

Genealogie

Zásady sestavení rodokmenu

- Značky, čáry
- Číslování generací a osob v jedné generaci
- Proband
- Legenda
- Význam
 - základní orientace v rodině
 - určení typu dědičnosti znaku
 - určení rizika postižení příbuzných probanda

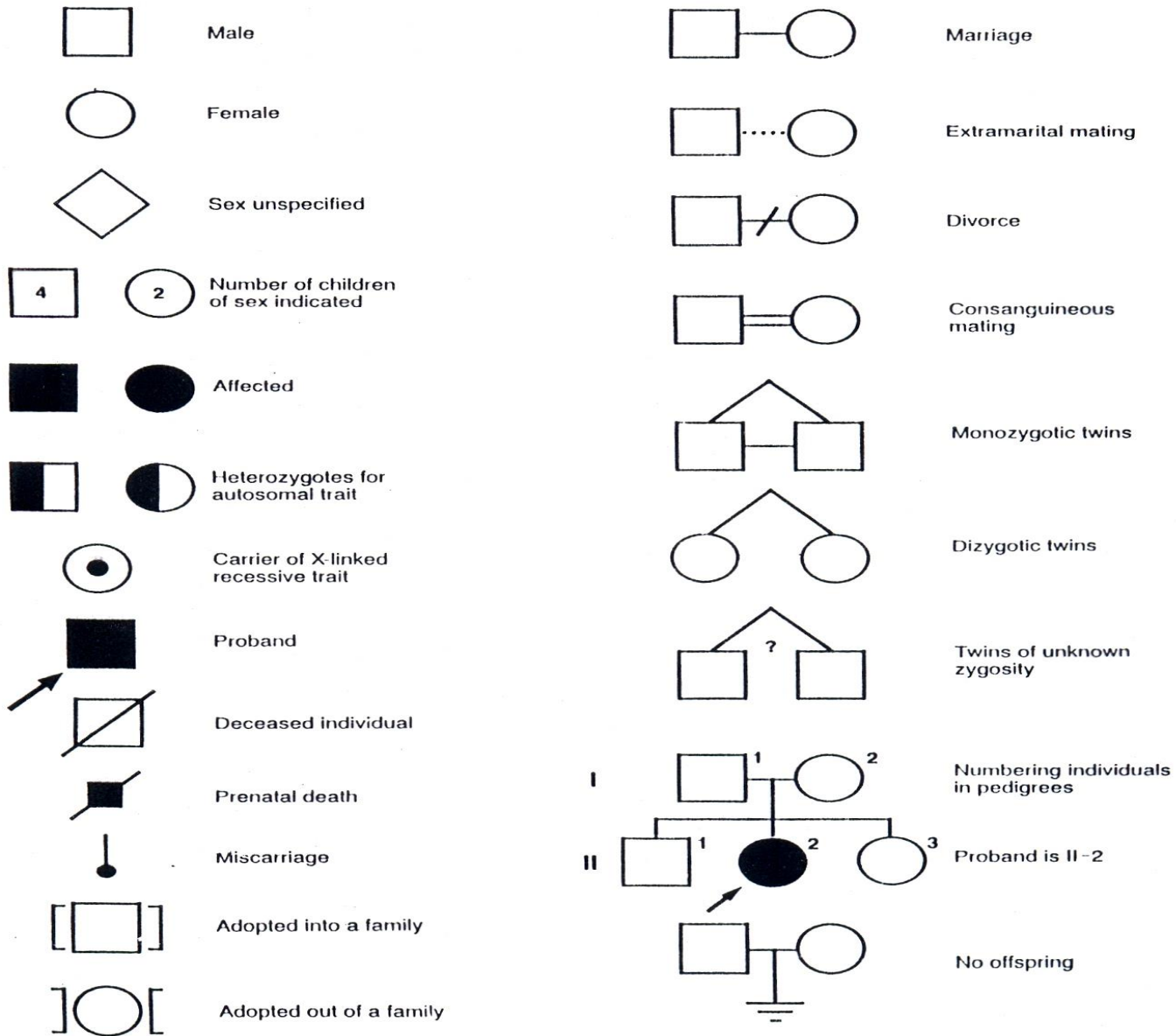


Figure 4-1. Symbols commonly used in pedigree charts.

