (5 : 100 000)
- Usherův sy (4 : 100 000)
- Treacher-Collins (2 : 100 000)
- Alportův sy (0,5 : 100 000)
- ...

Výskyt sluchové vady u dětí

- cca 50% vrozených sluch.vad má genetickou etiologii
- výskyt cca 1/1000 dětí
- Autosomálně recesivní 75%
- Autosomálně dominantní 20%
- Vazba na X-chromosom 4%
- Mitochondriální 1%

Monogenní sluchová vada

- Skupina genů **DFN** (for **DeaFN**ess)

DFNA = autosomálně dominantní

DFNB = autosomálně recesivní

X DFN = recesivně vázané na X

- Bezpečně identifikováno již více než **100 lokusů**

(první gen nalezen r. 1995)

26 genů (42 lokusů) DFNA

40 genů (74 lokusů) DFNB

3 geny (5 lokusů) X

Smith & van Camp (1999)

- **AR typy nedoslýchavosti**

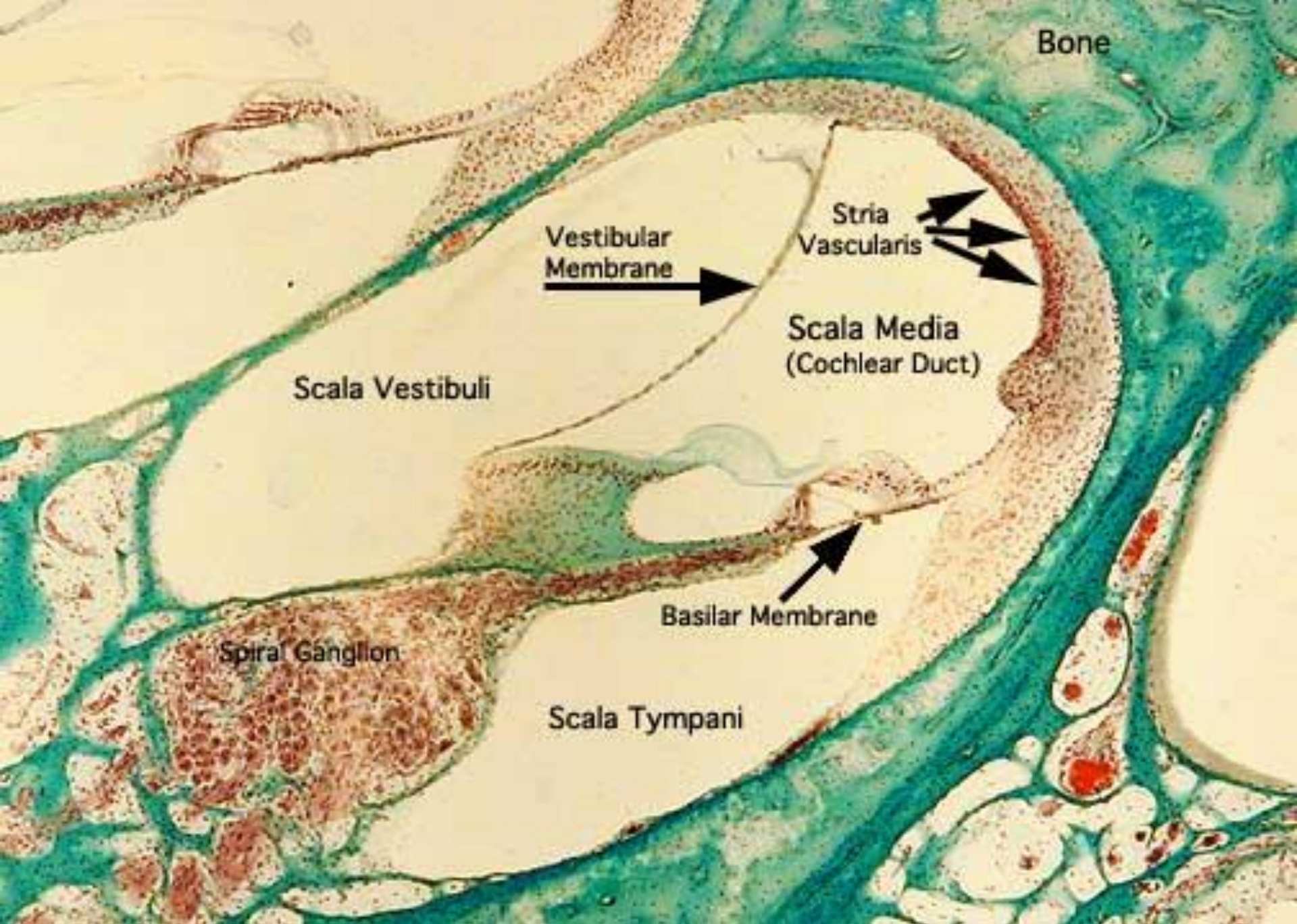
- prelinguální
- těžké

- **AD typy nedoslýchavosti**

- postlinguální
- mírnější
- progresivní



Duphar Pharma, 1983: Bild-Atlas "Innenohr"



Bone

Vestibular Membrane

Stria Vascularis

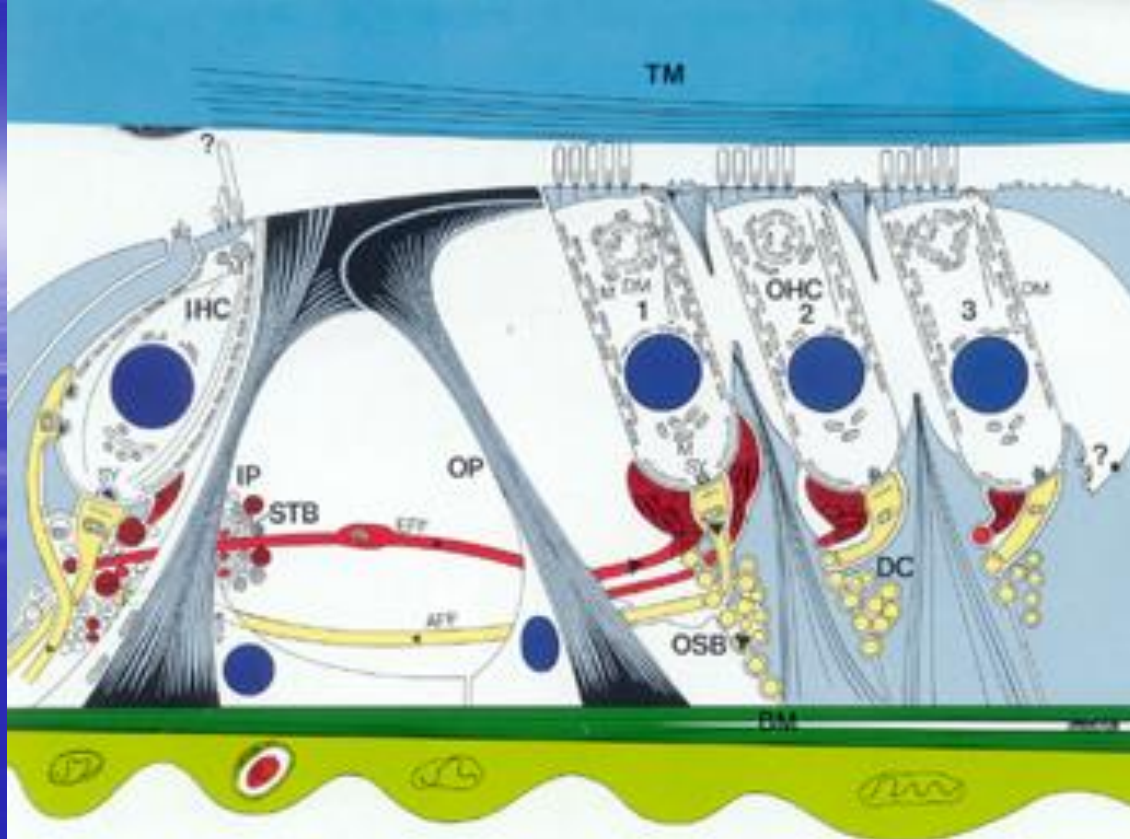
Scala Vestibuli

Scala Media (Cochlear Duct)