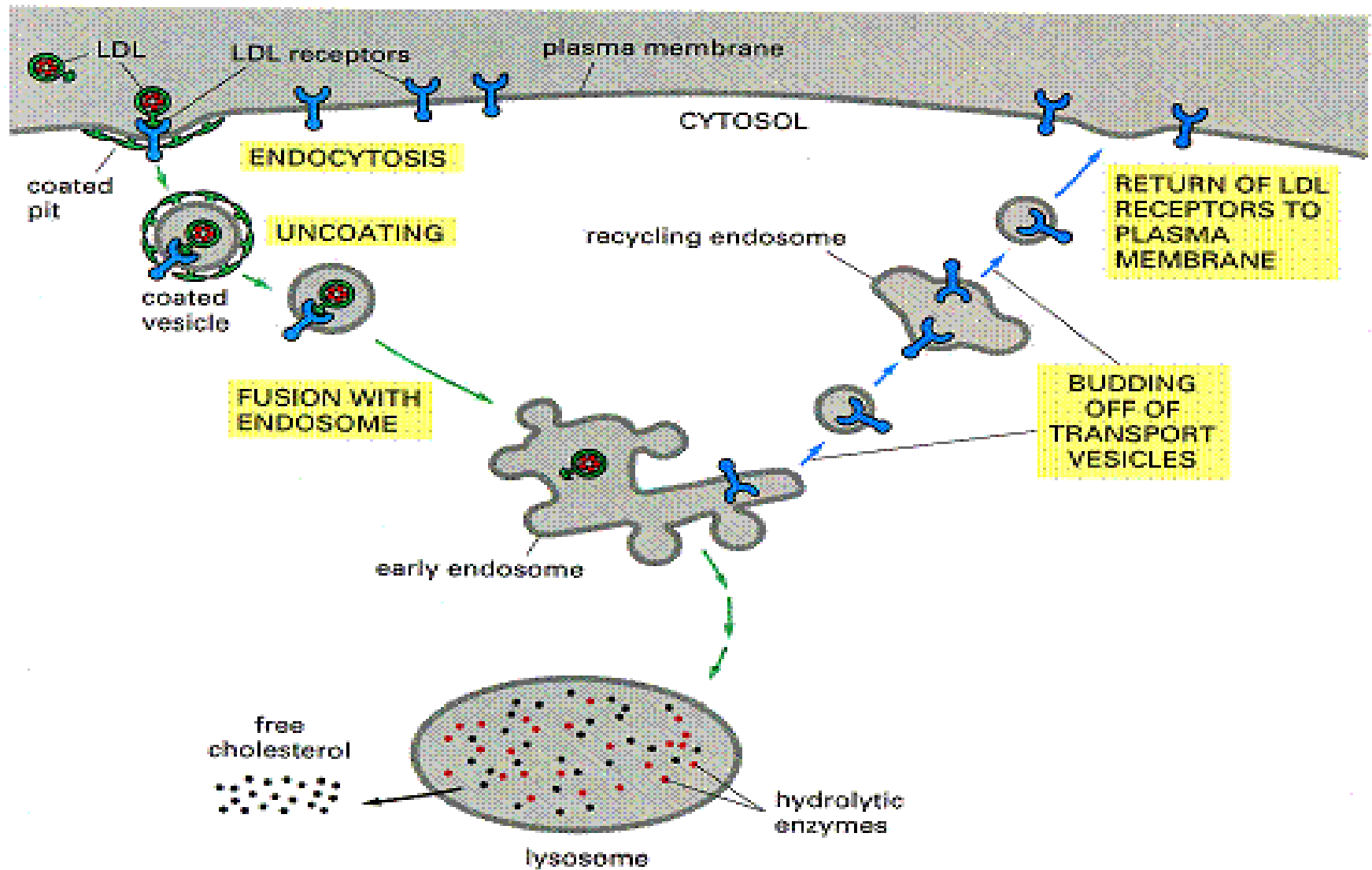
Typy dědičnosti – monogenně podmíněné znaky

- Geny s velkým účinkem – major geny
- **AD, AR, GR, (XR), GD, (XD)**
- Projevy:
 - v novorozeneckém a dětském období
 - pozdní nástup
- Typ dědičnosti určen na základě segregace a přenosu znaků v rodinách (soubor rodin)

AD - familiární hypercholesterolemie - FH

- Cholesterol je přenášen prostřednictvím LDL
(low density lipoprotein)
- Komplex cholesterol – LDL se váže na receptory uložené na povrchu buňky →
endosomální invaginace → endosomy →
lysosomy → volný cholesterol a recyklace
receptoru na povrch buňky.
- LDL receptor syntetizován v endoplazmatickém
retikulu → Golgiho komplex → povrch
buňky

Recyklace LDL receptoru



Pacienti s FH

- Redukce počtu receptorů LDL
(důsledek mutace genu pro LDL receptor)
- Zvýšení hladiny cholesterolu v plasmě
- Aterosklerosa
- Infarkt myokardu
- Heterozygoti 1:500 – hladina cholesterolu 2x vyšší než norma → IM před 50.rokem
- Homozygoti – hladina cholesterolu 3-4x vyšší → IM před 20.rokem

Zvýšená hladina cholesterolu



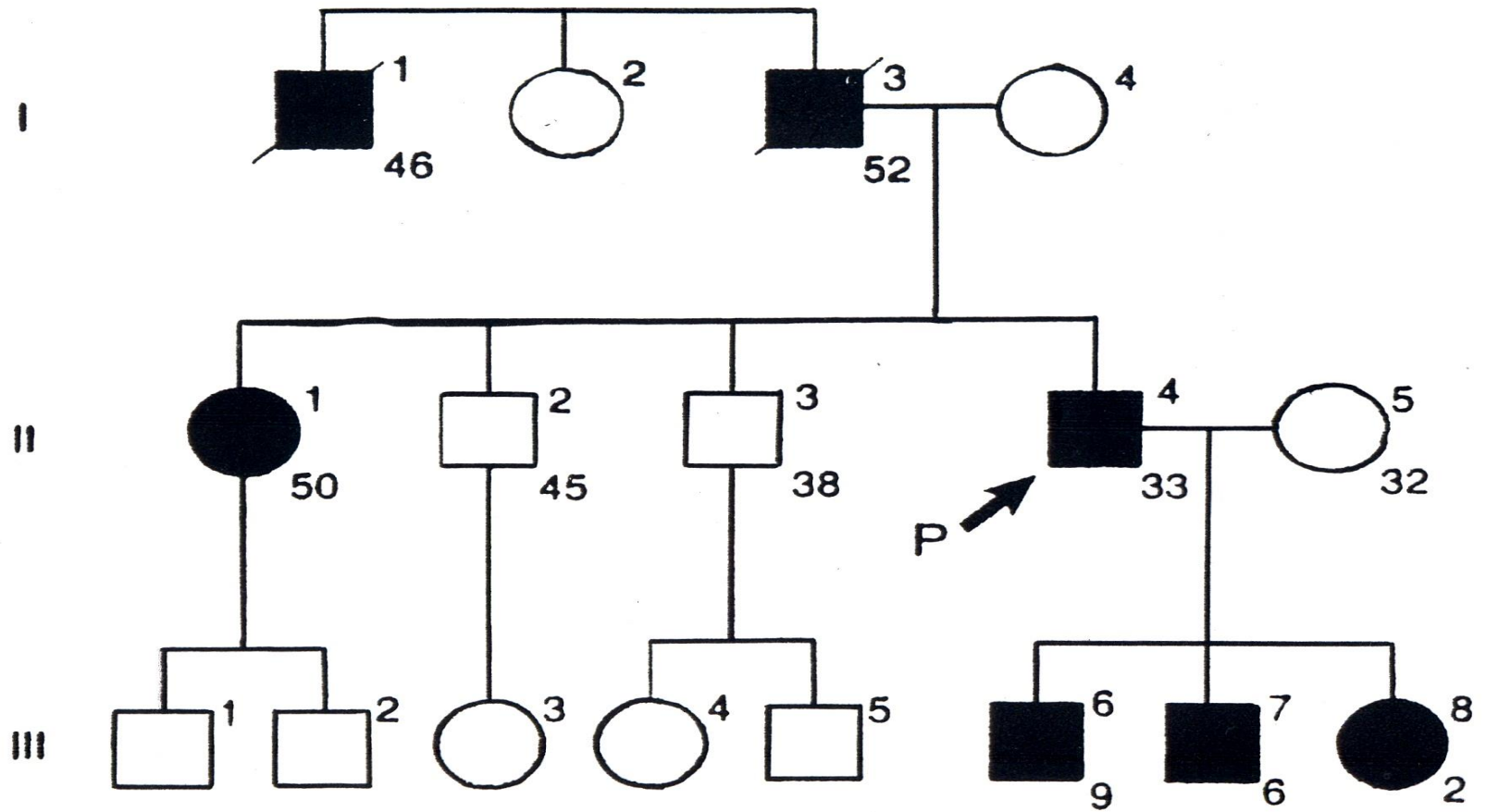
Zvýšená hladina cholesterolu



Fig. 2 – Tendinous xanthomas in the fingers in case 1, prior to ileal bypass surgery.

Rodokmen s FH

AD



Charakteristiky AD rodokmenu

Vertikální přenos - znak se objevuje v každé generaci

Postižena obě pohlaví

Potomci postiženého rodiče mají **50%** riziko

(postižený je obvykle heterozygot)

Nejčastější typ křížení: **Aa x aa**

Fenotypově normální rodiče nepřenášejí
patologický fenotyp

Efekt homozygosity

- Postižení homozygotů je mnohem těžší, často letální
- Familiární hypercholesterolemie
- Brachydaktylie

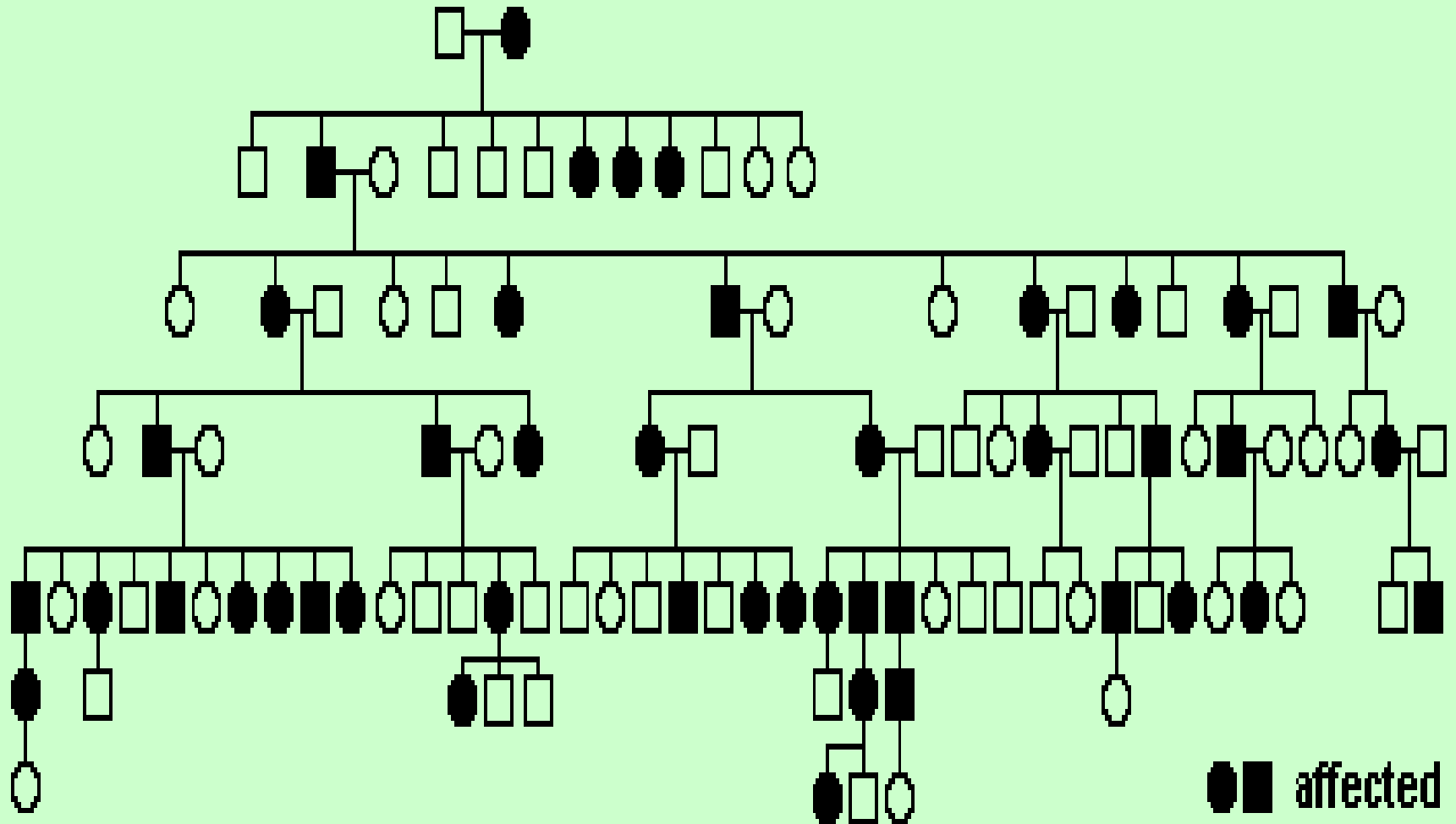
Heterozygoti: malformace prstů (krátké prsty, redukce počtu falangů), malá postava