Basilar Membrane

Spiral Ganglion

Scala Tympani



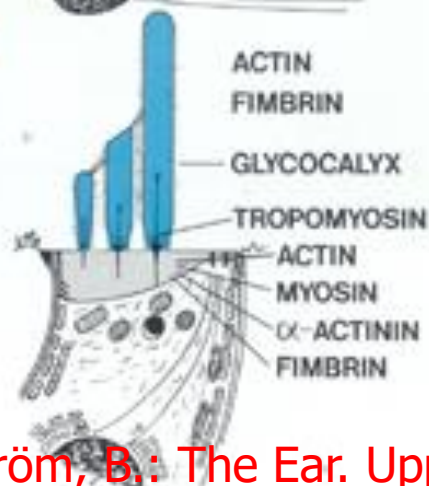
A INHIBITION



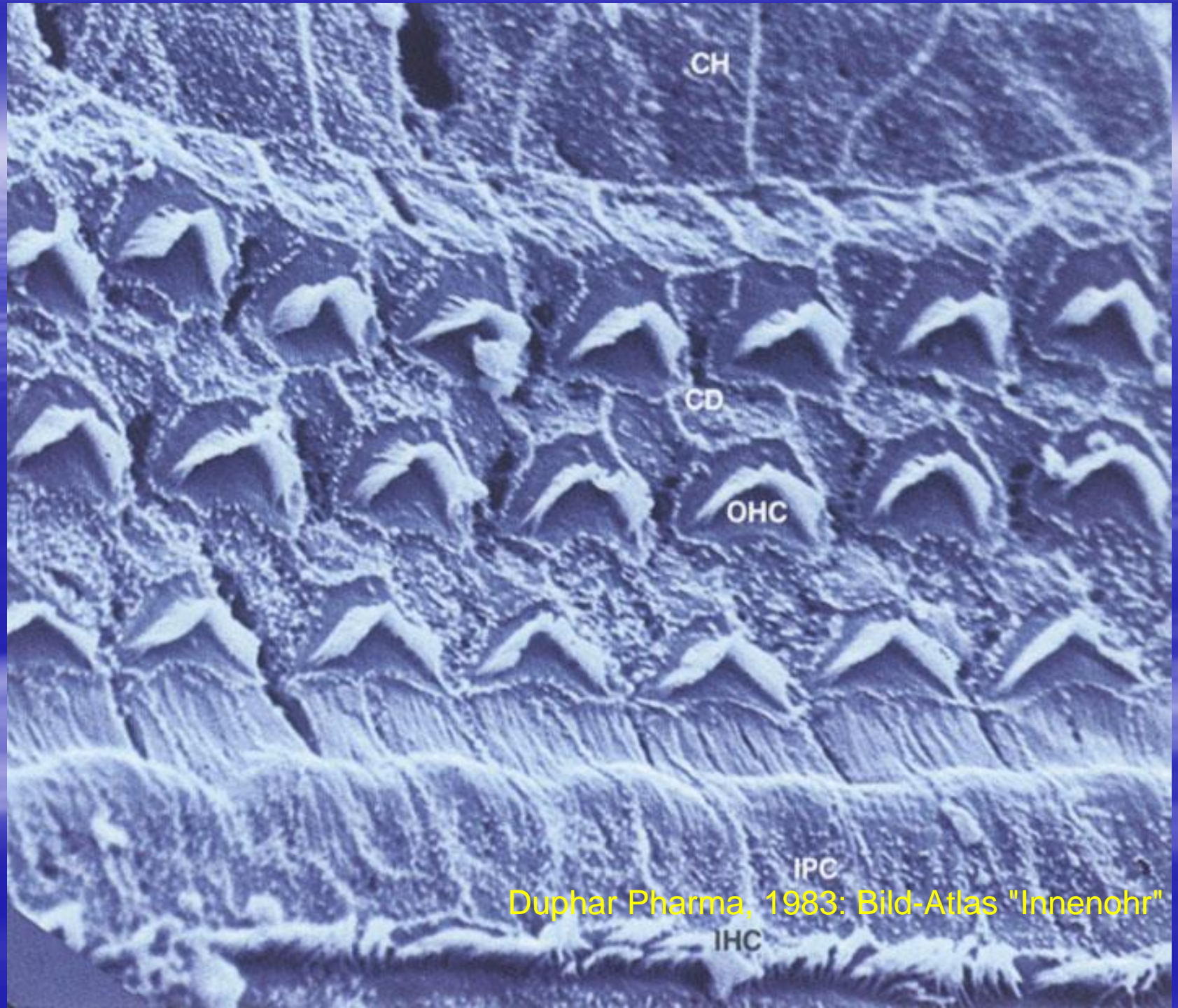
B EXCITATION



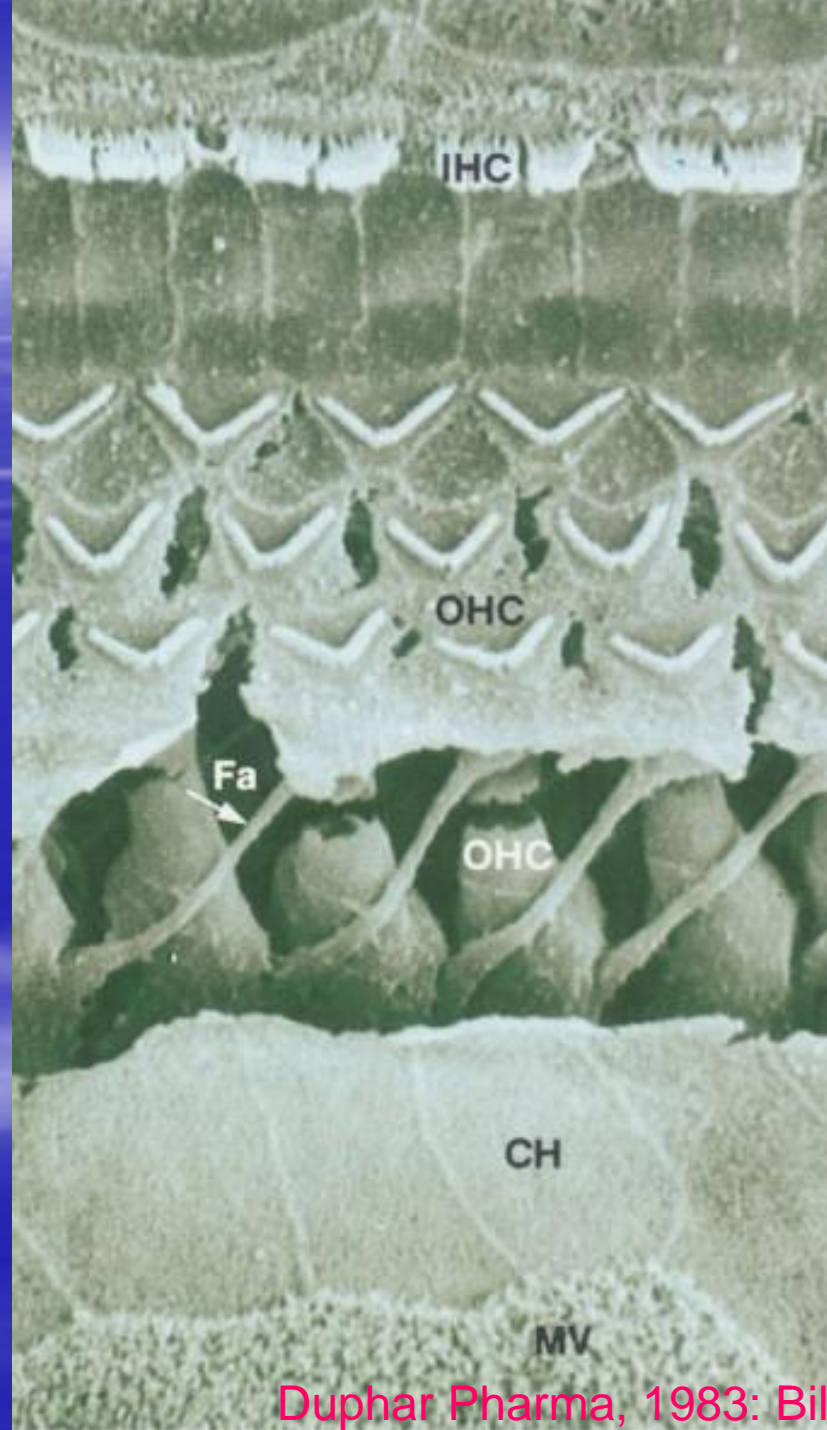
C

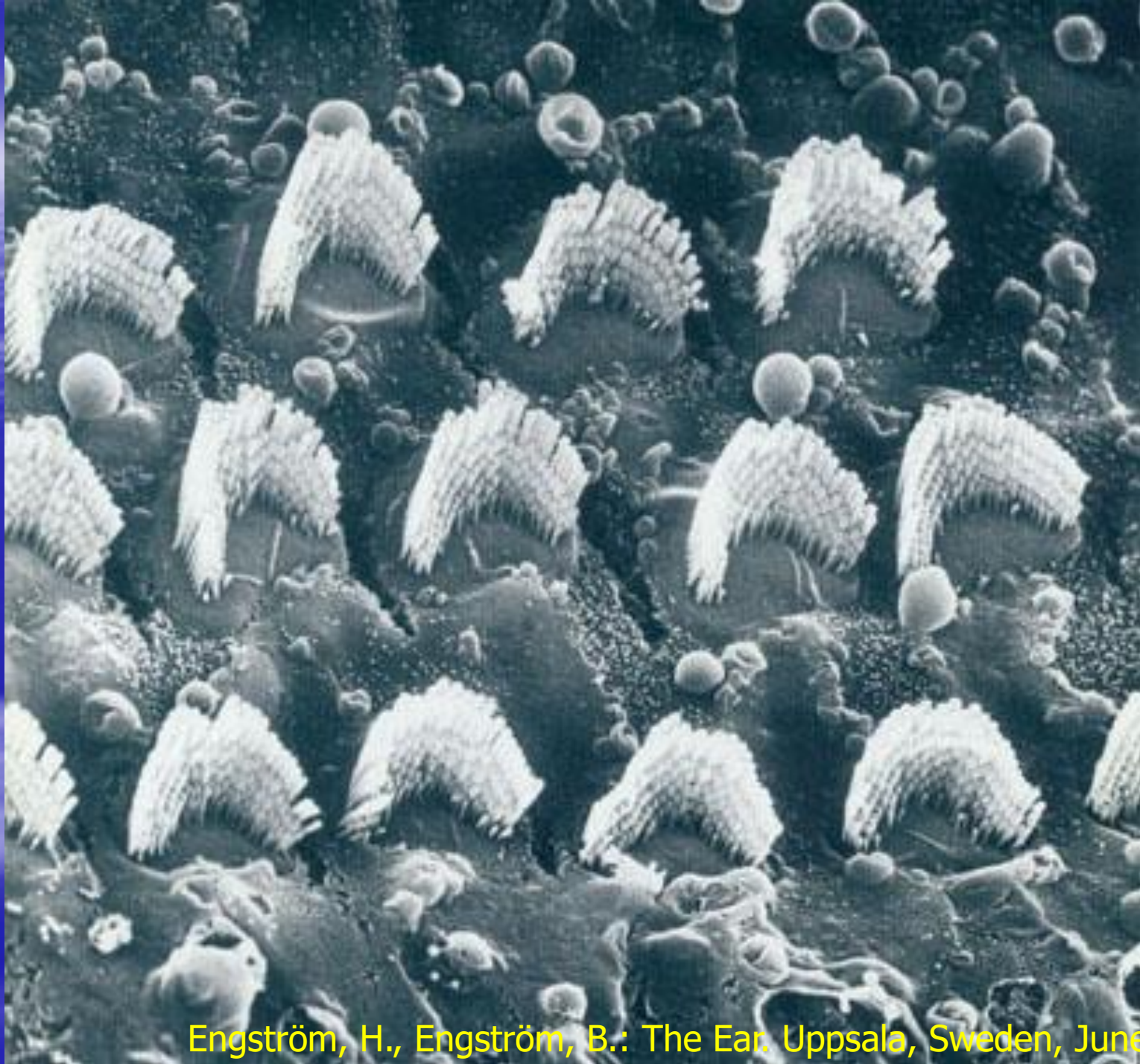


Engström, H., Engström, B.: The Ear. Uppsala, Sweden, June 1988

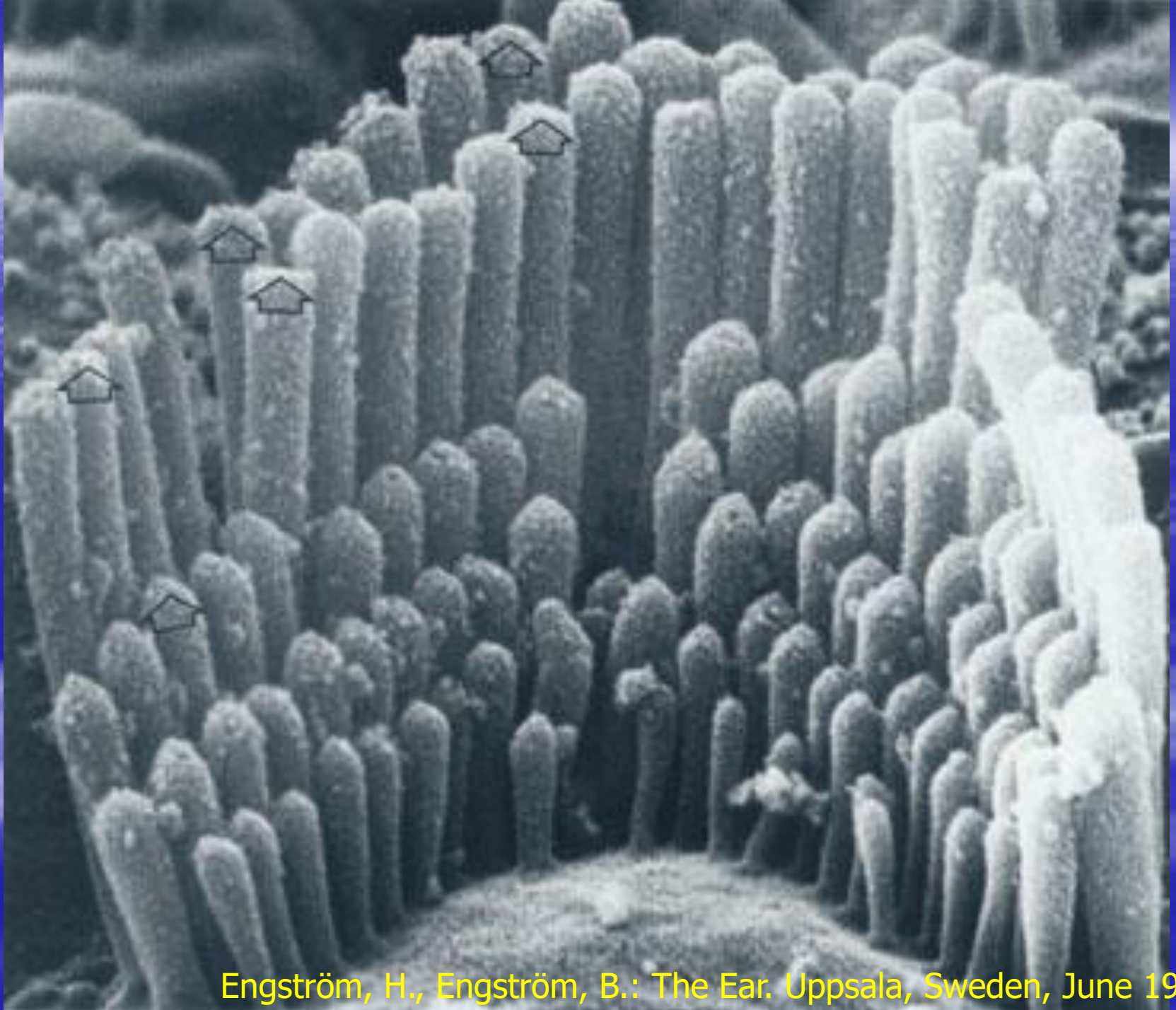


Duphar Pharma, 1983: Bild-Atlas "Innenohr"





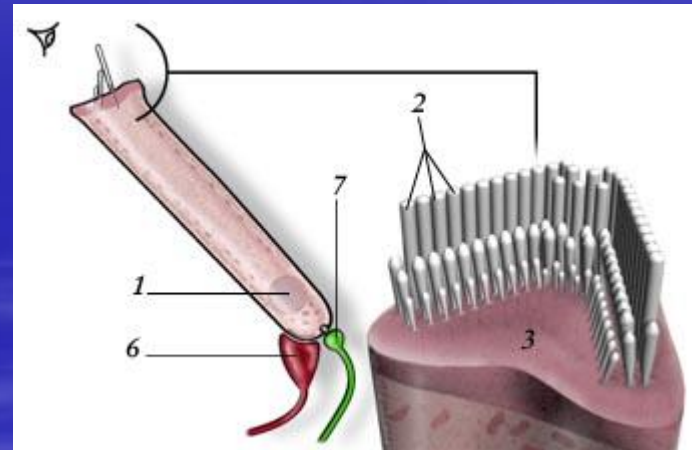