Homozygoti: chybění prstů na rukou i nohou, mnohotné malformace skeletu, smrt v 1.roce

Brachydaktylie



Rodokmen brachydaktylie



Odchyly

- Sporadické případy AD

(postižené dítě, normální fenotyp rodičů)

Nová mutace

(jestliže je mutace letální, nebo genetická smrt pak se tato onemocnění budou vyskytovat jen jako následek nové mutace)

Achondroplasia – trpaslictví

- Signifikantně redukováná schopnost reprodukce, více než **80%** jsou nové mutace genu pro receptor FGF (fibroblast growth factor)
- Receptor zprostředkovává účinek růstového faktoru na chrupavky

Achondroplasie



Odchyly

Neúplná penetrance

Onemocnění se u osob, které nesou mutantní alelu neprojeví → **příležitostné přeskočení generace**
(kalkulace ve velkém souboru prokáže změnu štěpného poměru)

Variabilní expresivita

Gen se manifestuje u všech heterozygotů, ale **stupeň manifestace je různý**
(často se týká genů s pleiotropním účinkem)

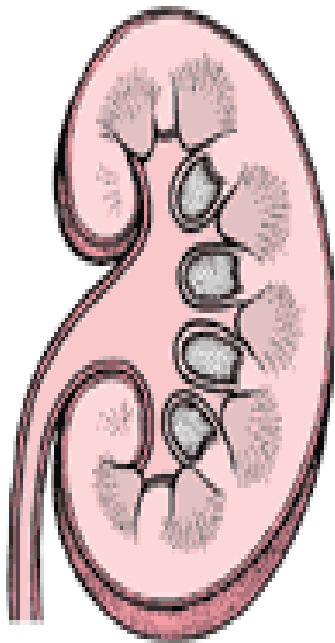
Příčiny: **vlivy prostředí, účinek dalších genů**

Odchytky

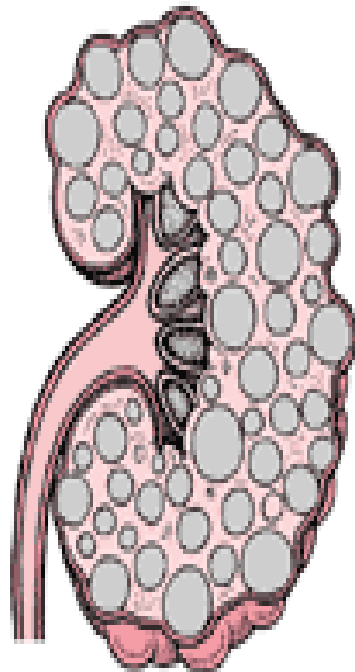
Onemocnění s pozdním nástupem

- Polycystická choroba ledvin
 - po 4. dekádě života
 - bilaterální zvětšení ledvin s mnoha cystami
 - progresivní renální nedostatečnost
(dialýza, transplantace ledvin)
- Huntingtonova choroba
 - degenerativní onemocnění CNS (buňky bazálních ganglií)
 - mimovolné pohyby, změny osobnosti, ubývání mentálních schopností

Polycystická choroba ledvin



Normal Kidney



Polycystic Kidney



Odchyly

Mozaicismus zárodečných buněk

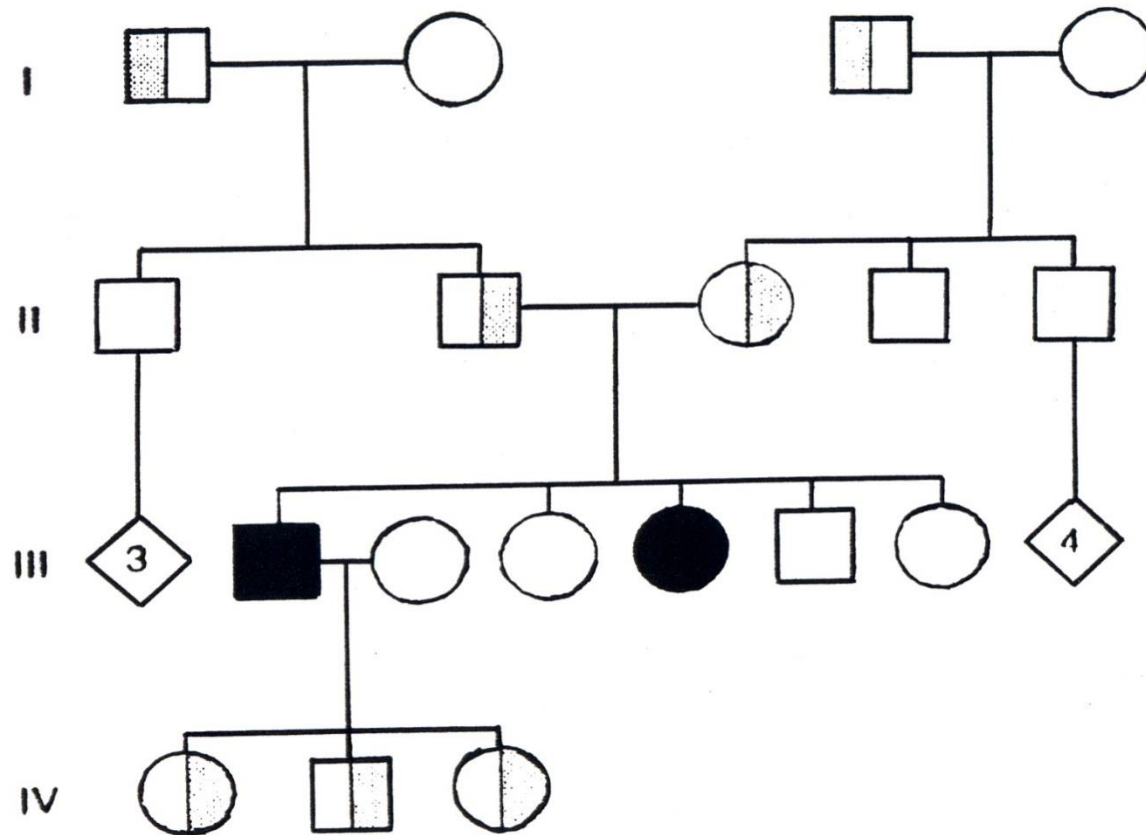
mutace v průběhu embryonálního období
postihuje prekurzory gamet

Nonpaternita

otec není biologickým otcem dítěte

AR

AR



Charakteristiky AR rodokmenu

- Postižení jsou **recesivní homozygoti** nebo **složení heterozygoti**
- Většina křížení: **Aa x AA**
Aa x Aa

Pravděpodobnost, že se zkříží 2 heterozygoti se stejnou mutací závisí na frekvenci heterozygotů v populaci.

Tato pravděpodobnost se zvyšuje u příbuzenských sňatků.