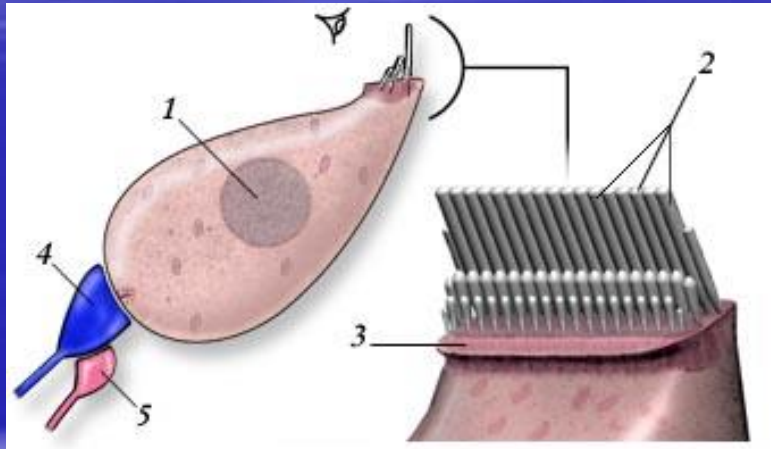
Engström, H., Engström, B.: The Ear. Uppsala, Sweden, June 1988



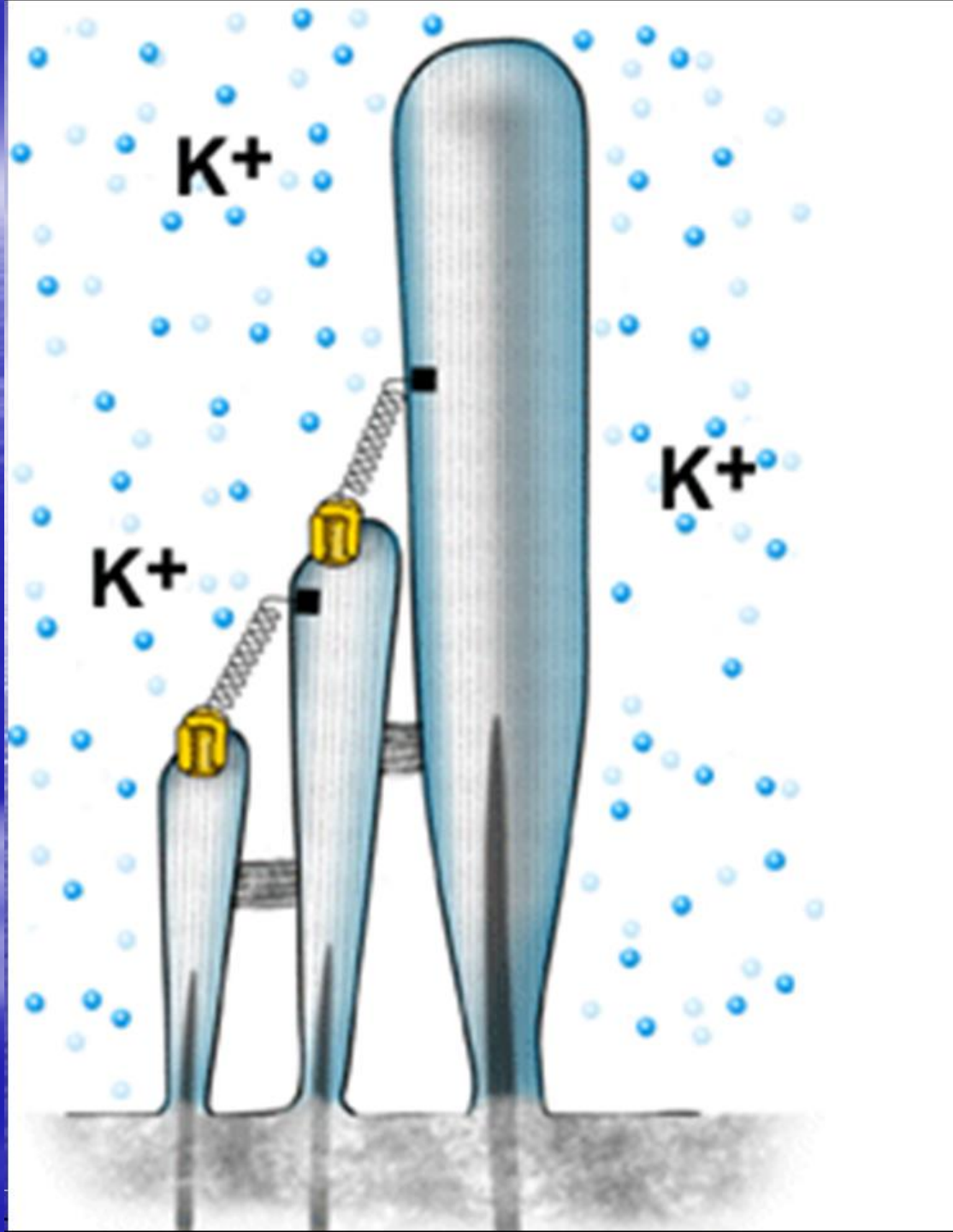
Engström, H., Engström, B.: The Ear. Uppsala, Sweden, June 1988

IHC

OHC

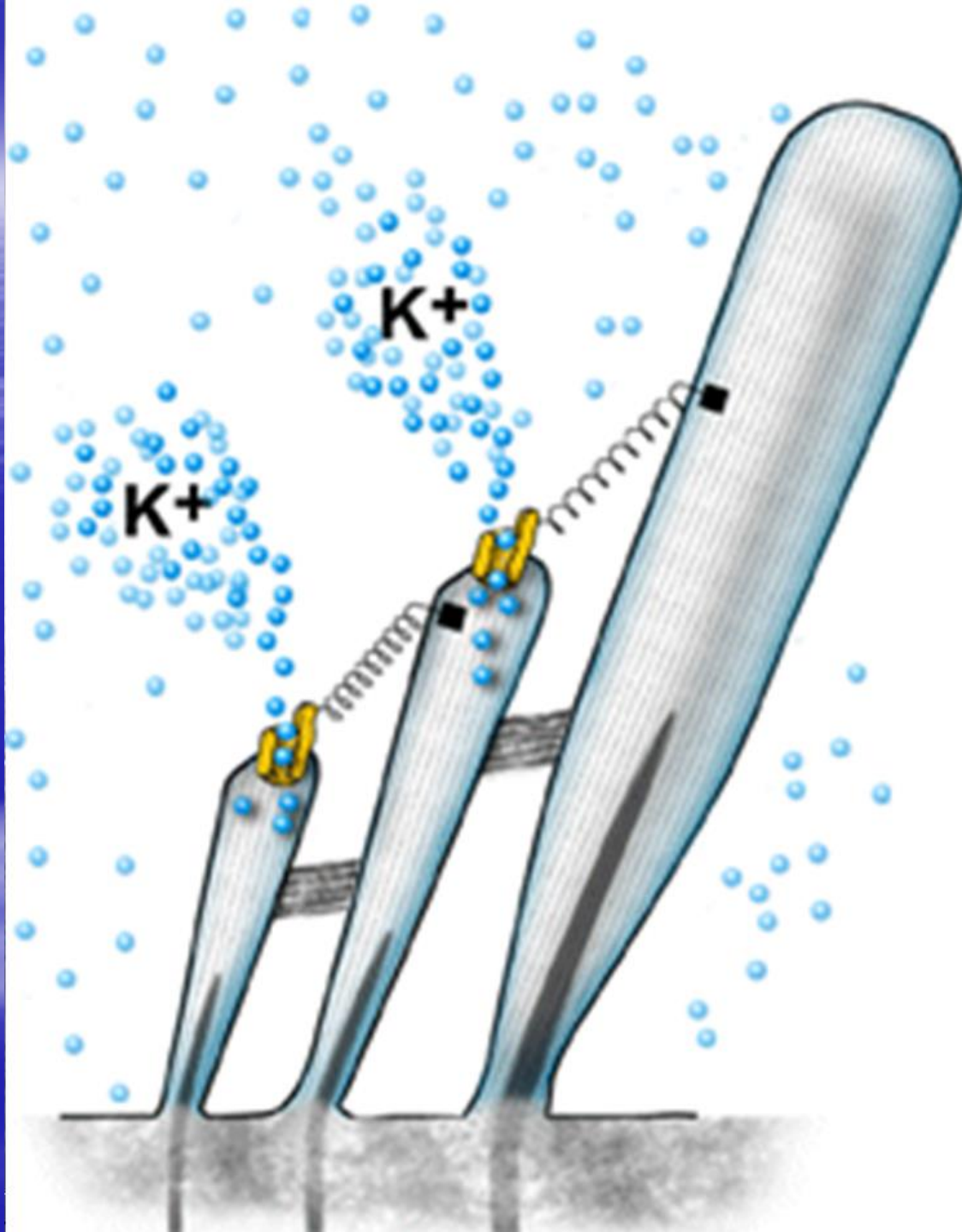


M. Eybalin, M. Lavigne-Rebillard, M. Lenoir, J.L. Puel,
G. Rebillard, J. Ruel, N. Trigueiros-Cunha, J. Wang
INSERM Unit 254 (up to 2002), now INSERM Unit 583