Příbuzenský sňatek

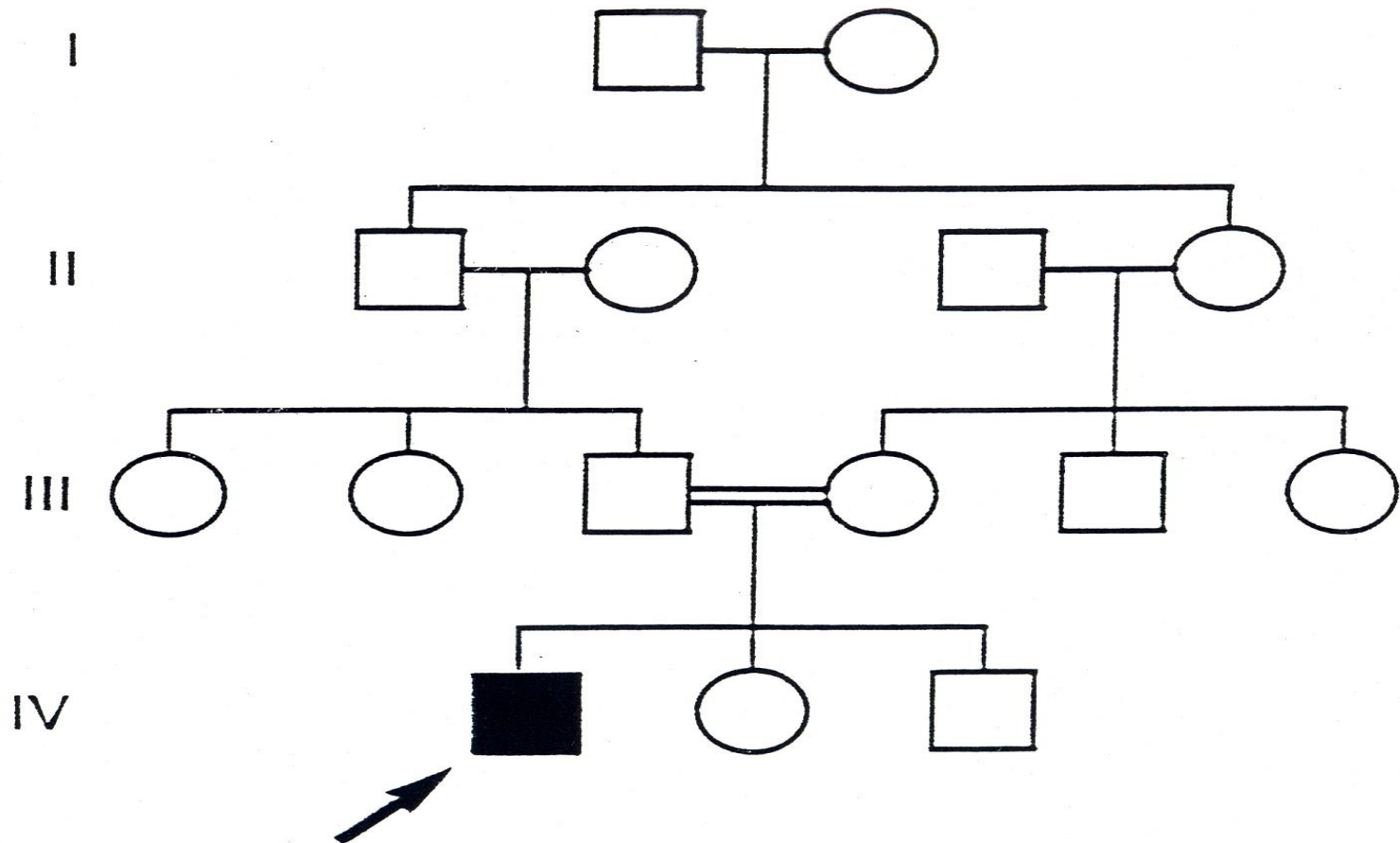


Figure 4-10. Pedigree in which parental consanguinity suggests autosomal recessive inheritance.

Charakteristiky AR rodokmenu

- Horizontální typ dědičnosti
postížení sourozenci, rodiče zdraví
- Obě pohlaví postižena
- Riziko postižení dětí je **25%** (Aa x Aa)
(závisí na typu křížení)
- Častější příbuzenské sňatky

Příklady AR

- Vrozené omyly metabolismu

fenylketonurie

defekt enzymu **fenylalaninhydroxylasy** (gen PAH)

- Cystická fibrosa

1:2500

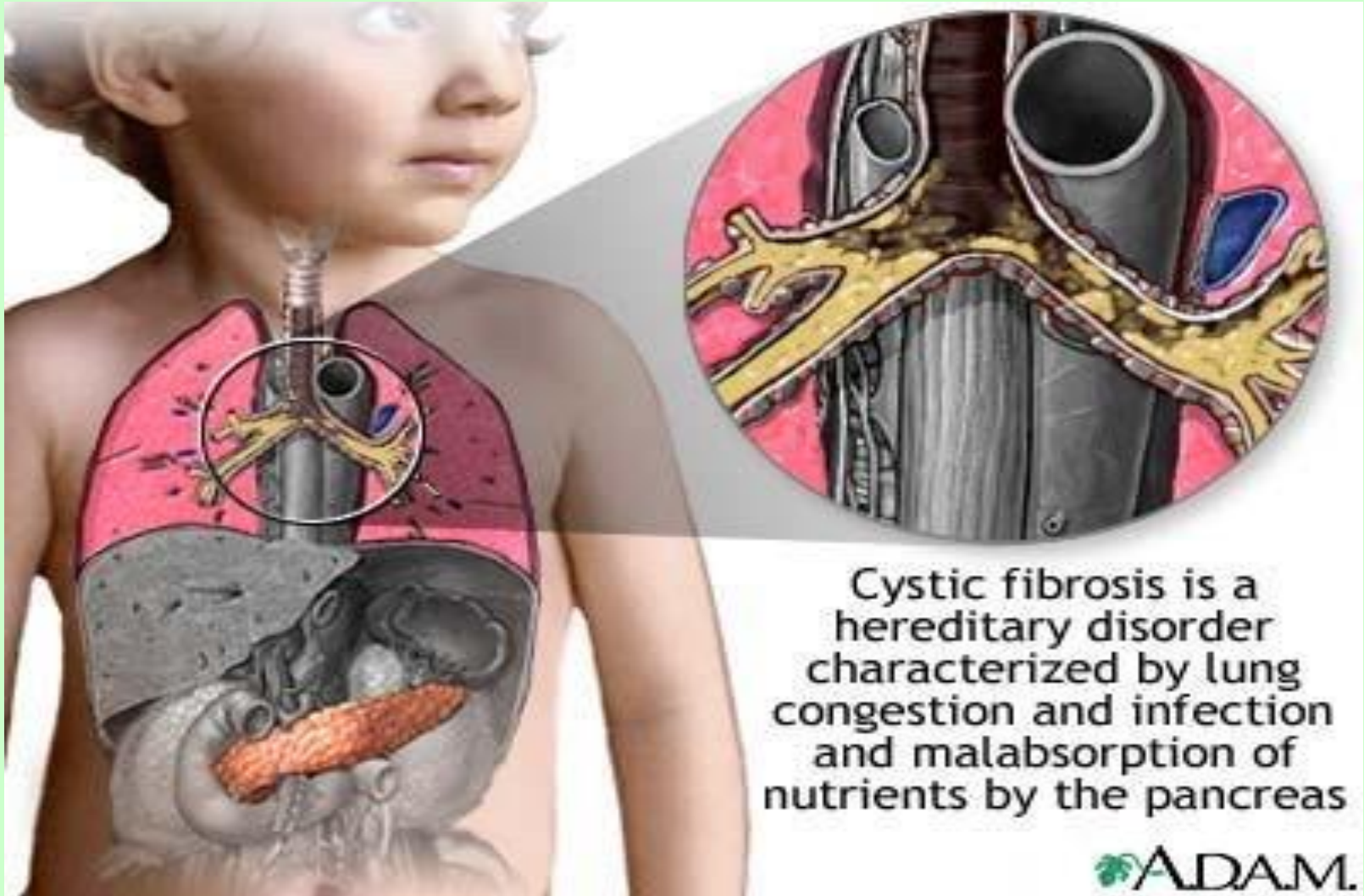
- postiženy žlázy s **vnější sekrecí** (gen CFTR)