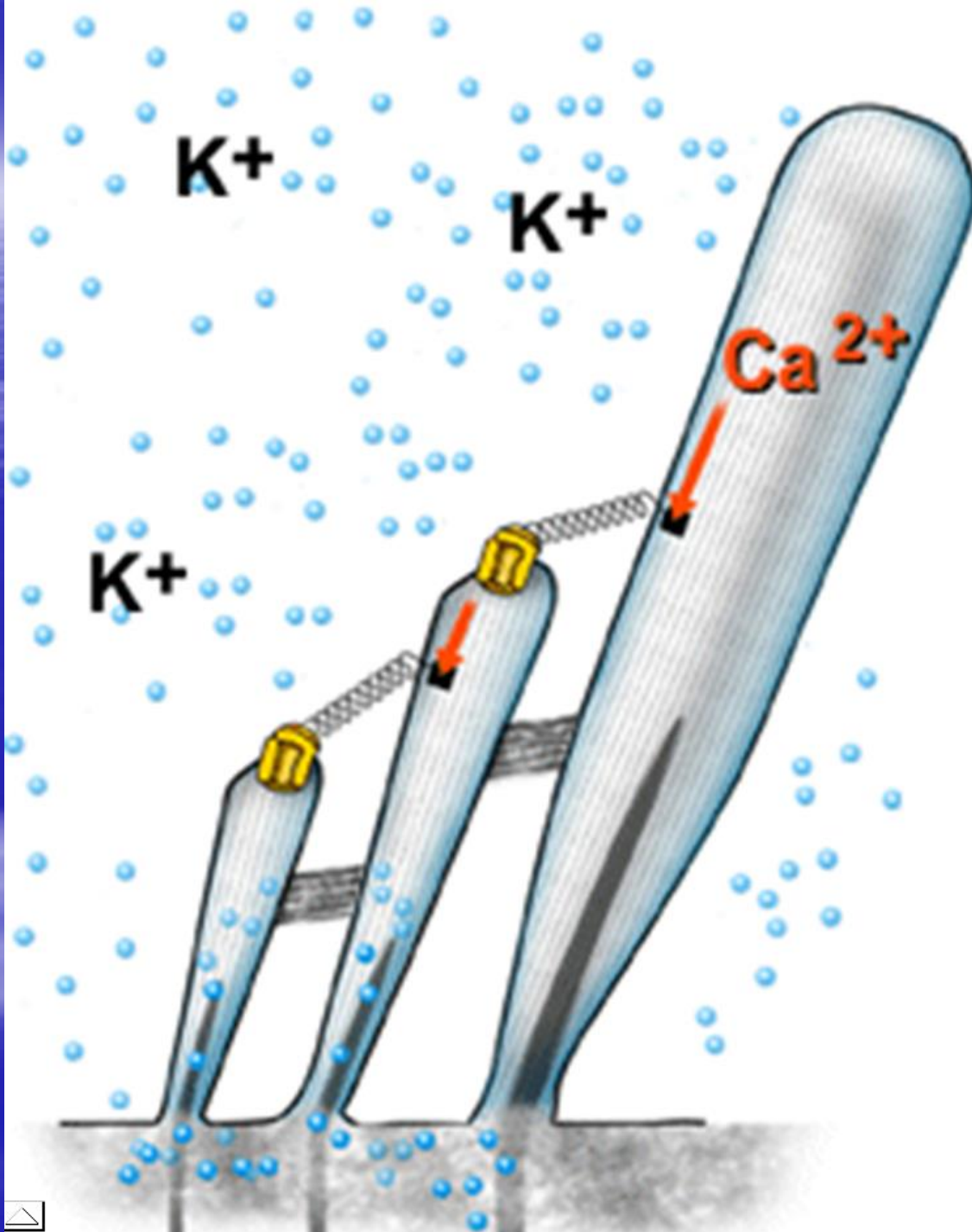
Apical transduction channels

M. Eybalin,
M. Lavigne-Rebillard,
M. Lenoir, J.L. Puel,
G. Rebillard, J. Ruel,
N. Trigueiros-Cunha,
J. Wang:
INSERM Unit 254 (up
to 2002), now INSERM
Unit 583



Apical transduction channels

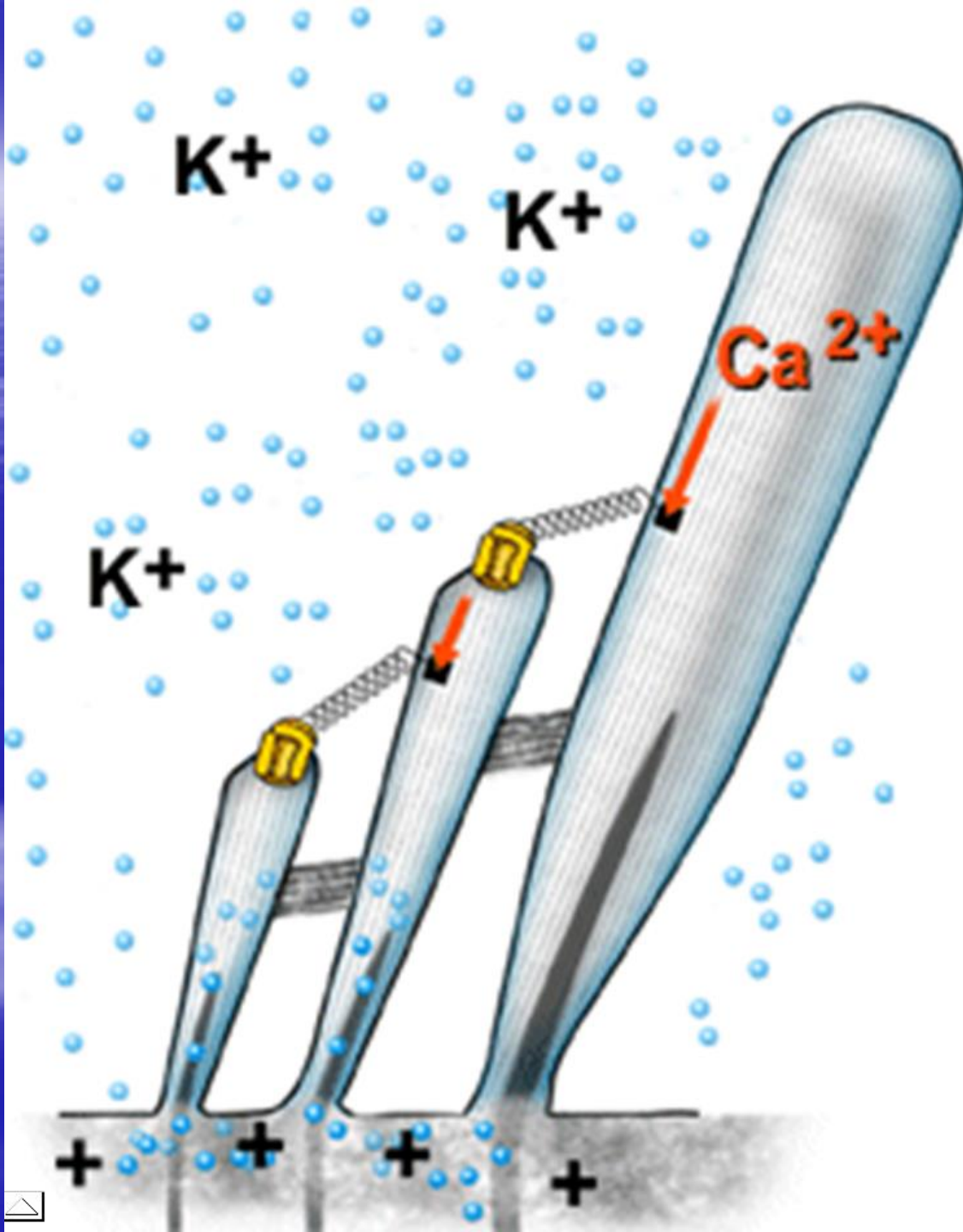
M. Eybalin,
M. Lavigne-Rebillard,
M. Lenoir, J.L. Puel,
G. Rebillard, J. Ruel,
N. Trigueiros-Cunha,
J. Wang:
INSERM Unit 254 (up
to 2002), now INSERM
Unit 583