(cystic fibrosis transmembrane regulator)

protein reguluje chloridový kanál

- **akumulace hlenu**, obstrukce dýchacích cest
+ infekce, pankreatických vývodů, infertilita
u mužů, ztráty solí

Cystická fibrosa



Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection and malabsorption of nutrients by the pancreas

Odchyly

- Genetická heterogenita (x polygenní děd.)

různé mutace v různých genech mohou způsobit stejný nebo podobný fenotyp

- albinismus

(oba rodiče albíni $aa \rightarrow$ děti albíni, ale popsány i děti normálně pigmentované)

- hluchoněmost

(různé typy dědičnosti, také AR) větší počet genů

Rodiče: $aaBB$, $AAbb$

- Pseudodominance

Gonosomálně recesivní dědičnost

- Muži – hemizygoti - XY
- Ženy - XX

- Typy křížení:

1) $X^A X^A \times X^A Y$

2) $X^A X^A \times X^a Y$

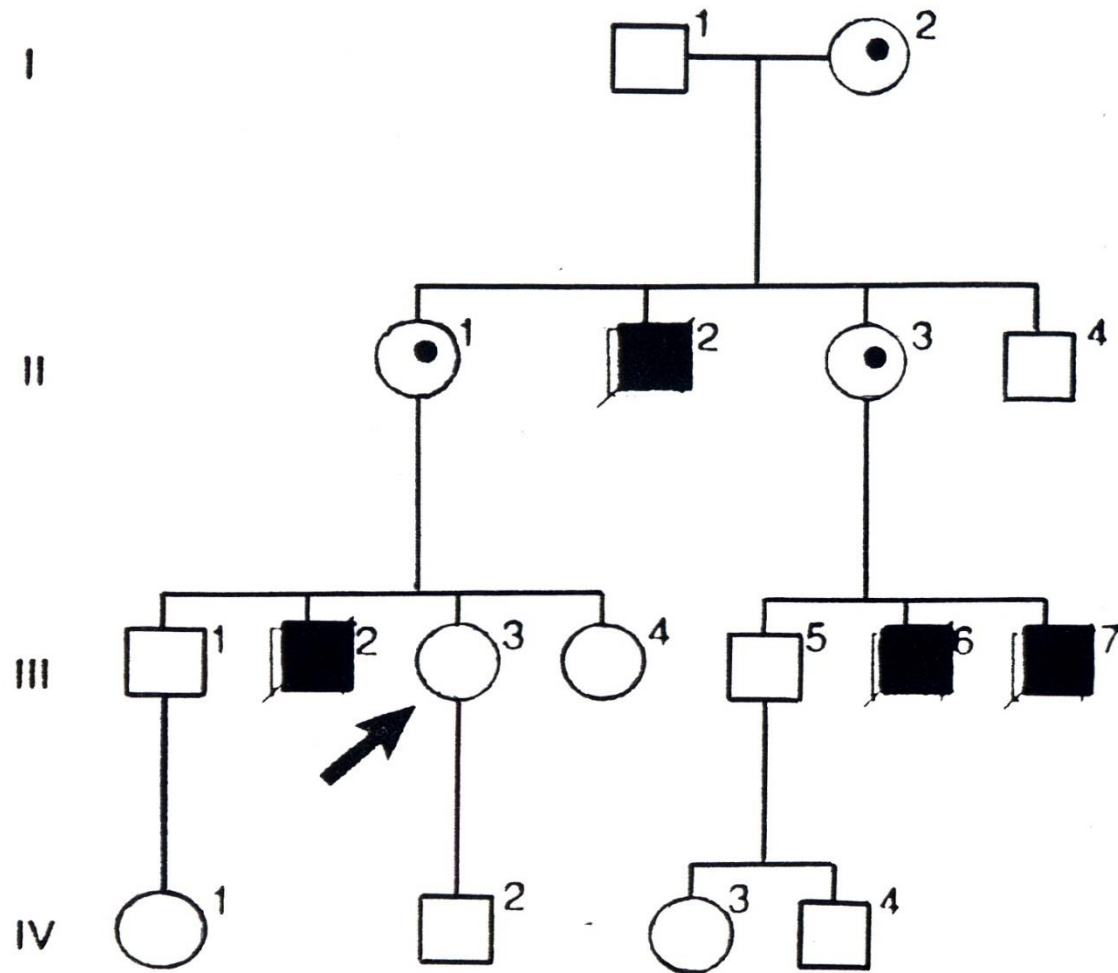
$X^a X^a \times X^A Y$ vzácné

3) $X^A X^a \times X^A Y$

$X^A X^a \times X^a Y$ vzácné

Charakteristiky rodokmenu s GR

GR



Charakteristiky rodokmenu s GR

- Postiženi přednostně **muži**
- Jejich **dcery** jsou **přenašečky** (zdravé)
- **Synové** přenašeček mají **50% riziko** postižení
- Gen se nepřenáší z otců na syny
- Některé přenašečky mohou jevit určitý stupeň vyjádření znaku