Apical transduction channels

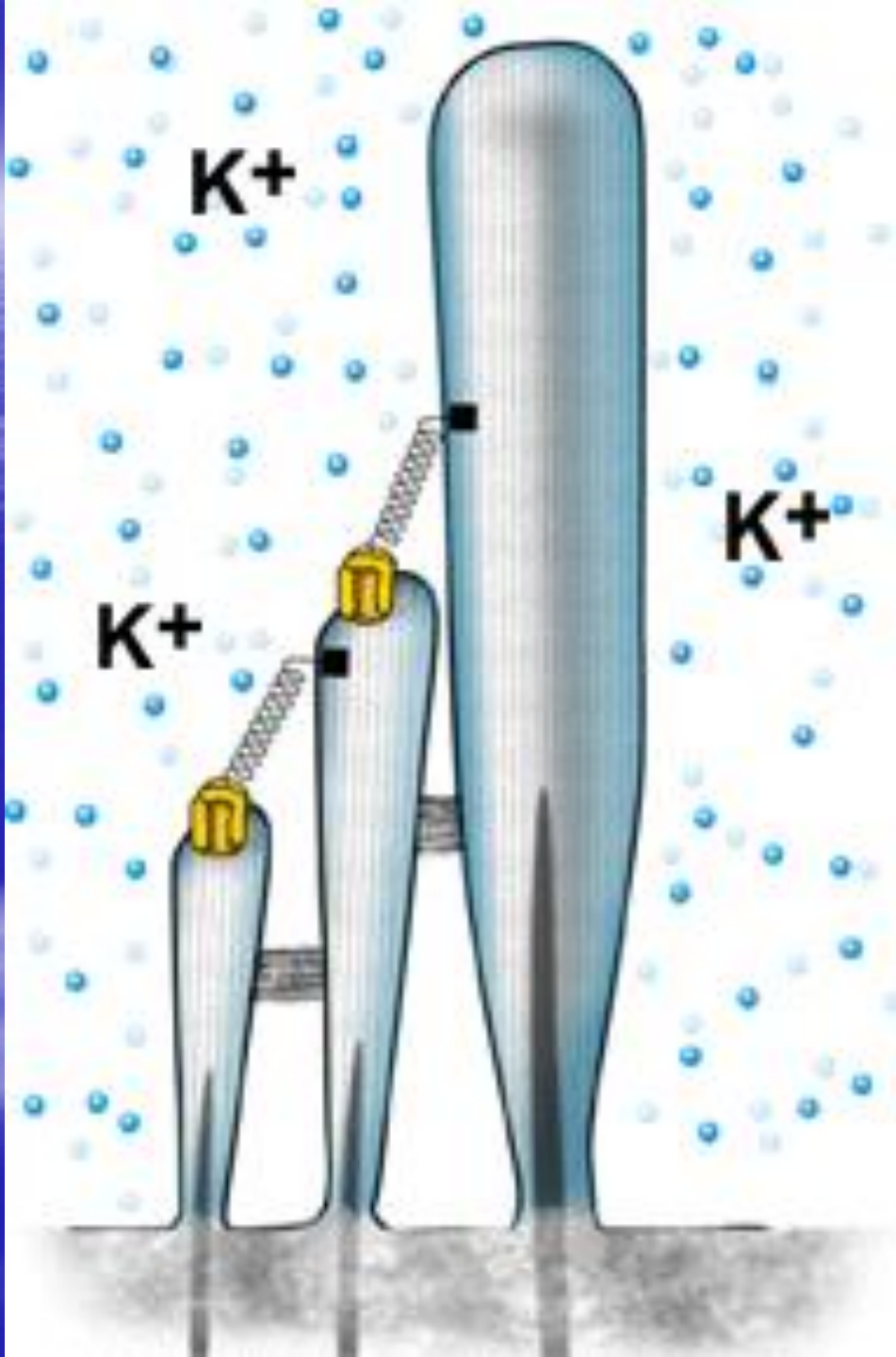
M. Eybalin,
M. Lavigne-Rebillard,
M. Lenoir, J.L. Puel,
G. Rebillard, J. Ruel,
N. Trigueiros-Cunha,
J. Wang:
INSERM Unit 254 (up
to 2002), now INSERM
Unit 583





Apical transduction channels

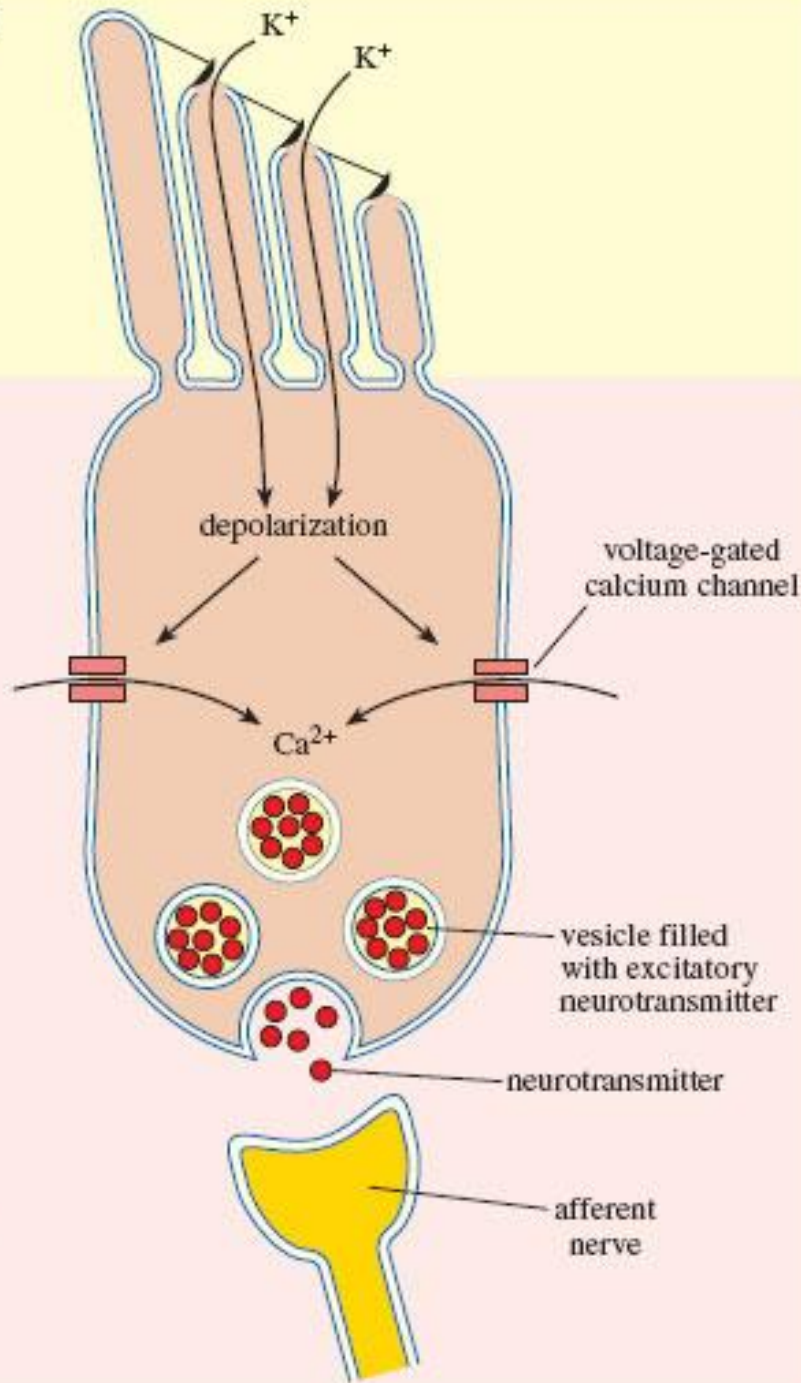
M. Eybalin,
M. Lavigne-Rebillard,
M. Lenoir, J.L. Puel,
G. Rebillard, J. Ruel,
N. Trigueiros-Cunha,
J. Wang:
INSERM Unit 254 (up
to 2002), now INSERM
Unit 583



Apical transduction channels

M. Eybalin,
M. Lavigne-Rebillard,
M. Lenoir, J.L. Puel,
G. Rebillard, J. Ruel,
N. Trigueiros-Cunha,
J. Wang:
INSERM Unit 254 (up
to 2002), now INSERM
Unit 583

ENDOLYMPH



Synaptický přenos z OHC

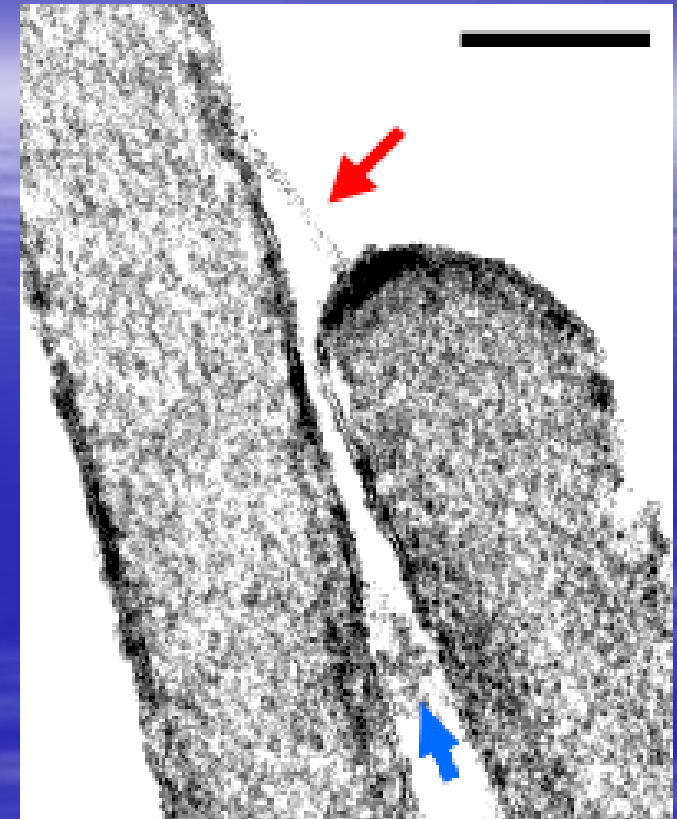
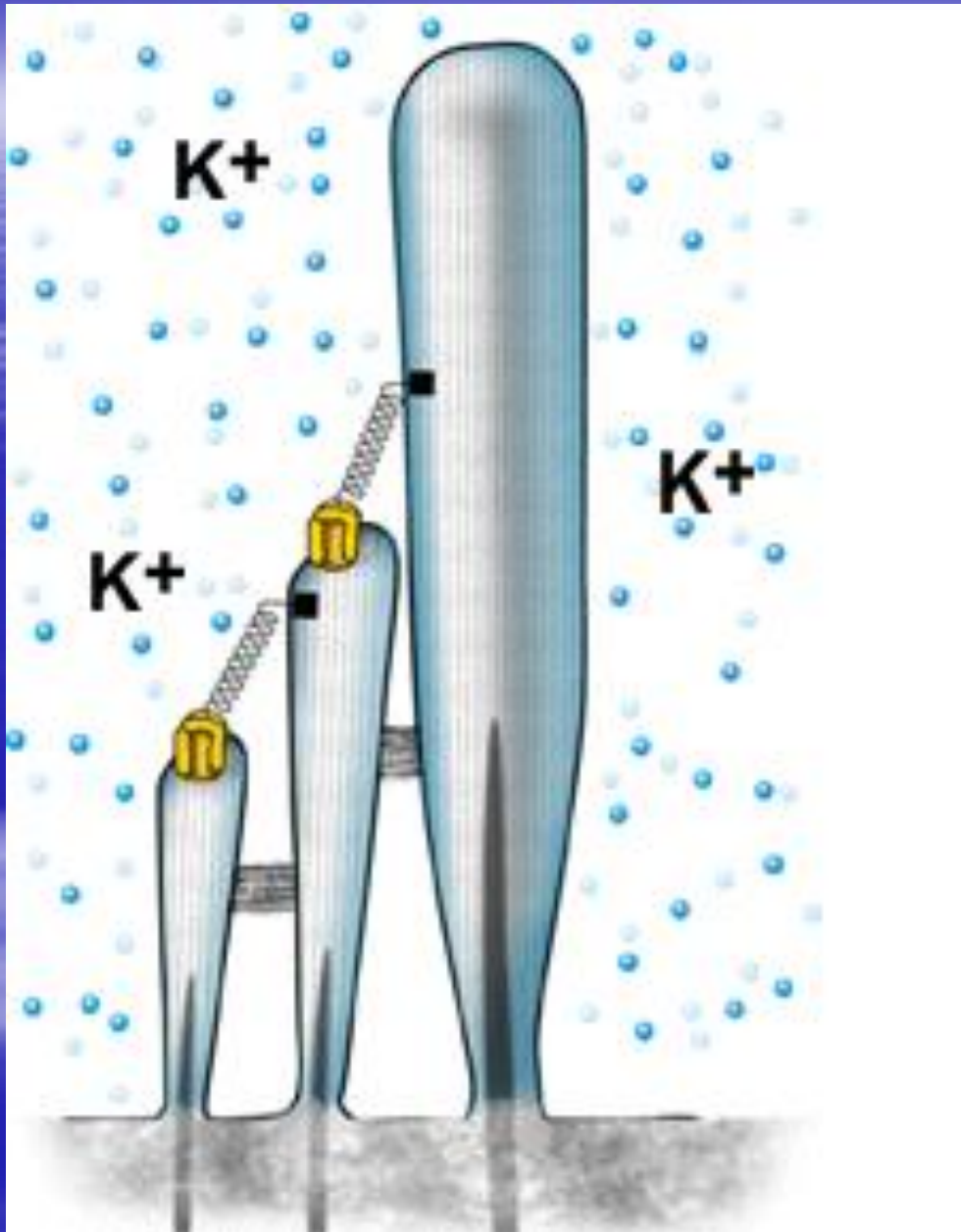
Depolarizace otevírá voltage-gated calcium channels

Vstup kalciových iontů z perilymfy do OHC má 2 efekty:

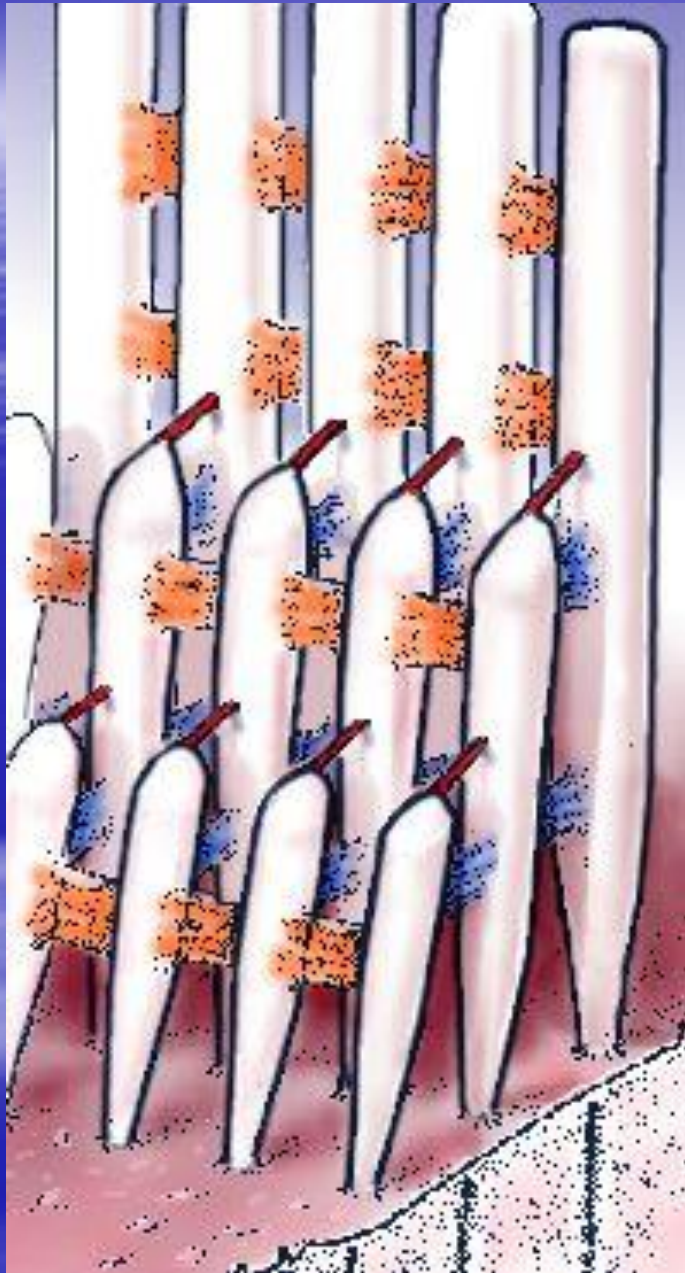
1. Uvolnění neurotransmiteru (glutamát)
AKČNÍ POTENCIÁL

2. Otevření calcium activated potassium channels
K⁺ vystupuje z OHC
REPOLARIZACE

<http://openlearn.open.ac.uk/mod/reso-urce/view.php?id=263162>



M. Eybalin, M. Lavigne-Rebillard, M. Lenoir, J.L. Puel, G. Rebillard, J. Ruel, N. Trigueiros-Cunha, J. Wang
INSERM Unit 254 (up to 2002), now INSERM Unit 583



M. Eybalin, M. Lavigne-Rebillard, M. Lenoir, J.L. Puel, G. Rebillard, J. Ruel, N. Trigueiros-Cunha, J. Wang
INSERM Unit 254 (up to 2002), now
INSERM Unit 583

Iontové kanály

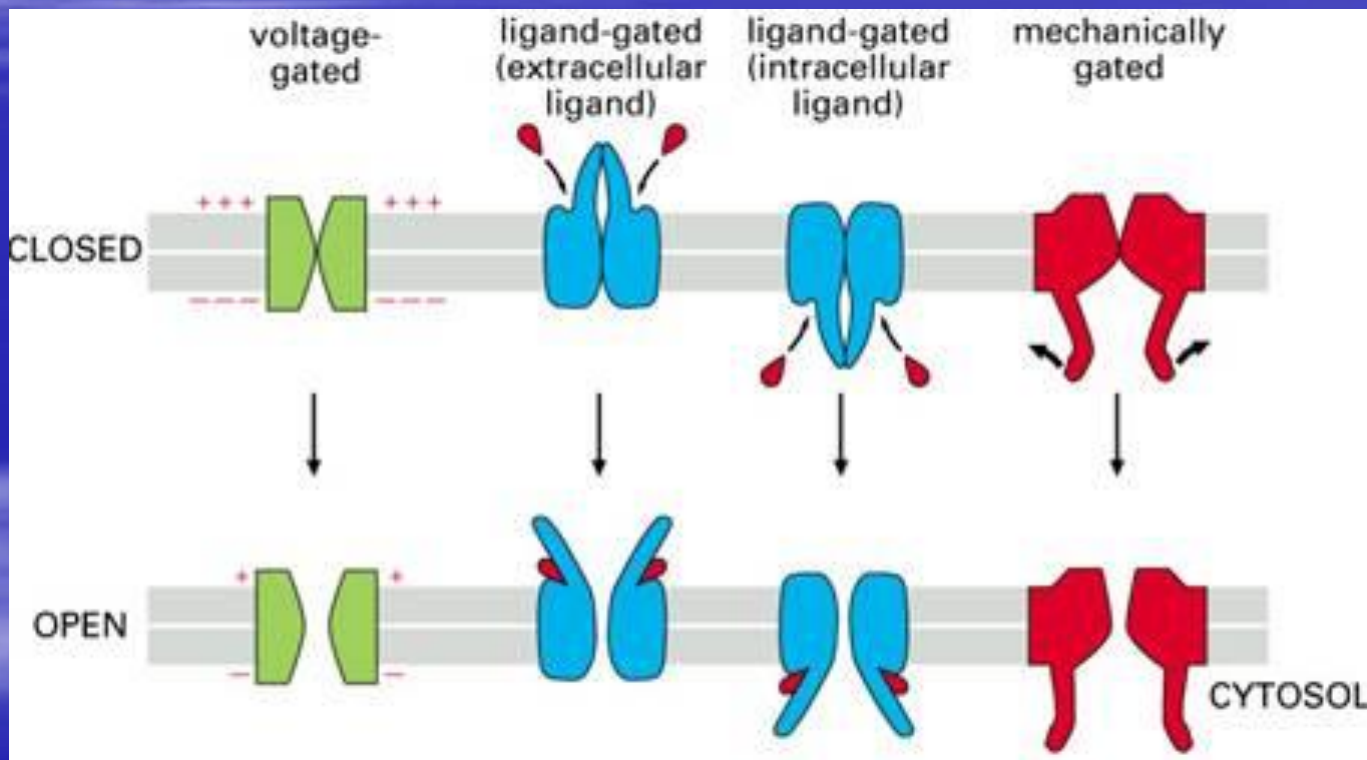


Figure 11-21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Autosomálně dominantní (DFNA) (*příklady*)

Gen	Protein	Lokalizace
DFNA1	Diaphanous	5q31
DFNA2	Connexin 31 a KCNQ4	1p34
DFNA5	ICERE-1	7p15
DFNA8	alfa-tectorin	11q22-24
DFNA9	COCH	14q11-13
DFNA15	POU4F3	5q31

Autosomálně recesivní (DFNB) (*příklady*)

Gen	Protein	Lokalizace
DFNB1	Connexin 26	13q12.11
DFNB2	Myosin 7A	11q13
DFNB3	Myosin 15A	17p11.2
DFNB4	Pendrin	7q31
DFNB9	Otoferlin	2p23.1

DFNB

- **Connexin 26** - transmembránový protein
 - prelinguální, obvykle těžká nedoslýchavost
 - viz dále
- **Myosin 7A a 15A** - motorická molekula
 - prelinguální těžká nedoslýchavost
 - snížená nebo chybějící funkce vestibulárního aparátu
 - alelická identita s Usherovým syndromem typu 1B
- **Pendrin** - transportní protein aniontů
 - prelinguální s těžkým postižením vysokých frekvencí
 - dilatace aquaeductus vestibuli a ductus cochlearis
 - alelická identita s Pendredovým syndromem
- **Otoferlin** - komponenta synapt. vesikulu
 - prelinguální, těžká nedoslýchavost
 - auditory neuropathy

X-vázané recesivní (DFN) (příklady)

Gen	Protein	Lokalizace
DFN1	DDP	Xq22
DFN3	POU3F4	Xq21

Nejčastější nesyndromová geneticky
podmíněná sluchová vada

Connexin 26

Celosvětový výskyt

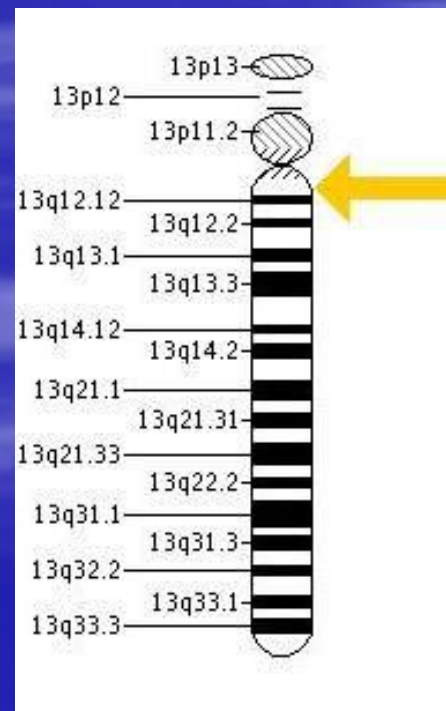
- 50% AR případů vrozené nesyndromové hereditární sluchové vady způsobeno mutací 13q12.11 (DFNB1)
- Gen GJB2 kóduje protein Connexin 26 (Cx26)
- Popsáno 1997
- Stacionární kongenitální percepční sluchové vady ???
- Tíže vady je extrémně variabilní a nemůže být predikována
- Výskyt mutace v genofondu evropské populace 1:30 – 1:60

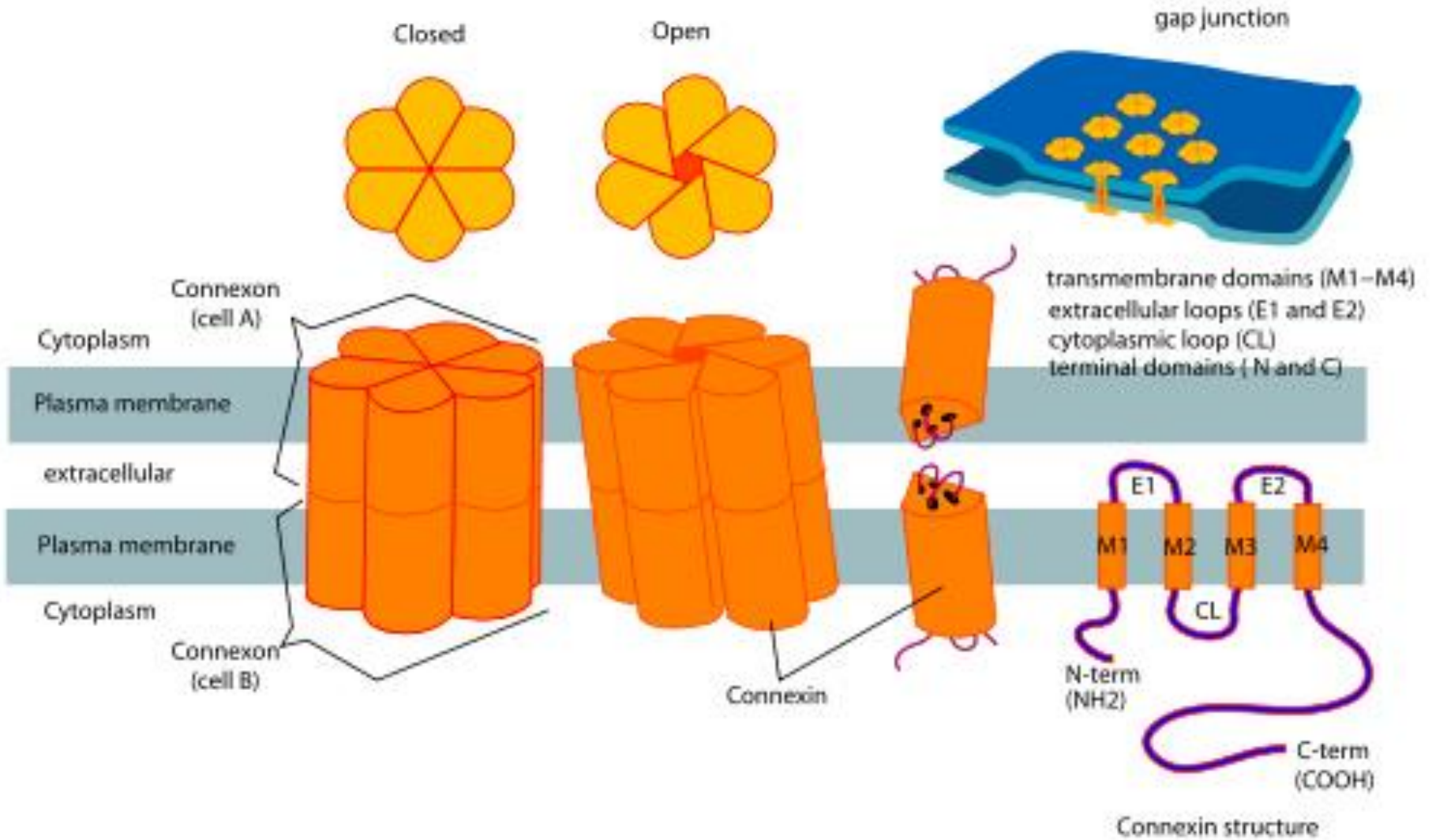
Výskyt v ČR

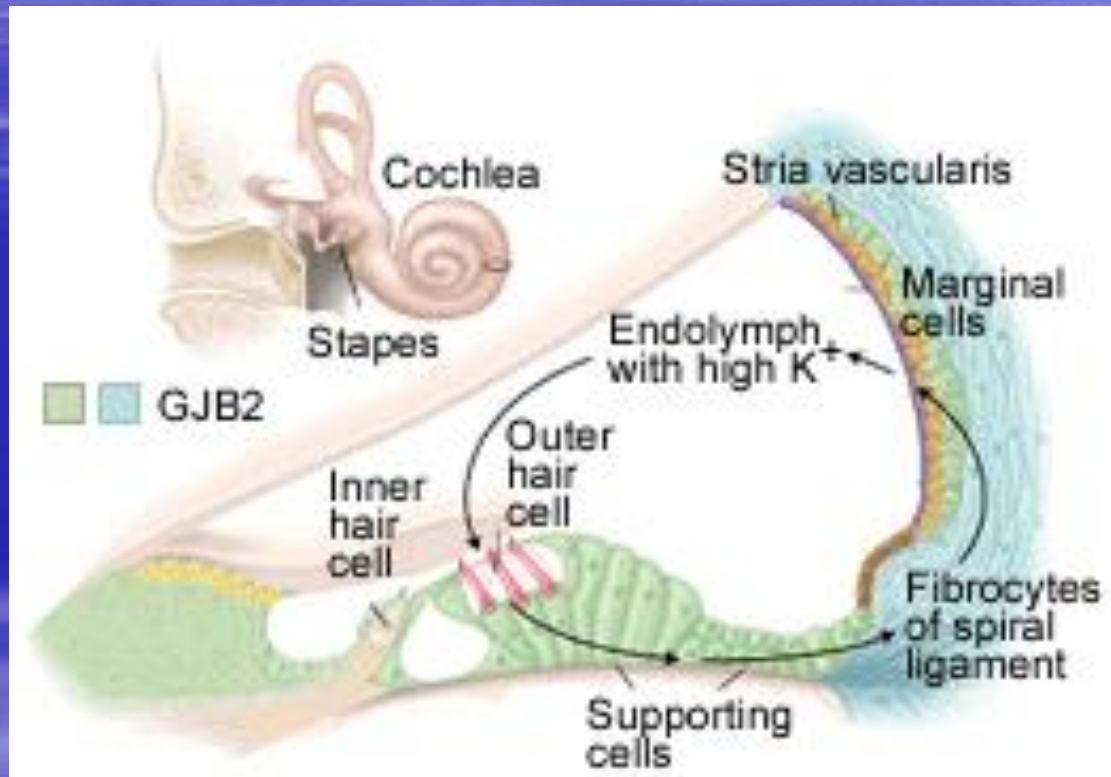
- V ČR bialelická mutace v GJB2 u 43% pacientů s kongenitální percepční sluchovou vadou
 - Euro-kavkazská populace: c.35delG (82,8%)
 - Romská populace: p.Trp24Stop (9,7%)
 - Aškenázové: p.del167T

13q11-12

Od páru bazí 20,761,601 po pár 20,767,113







Cirkulace draslíku v kochle

OHC: apical transduction channel

OHC-perilymfa: basolateral K⁺ channel (KCNQ4)

Perilymfa-fibrocyty lig.spirale: GJB2, GJB3, GJB6

Intermediate bb.-intrastrial space: KCNJ10 – generuje EP

Intrastrial space-marginal bb.: SLC12A2

Marginal bb-endolymfa: KCNQ1/KCNE1

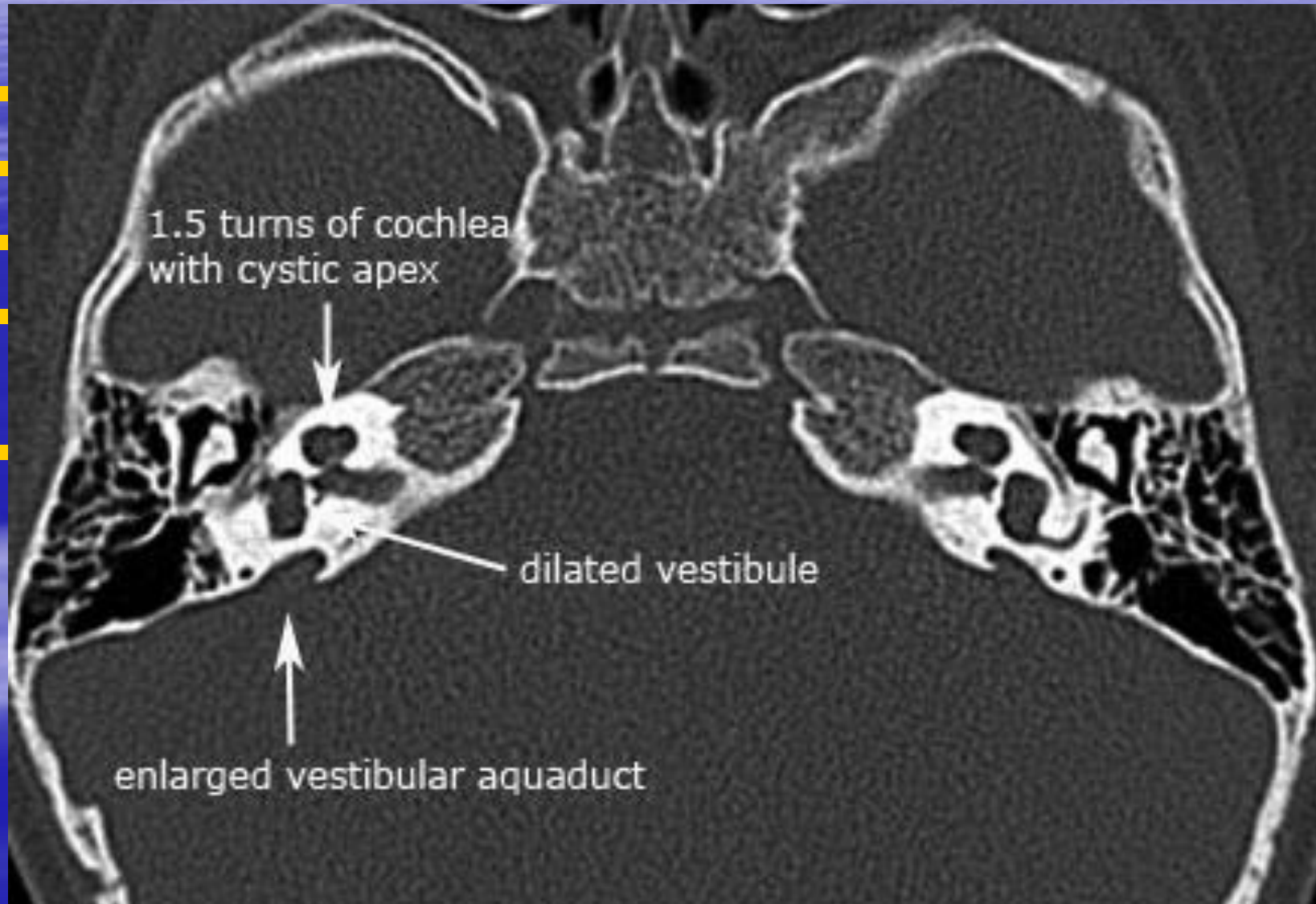
Nejčastější syndromové geneticky podmíněné sluchové vady

- **Pendredův sy (75 : 100 000)**
- **Goldenharův sy (17 : 100 000)**
- **Charge (8 : 100 000)**
- **Waardenburgův sy (5 : 100 000)**
- **Usherův sy (4 : 100 000)**
- **Treacher-Collins (2 : 100 000)**
- **Alportův sy (0,5 : 100 000)**

Pendredův syndrom

- Defektní gen SLC26A4
- Produktem exprese tohoto genu je protein pendrin
- Pendrin = přenašeč aniontů přes buněčnou stěnu
- Vrozená porucha sluchu a později porucha funkce štítné žlázy
- Typickými anomáliemi je rozšíření kanálku vestibulárního akvaduktu (EVA - enlarged vestibular aqueduct) a/nebo chybění posledního závitu hlemýždě, tzv. Mondiniho dysplázie.

Pendredův syndrom



Goldenharův syndrom

- předpokládá se kombinace genetických faktorů a zevních vlivů působících na dítě v děloze
- deformace s narušeným vývojem nosu, očí, čelistí, rtů, měkkého patra a uší typicky na jedné polovině obličeje
- často jsou přítomny rozštěpy patra, poruchy zraku a deformity páteře



Syndrom CHARGE

- **C**oloboma of the eye
- **H**ear defects
- **A**tresia of the choanae
- **R**etardation of the growth/development
- **G**enital/urinal abnormalities
- **E**ar abnormalities

Syndrom CHARGE

- Coloboma of the eye
- Heart
- Atresia
- Retardation
- Genit
- Ear

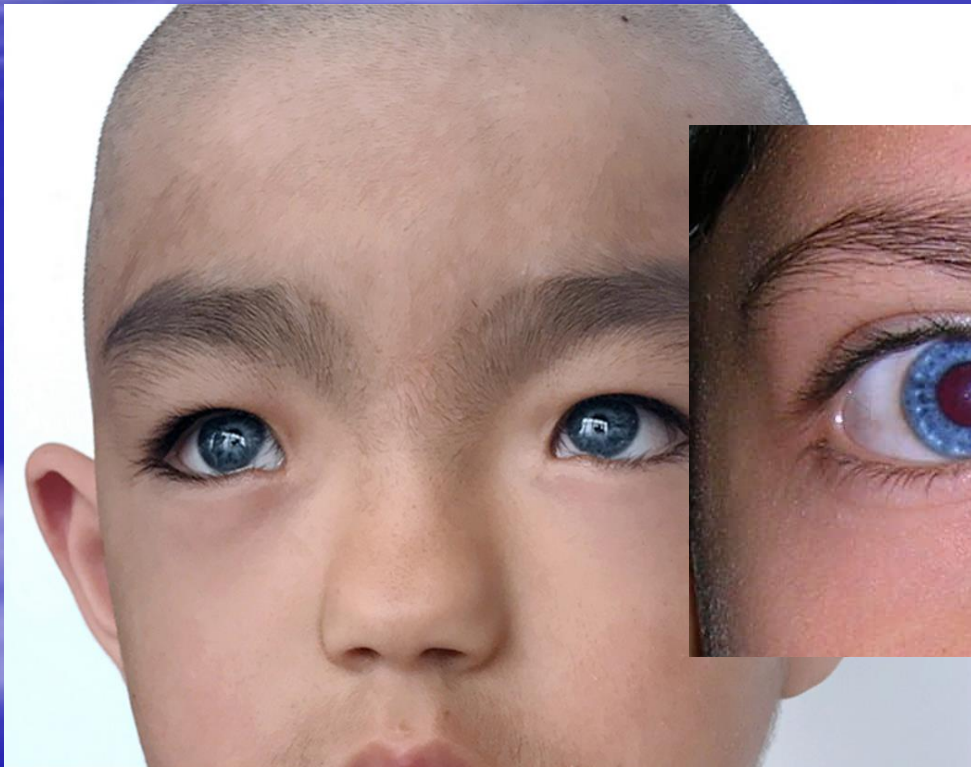


Waardenburgův syndrom

- Typ I – IV
- porucha sluchu
- deformace obličeje
- narušená pigmentace kůže, očí a vlasů

Waardenburgův syndrom

- Typ I – IV



<https://www.medweiser.com/healthfeed/heterochromia-iridis/>

https://en.wikipedia.org/wiki/Waardenburg_syndrome

Usherův syndrom

- I – IV
- I-III autosomálně recesivní
IV vazba na X chromozom
- Percepční nedoslýchavost + retinitis pigmentosa



Treacher Collins syndrom

- genová mutace v TCOF1 genu na chromozomu 5q32-q33.1
- zešíkmené oči
- zapadlá brada
- orofaciální rozštěp dle stupně postižení (rozštěp patra, čelisti, rtu nebo kombinace), čelistní anomálie, mikrocie
- Porucha sluchu

Treacher Collins syndrom

- genová mutace v TCO
- zešíklé zapa
- orofaciální patra anom
- Poru



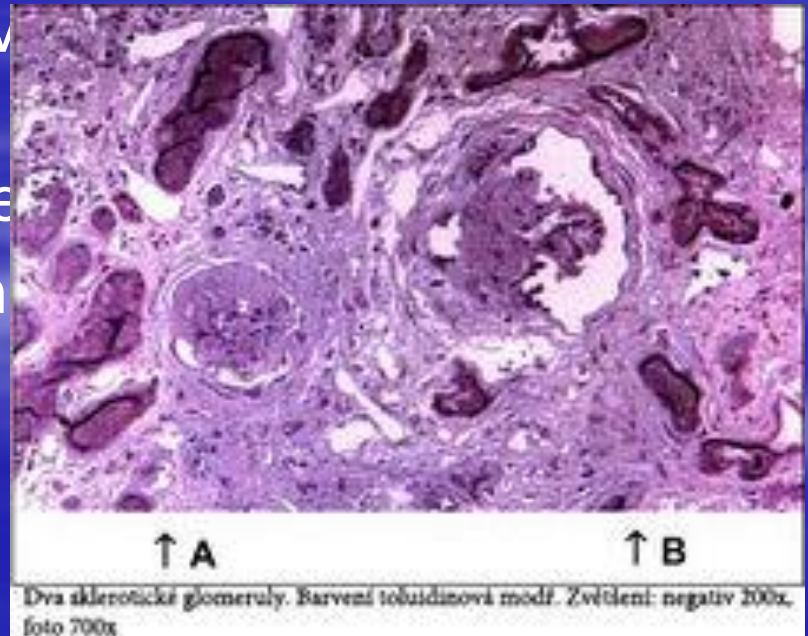
zštěp

Alportův syndrom

- Typicky mutace genu COL4A5 na X chromozomu
- Výsledkem je defektní kolagen
- Dědičnost může být X-vázaná, autosomálně recesivní i autosomálně dominantní
- Progresivní porucha funkce ledvin – mikrohematurie, proteinurie, hypertenze, renální insuficience
- Progresivní porucha sluchu – percepční nedoslýchavost
- Porucha zraku – přední lentikonus, perimakulární hyperpigmentace

Alportův syndrom

- Typicky mutace genu COL4A5 na X chromozomu
- Výsledkem je defektní kolagen
- Dědičnost může být X-vázaná, autosomálně recesivní i autosomálně dominantní
- Progresivní porucha funkce ledvin – proteinurie, hypertenze, renální selhání
- Progresivní porucha sluchu – postdeafita
- Porucha zraku – přední lentikonie, hyperpigmentace



LEOPARD syndrom

- **L**entigines
 - **E**lectrocardiographic conduction defects
 - **O**cular hypertelorism
 - **P**ulmonary stenosis
 - **A**bnormalities of the genitalia
 - **R**etarded
 - **D**eafness
-
- Autosomálně dominantní, více typů postižení, více genů

LEOPARD syndrom

- **L**entigin
- **E**lectro
- **O**cular h
- **P**ulmon
- **A**bnorm
- **R**etarde
- **D**eafnes



Klinické úvahy

- Genetické x negenetické
- Syndromální x nesyndromální
- Prognóza (Pendredův sy, Alportův sy, Usherův sy ...)
- Genetické riziko přenosu na potomstvo
- Terapeutické možnosti
(defekt CX26 vhodný pro CI, otoferlin problematický)
- Vysvětlení příčiny postižení

Možnosti genetického vyšetření

- Viz přednáška paní prim.Gaillyová

Význam informace pro indikaci kochleární implantace u malých dětí ???

Genetické riziko hluchoty při neznámé etiologii

Postižený příbuzný	Riziko
Jediné dítě	1:10
Jedno dítě příbuzných rodičů	1:4
Dvě děti nepříbuzných rodičů	1:4
Jeden rodič + jedno dítě	1:2
Jeden rodič	1:20
Prarodiče ev. příbuzní	1:100
Příbuzní	víc než 1:100

Literatura

- Kelsell, D.P. et al.: Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387, 1997, 80-83
- Kopp, P. et al.: Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol. Metab.* 19, 2008, 260-268
- Lalani, S.R. et al.: SEMA3E mutation in a patient with CHARGE syndrome. *J. Med. Genet.* 41, 2004, 94
- Pourová, R.: Molekulárně genetická vyšetření u českých pacientů a rodin s vrozenou ztrátou sluchu a bez mutací v GJB2 genu. *Disertační práce*, 2014, 135s
- Seeman, P. et al.: Spectrum and frequencies of mutations in the GJB2 (Cx26) gene among 156 Czech patients with pre-lingua deafness. *Clin. Genet.* 66, 2004, 152-157
- Smith, R.J. et al.: Non-syndromic hearing impairment: linkage and cloning. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 49:1999, 159-163
- Zelante, L. et al.: Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum. Mol. Genet.* 6, 1997, 1605-1609

Webové zdroje

- <http://www.dschi.univ.trieste.it>
- <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>
- <http://library.thinkquest.org/C006188/basics/pictures>
- <http://library.thinkquest.org/C004535/media>
- http://en.wikibooks.org/wiki/Human_Physiology/Genetics_and_inheritance
- <http://blog-di-j.blogspot.com/2007/09/effect-of-sequence-level-mutations-on.html>
- <http://academic.brooklyn.cuny.edu>
- <http://www.molecularstation.com/molecular-biology-images/500-member-galleries/65-gene>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Gene>
- <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations>
- http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Connexon_and_connexin_structure_cs.svg

**Děkuji za pozornost
a otevírám diskusi**