Příklady GR

- Hemofilie A, B (faktor VIII, IX)
krvácení do měkkých tkání a kloubů
- Barvoslepost
červená, zelená barva (daltonismus)
- Varianty enzymu glukoso-6-fosfát dehydrogenasy
- Muskulární dystrofie Duchenne a Becker
nástup v dětství, progresivní svalová slabost,
respirační nedostatečnost - cca ve 20 letech smrt

Odchyly GR

- Neúplně X vázaná dědičnost
(pseudoautosomální oblast)
- Variabilní expresivita u přenašeček

lyonizace, mozaicismus

X inaktivační centrum – XIC

XIST – X inactive specific transcript, který neproniká do cytoplasmy a pravděpodobně ovlivňuje strukturu chromatinu X a reprimuje geny

- Inaktivace **není kompletní**

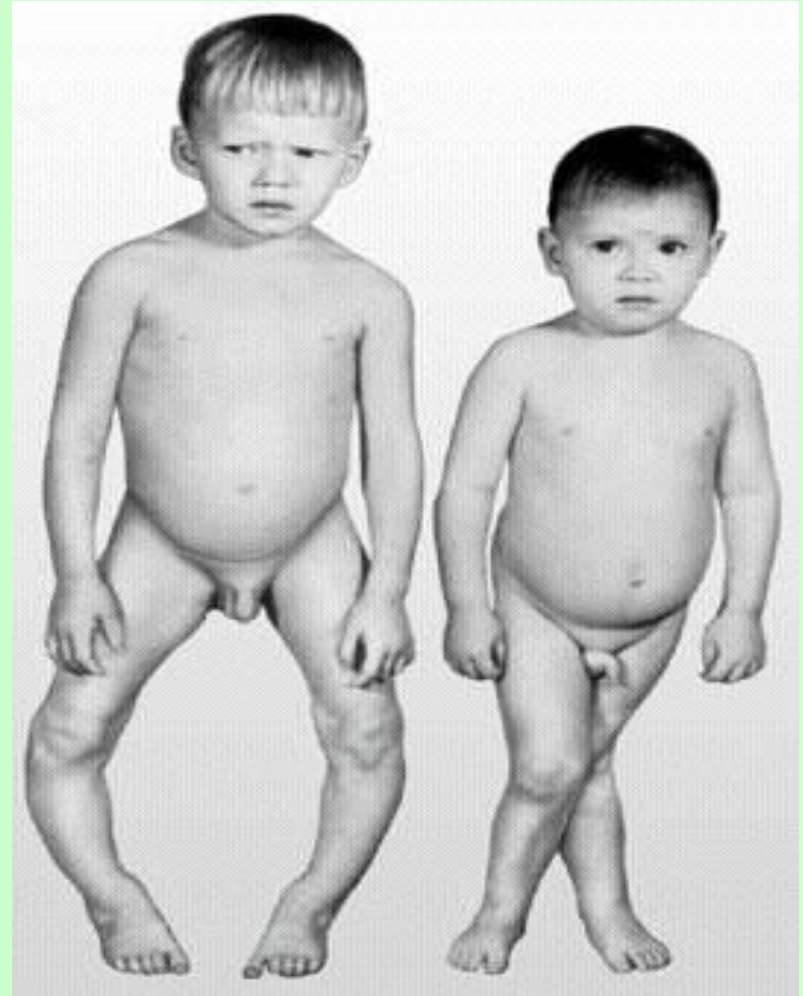
(asi 1/3 genů v nebo blízko pseudoautosomální oblasti)

Charakteristiky rodokmenu s GD znakem

- Manifestuje se u mužů i u žen
 - Ize těžko odlišit od AD
- GD lze odlišit od AD na základě rozboru potomků postižených mužů
 - synové postižených mužů jsou zdraví
 - dcery postižených mužů jsou postižené
- Ženy postiženy 2x častěji než muži
- Gen se nepřenáší z otce na syny
- Postižení žen je obvykle méně závažné než postižení mužů (kompenzace, inaktivace X)

Vitamin D rezistentní rachitis s hypofosfatemíí

- Nízká hladina fosfátů v krvi, vysoká v moči
- Malá postava
- Deformity kostí



Letální efekt

- Samčí zygoty mohou být tak postižené, že hynou před narozením a přežívají jen samičí zygoty
 - v rodokmenech mohou být postižené jen ženy
- Př. Incontinentia pigmenti
 - abnormální kožní pigmentace
 - deformity zubů
 - strabismus, dysplazie retiny, modré skléry
 - postižení muži chybějí, nepřežívají

Y vázaná dědičnost

- Holandrická dědičnost
 - Přenos z otce na syny
 - Y chromosom – geny pro diferenciaci mužského pohlaví a spermatogenezu

krátká raménka – oblast **SRY**

(sex determined region of Y)

v blízkosti pseudoautosomální oblasti

zde geny pro determinaci mužských gonád

OMIM

On line Mendelian Inheritance in Man

www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim