

KAKO SE DEDUJE?

Opisi načinov dedovanja na primerih nevroloških
bolezni

Karin Writzl

KAZALO

Recenzija	3
Avtosomno dominantno dedovanje	5
Primer 1 Miotonična distrofija	9
Primer 2 Facioskapulohumeralna mišična distrofija	10
Primer 3 Nevrofibromatoza tip 2	12
Avtosomno recesivno dedovanje	14
Primer 4 Spinalna mišična atrofija	17
Na kromosom X vezano recesivno dedovanje	19
Primer 5 Duchennova mišična distrofija	22
Na kromosom X vezano dominantno dedovanje	24
Primer 6 Inkontinenca pigmenta	27
Mitohondrijsko dedovanje	29
Primer 7 Leigh-ov sindrom	30
Glavne značilnosti različnih načinov dedovanja	33
Slovarček	36

Recenzija

KAKO SE DEDUJE?

Opisi načinov dedovanja na primerih nevroloških bolezni

Tale mala knjižica bo gotovo izpolnila pričakovanja slehernega med nami glede tega, kar smo si vedno želeli vedeti o načinih dedovanja pri nevroloških boleznih, pa nam je vedno ali zmanjkalo časa za to ali pa smo bili premalo vztrajni, da bi do konca poslušali natančnejšo razlago. Pred vami je torej knjižica, v katero lahko vedno pogledate, ko vas pacienti ali njihovi starši sprašujejo o verjetnostih, da bi za isto boleznijo zbolel še kdo v družini ali pa morda načrtovani potomci.

Izredno nazorni primeri, ki so zelo jasno in razumljivo predstavljeni in kažejo na velike izkušnje iz lastne avtoričine prakse, nam bodo zagotovo pomagali, da se lažje odločimo, kaj povedati in kako se odločati v takih primerih.

Obenem pa nam določeni nazorno predstavljeni bolj zapleteni primeri (včasih tudi v začetku zmotno razloženi) primeri zelo jasno pripovedujejo kje so naše meje o genetskem sporočanju našim pacientom in njihovim staršem oziroma kje so tiste razmejitve, ko se moramo vsekakor obrniti po pomoč h kliničnemu genetiku.

Na koncu knjižice so še enkrat v kratkih pododstavkih zbrane glavne značilnosti različnih načinov dedovanja, kar lahko za hitro orientacijo uporabimo celo ob vsakodnevnem delu v ponavadi prepolni ambulanti. Čisto na koncu pa je še en zelo koristen pripomoček – slovarček najpogosteje uporabljenih izrazov v klinični genetiki. Za kaj več pa se lahko obrnete na avtorico, ki vam bo gotovo z veseljem razložila tudi tiste bolj redko uporabljene in bolj kompleksne izraze.

Knjižica je namenjena predvsem študentom in študentkam na dodiplomskem študiju (čeprav je sam predmet humane genetike ugasnil s starim izobraževalnim sistemom), vendar sem prepričan, da jo bodo z veseljem prebrali tudi tisti na različnih podiplomskih študijih (zlasti tistih, ki so povezani z nevrologijo) pa tudi specializantke in specializanti nevrologije, pediatrije, otroške nevrologije in drugih strok ter nenazadnje tudi specialisti

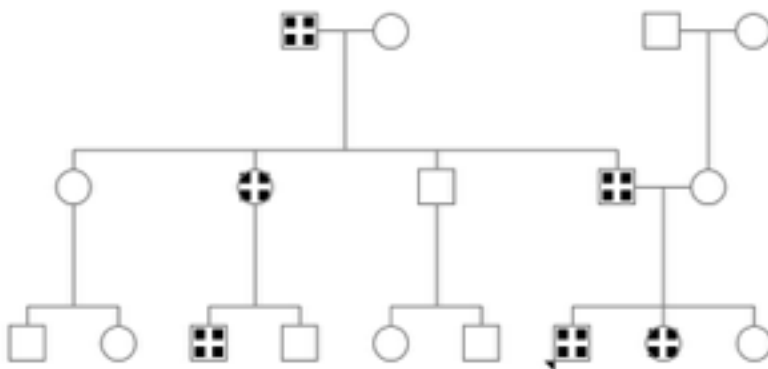
in specialiste vseh teh strok, ki bodo knjižico zagotovo hoteli imeti nekje na vidnem mestu v svoji knjižni zbirki ali celo na polici v ambulanti.

Profesor dr. David Neubauer, dr.med.

Avtosomno dominantno dedovanje

Definicija

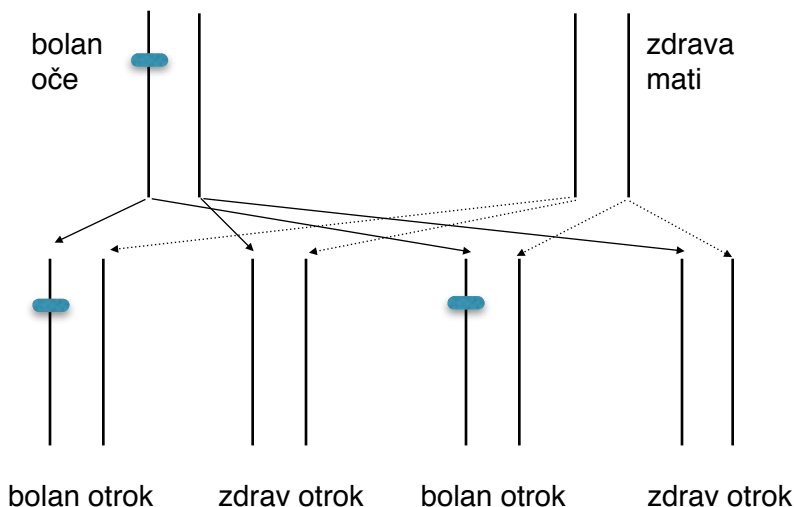
Avtosomno dominantne bolezni so posledica mutacij v genih, ki se nahajajo na avtosomnih kromosomih, zato se pojavljajo enako pogosto pri moških in ženskah. Bolezenski mutiran alel je dominanten, zato se bolezen pokaže v heterozigotnem stanju, to je, kadar ima posameznik en alel normalen in en alel mutiran. Bolezen se prenaša iz generacije v generacijo, zato na rodovniku vidimo značilen vertikalni vzorec (Slika1). Bolezen se lahko presene iz očetov na sinove, kar jo razlikuje od na kromosom X vezanih bolezni, kjer ta prenos ni mogoč.



Slika 1. Rodovnik avtosomno dominantno dedne bolezni.

Verjetnost ponovitve bolezni

Oseba z avtosomno dominantno boleznijo je heterozigot za mutiran in normalen alel. Mutiran ali normalen alel se lahko prenese v spolno celico. Verjetnost za prenos mutiranega alela na potomce je 50% (Slika 2).

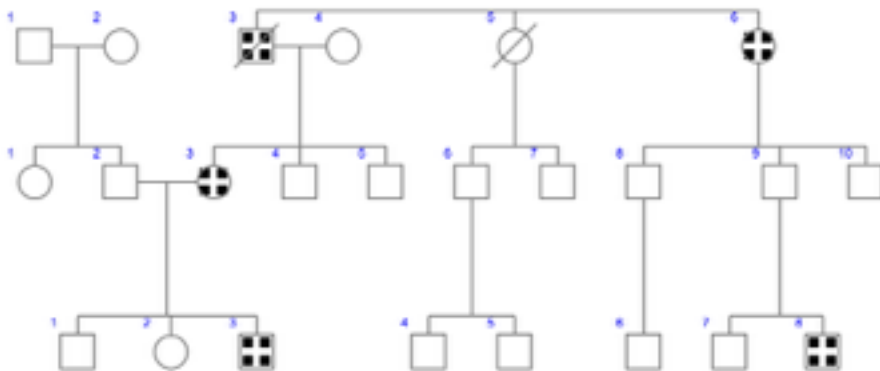


Slika 2. Verjetnost ponovitve bolezni pri avtosomno dominantnem dedovanju, kadar je eden od staršev bolan.

Penetranca

Kadar je oseba nosilec mutacijo z dominantnim učinkom, to še ne pomeni, da bo tudi zbolela. Penetranca genotipa namreč ni vedno 100%, zato se vsak bolezenski genotip ne izrazi z bolezenskim fenotipom. Penetranca bolezni je določena kot delež oseb z bolezenskim genotipom, pri katerih se bo izrazil bolezenski fenotip. Včasih je odvisna od starosti in s starostjo narašča kot pri Huntingtonovi bolezni.

Številne bolezni nimajo popolne penetrance. Posameznik, ki je nosilec genotipa za določeno bolezen, ostane fenotipsko zdrav, lahko pa prenese bolezenski gen na naslednjo generacijo. Tako se lahko zgodi, da v določeni generaciji oseba ne zboli, pa ima vseeno bolne potomce, čemur bi lahko rekli, da je bolezen »generacijo preskočila« (Slika 3).



Slika 3. Rodovnik avtosomno dominantnega dedovanja z zmanjšano penetranco. V drugi generaciji se bolezen pri osebi 9 ni izrazila, čeprav je nosilec mutacije.

Ekspresija

Ekspresija pomeni stopnjo, do katere se določeni fenotip izrazi pri posamezniku. Pri avtosomno dominantnih boleznih je lahko teža klinične slike zelo različna tudi pri bolnih osebah iste družine. Pri neurofibromatozi tip 1 imajo nekateri posamezniki le nekaj madežev v barvi bele kave po koži in nekaj drobnih neurofibromov, pri drugih pa se lahko po telesu pojavi tisoče neurofibromov, ukrivljenost hrbtenice in maligni tumorji.

Različna ekspresija je lahko posledica različnih mutacij v genu, vzrok pa so lahko tudi interakcije z drugimi tako imenovanimi modificirajočimi geni in z dejavniki iz okolja.

Anticipacija

O fenomenu anticipacije govorimo kadar je fenotip mutiranega alela iz generacije v generacijo hujši. Pojavlja se pri boleznih trinukleotidnih zaporedij. Iz generacije v generacijo se število trinukleotidnih zaporedij lahko povečuje, kar je pogosto povezano z zgodnejšim pojavljanjem kliničnih znakov in hujšo obliko klinične slike (Primer 1).

Pleiotropija

Kadar so mutacije enega gena povezane z več različnimi, navidez nepovezanimi fenotipi, govorimo o pleiotropiji.

Homozigotnost

Osebe, ki zbolijo za avtosomno dominantno dedno boleznijo, imajo praviloma mutacijo le na enem alelu, kar pomeni, da so heterozigoti za mutacijo. Homozigotne mutacije za avtosomno dominantno bolezen v večini primerov niso združljive z življenjem in vodijo v smrt pred ali kmalu po rojstvu (npr. pri ahondroplaziji). Izjemoma je lahko klinična slika enaka pri homozigotih in heterozigotih (npr. pri Huntingtonovi bolezni).

Gonadni ali somatski mozaicizem

Kadar se v družini na novo pojavi avtosomno dominantna bolezen, je ta najpogosteje posledica na novo nastale mutacije. Verjetnost, da bodo zboleli sorojenci, je majhna. Kljub temu je poznanih več družin, kjer se je zdravim staršem rodilo več otrok z avtosomno dominantno boleznijo. Najpogostejši vzrok za to je gonadni mozaicizem. O mozaicizmu govorimo, kadar sta prisotni dve celični liniji: celična linija z mutacijo in celična linija brez mutacije. Kadar je mozaicizem prisoten v celicah gonad, govorimo o gonadnem mozaicizmu.

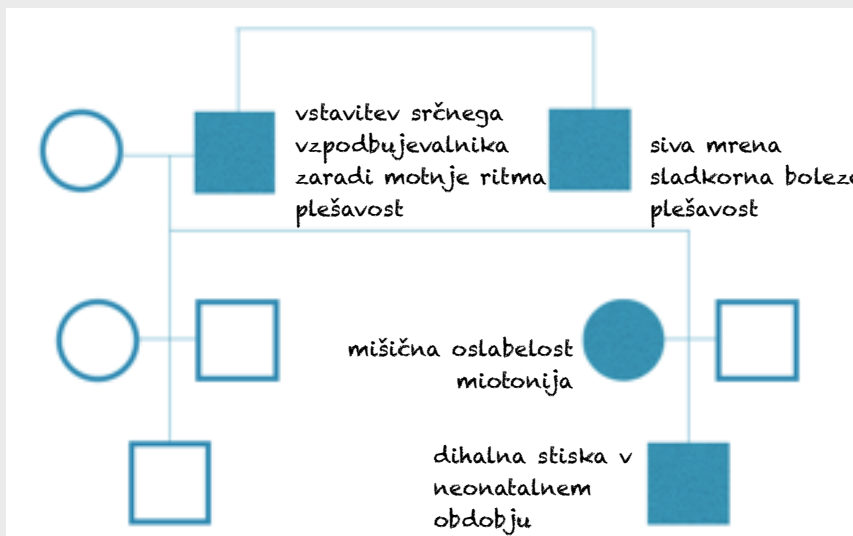
Verjetnost gonadnega mozaicizma je različna pri različnih obolenjih. Pogost je pri facioskapulohumeralni distrofiji (Primer 2).

Mutacija lahko na novo nastane v spolnih celicah (jajčecu ali semenčici) in je nato po rojstvu otroka prisotna v vseh njegovih celicah. Lahko pa nastane po oploditvi, v zgodnjem embrionalnem razvoju. Od časa nastanka je odvisno, kakšen delež celic bo imel mutacijo. Kadar mozaicizem zajame več tkiv, govorimo o somatskem mozaicizmu. Pri osebah s somatskim mozaicizmom se lahko izrazijo klinični znaki bolezni, rezultat genetske analiza pa je lahko normalen, v primeru, da smo analizirali tkivo, v katerem mutacija ni bila prisotna.

Primer 1

Miotonična distrofija

Na genetski posvet je bila napotena 32 letna gospa, ki je pred tednom dni rodila prvorojenca. Zanosila je po dveh letih. Deček je zaradi hude dihalne stiske na oddelku intenzivne nege. Podatki družinske anamneze in kliničnega pregleda:



Klinično je bil postavljen sum na miotonično distrofijo. Z genetsko analizo je bila pri gospe in njenem sinu diagnoza potrjena. Gospo zanima, zakaj se bolezen v družini tako različno izraža in zakaj se je pri sinu pokazala v bistveno hujši obliki kot pri njej?

Miotonična distrofija (MD) tip 1 se deduje avtosomno dominantno. Kot je razvidno iz rodovnika se pojavlja v vseh generacijah. Zbolevajo tako moški kot ženske. Bolezen je posledica mutacij v genu *DMPK* in sodi v skupino boleznih trinukleotidnih zaporedij.

Trinuklotidna zaporedja so tandemske ponovitve sekvence treh nukleotidov, ki se do določenega števila ponovitev stabilno prenašajo iz generacije v generacijo. Ko se število ponovitev poveča, postanejo ti aleli nestabilni (dinamični) in se iz generacije v generacijo podaljšujejo (dinamična mutacija). Pri večjem številu ponovitev se klinični znaki bolezni pokažejo prej ter v hujši obliki. Kadar je fenotip mutiranega alela iz generacije v generacijo hujši, govorimo o fenomenu anticipacije.

Genetska analiza gospejinega krvnega vzorca je na enem alelu pokazala normalno število (22) na drugem pa povečano število (410) ponovitev CTG v genu *DMPK*, kar se kaže s klinično sliko blage oblike miotonične distrofije. Pri prenosu nestabilnega alela je prišlo do povečanja števila ponovitev. Analiza na otrokovem krvnem vzorcu je pokazala alel z normalnim številom ponovitev (28) ter alel z več kot 2000 ponovitev, kar vodi v klinično sliko kongenitalne mišične distrofije.

Kadar je ženska nosilka alela z več kot 100 ponovitvami CTG zaporedja v genu *DMPK*, ima več kot 60% verjetnost, da bo pri prenosu alela na potomce prišlo do povečanja števila ponovitev s klinično sliko kongenitalne motonične distrofije.

Primer 2 **Facioskapulohumeralna distrofija**

Pri sedemnajstletnem fantu je bil klinično postavljen sum na facioskapulohumeralno distrofijo (FSHD). V družini nihče ni imel podobnih težav. Narejena je bila genetska preiskava. Rezultat je potrdil diagnozo FSHD. Mati je ob tem vprašala, če lahko zboli tudi mlajša hči in bila pomirjena, da je verjetnost za to majhna, ker je mutacija pri sinu najverjetneje nastala na novo. Čez nekaj let so se pri hčerki pokazale podobne težave. Rezultat genetske preiskave je bil enak kot pri starejšem sinu in diagnoza FSHD je bila potrjena tudi pri njej. Kakšen je najverjetnejši razlog, da se avtosomno dominantno dedna bolezen pojavi pri dveh potomcih zdravih staršev?

Facioskapulohumeralna distrofija se deduje avtosomno dominantno. Približno 70-90% oseb s FSHD podeduje delecijo v področju D4Z4 od očeta ali matere, v 10-30% pa mutacija nastane na novo.

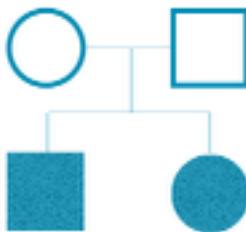
Obstaja več vzrokov, zakaj imata dva potomca zdravih staršev FSHD. Najpogostejša sta:

1. *Eden od staršev je nosilec mutacije, vendar se bolezen pri njem ni izrazila ali pa se je izrazila v tako blagi obliki, da ni bila prepoznana.*

Pri vseh osebah, ki so nosilci mutacije, se bolezen ne izrazi, kar pomeni, da **penetranca** ni popolna. Glede na izsledke študij se klinični znaki FSHD pokažejo do 30. leta starosti pri 83% oseb, ki so nosilci mutacije. Zanimivo je, da se klinični znaki pokažejo pogosteje pri moških (v 95%) kot pri ženskah (v 69%). Vzrok za razliko v pojavnosti glede na spol ni poznan. Zaradi nepopolne penetrance bolezni ne moremo potrditi negativne družinske anamneze brez genetske preiskave pri starših.

2. *Pri enem od staršev sta v zarodnih celicah prisotni dve celični liniji: celična linija z delecijo v področju D4Z4 in normalna celična linija. V tem primeru govorimo o **gonadnem mozaicizmu**.*

Na gonadni mozaicizem moramo vedno pomisliti, kadar starši sprašujejo o možnosti ponovitve bolezni pri sorojencu ali kadar načrtujejo nosečnost. V raziskavi, kjer so analizirali genetski zapis zdravih staršev, ki se jim je rodil otrok s FSHD, so mozaicizem potrdili pri 19%.



Slika 5. Pri gonadnem mozaicizmu ali nepopolni penetranci kaže slika rodovnika avtosomno dominantne bolezni vzorec, ki je značilen za avtosomno recesivno bolezen.

Primer 3

Nevrofibromatoza tip 2

Pri tridesetletni gospe je bila klinično postavljena diagnoza nevrofibromatoze tip 2 (NF2). Pred letom dni je imela operacijo levostranskega vestibularnega švanoma. Pri slikanju glave so opisali več meningeomov na levi strani. Družinski člani so zdravi. Pri gospe je bila na krvnem vzrocu narejena genetska analiza ugotavljanja mutacij v genu *NF2*. Izvid preiskave je bil normalen; mutacij niso našli. Gospo zanima, če je diagnoza NF2 točna.

Nevrofibromatoza tip 2 se deduje avtosomno dominantno. Pri 50% preiskovancev mutacija nastane na novo, pri 50% pa je podedovana. Z genetsko preiskavo krvnega vzorca diagnoza pri gospe ni bila potrjena, kar še ne pomeni, da klinično postavljena diagnoza ni točna.

Pri osebah, kjer se znaki bolezni pojavljajo le v določenem delu telesa (pri gospe na levi strani), in kjer v družini nihče ni imel podobnih težav, obstaja velika verjetnost somatskega mozaicizma. **Somatski mozaicizem** pri NF2 je pogost in ga opisujejo pri 25-33% preiskovancev z na novo nastalo mutacijo v genu *NF2*. Pri osebah s somatskim mozaicizmom NF2 je v večini primerov rezultat genetske analize krvnega vzorca normalen, saj mutacija v genu *NF2* ni prisotna v krvnih celicah. Diagnozo lahko potrdimo, če naredimo genetsko analizo na tumorskem tkivu.

Gospa se je odločila za dodatno genetsko analizo, ki je bila narejena na tumorskem tkivu. Ugotovljena je bila mutacija v genu *NF2*. Gospo zanima, kakšna je verjetnost, da zbolijo tudi njeni otroci.

Pri osebah, kjer se mutacija v genu *NF2* nahaja v vseh telesnih celicah, obstaja 50% verjetnost za prenos mutacije na potomce. Pri osebah, kjer je prisoten somatski mozaicizem in mutacijo potrdijo le v tumorskem tkivu, je verjetnost za prenos mutacije na potomce manjša in je ocenjena na 13% v

primeru obojestranskega vestibularnega švanoma oziroma na 8,3% v primeru enostranskega vestibularnega švanoma.

Literatura

Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. 1999 Sep 17 [Updated 2013 May 16]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>

Lemmers RJLF, Miller DG, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. 1999 Mar 8 [Updated 2014 Mar 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1443/>

Köhler J, Rupilius B, Otto M, Bathke K, Koch MC. Germline mosaicism in 4q35 facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1A) occurring predominantly in oogenesis. *Hum Genet.* 1996;98(4):485-90.

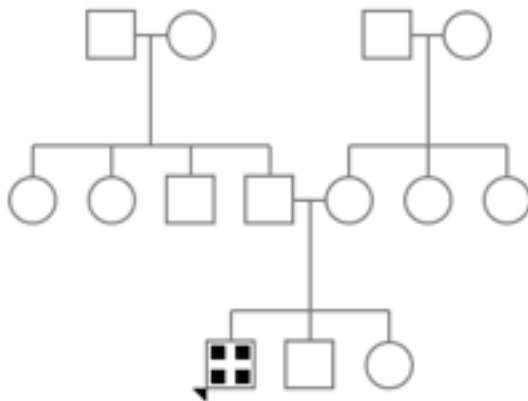
Evans DG. Neurofibromatosis 2. 1998 Oct 14 [Updated 2011 Aug 18]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/>

Evans DG, Ramsden RT, Shenton A, Gokhale C, Bowers NL, Huson SM, Pichert G, Wallace A. Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet.* 2007;44(7):424-8.

Avtosomno recesivno dedovanje

Definicija

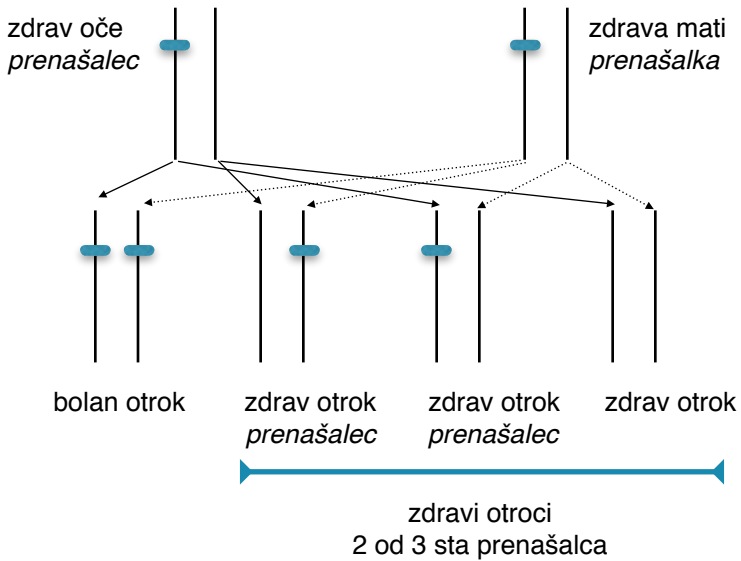
Avtosomno recesivne bolezni so posledica mutacij v genih, ki se nahajajo na avtosomnih kromosomih, zato se pojavljajo enako pogosto pri moških in ženskah. Bolezenski mutiran alel je recesiven, zato se bolezen pokaže le, kadar je mutacija na obeh alelih. Kadar je mutacija na obeh alelih enaka, govorimo o homozigotnem stanju, kadar sta mutaciji na alelih različni, pa o sestavljenem heterozigotu. Bolezen se praviloma pojavi le pri eni osebi ali pri več sorojencih v eni generaciji, zato je za rodovnik značilen horizontalen vzorec (Slika 6). Večja verjetnost za avtosomno recesivno bolezen je v družinah, kjer so starši sorodniki.



Slika 6. Rodovnik avtosomno recesivno dedne bolezni.

Verjetnost ponovitve

Kadar imajo otroke zdravi starši, ki so prenašalci za avtosomno recesivno bolezen, obstaja 25% verjetnost, da bo otrok zbolel, 50% verjetnost, da bo prenašalec in 25% verjetnost, da bo homozigot za normalen alel.

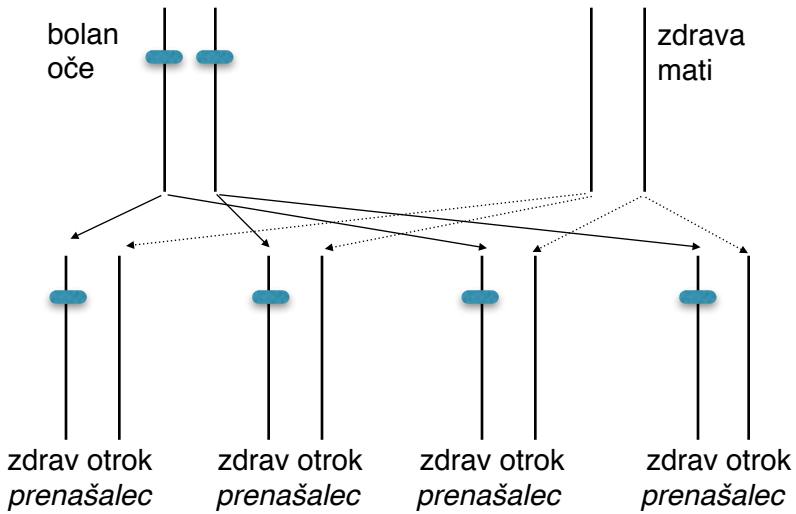


Slika 7. Verjetnost bolezni pri otroku pri avtosomno recesivnem dedovanju, kadar so starši prenašalci mutacije.

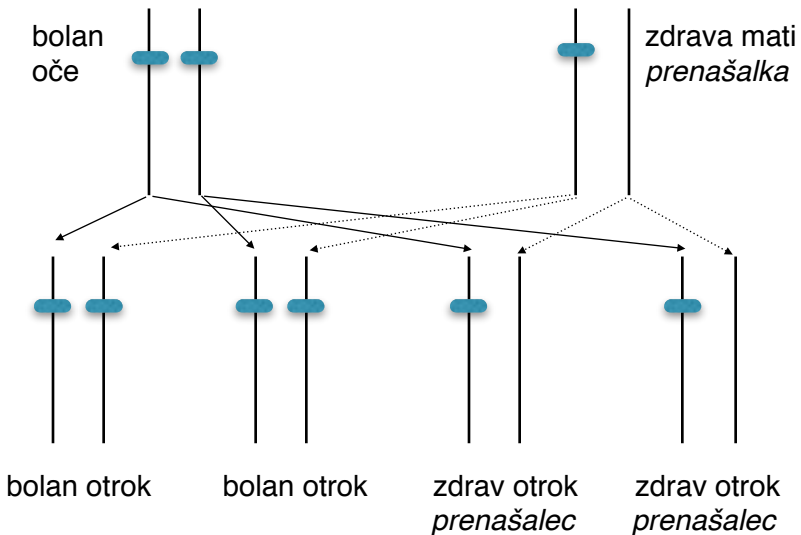
Verjetnost, da je zdrav sorojenec prenašalec mutiranega alela, ni 50% ($1/2$) pač pa 67% ($2/3$). Od štirih možnosti namreč odpade možnost, da je zdrav sorojenec nosilec dveh mutiranih alelov, od treh preostalih, pa sta le dve povezani s heterozigotnim stanjem prenašalstva (Slika 7).

Kadar imata otroke oseba z avtosomno recesivno boleznijo in zdrava oseba, ki ni prenašalka mutacije, otroci za avtosomno recesivno boleznijo ne bodo zboleli, bodo pa prenašalci mutacije (Slika 8).

Kadar imata otroke oseba z avtosomno recesivno boleznijo in zdrava oseba, ki je prenašalka mutacije, obstaja 50% verjetnost, da bodo otroci zboleli in 50% verjetnost, da bodo prenašalci mutacije (Slika 9).



Slika 8. Verjetnost bolezni pri otroku pri avtosomno recisivnem dedovanju, kadar je eden od staršev bolan, drugi pa zdrav in ni prenašalec mutacije.



Slika 9. Verjetnost bolezni pri otroku pri avtosomno recisivnem dedovanju, kadar je eden od staršev bolan, drugi pa prenašalec mutacije.

Primer 4

Spinalna mišična atrofija

Zdrava, 26-letna gospa, ki načrtuje družino, je prišla na genetski posvet, ker je njen brat v starosti dveh let umrl zaradi spinalne mišične atrofije. S seboj prinaša izvide, iz katerih je razvidno, da je bila pri bratu z genetsko analizo ugotovljena homozigotna delecija eksonov 7 in 8 gena *SMN1*. Starša sta nosilca heterozigotne delecije eksonov 7 in 8 v genu *SMN1*. Pri gospe genetska analiza ni bila narejena. Zanima jo, če se bolezen lahko ponovi pri njenih potomcih.

Spinalna mišična atrofija se deduje avtosomno recesivno in je posledica mutacij v genu *SMN1*. Najpogostejši tip mutacije predstavlja homozigotna delecija eksonov 7 in 8 gena *SMN1*, ki jo potrdimo pri 98% preiskovancev. Pri večini preostalih bolnikov lahko z genetsko analizo potrdimo sestavljeno heterozigotno stanje in sicer kombinacijo delecije eksonov 7 in 8 gena *SMN1* ter točkaste mutacije v genu *SMN1*.

Ker je bila predhodno že narejena genetska preiskava pri starših, ki je pri obeh pokazala, da sta prenašalca mutacije, je gospa s 67% verjetnostjo prenašalka mutacije (Slika 7).

Verjetnost, da bo otrok zbolel za SMA, je enaka zmnožku verjetnosti, da je mati prenašalka ($\frac{2}{3}$), da prenese mutiran alel na potomce ($\frac{1}{2}$), da je prenašalec oče ($\frac{1}{35}$), in da prenese mutiran alel na potomce ($\frac{1}{2}$).

$$\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{35} \times \frac{1}{2} = 1/210$$

Izračunana verjetnosti, da se jima rodi otrok s spinalno mišično atrofijo, je torej približno 0.5%.

Gospa se je odločila za preiskavo. Ugotovljena je bila ena kopija eksonov 7 in 8 gena *SMN1*, kar kaže, da gre za heterozigotno delecijo eksonov 7 in 8 v genu *SMN1*, in da je gospa prenašalka mutacije za spinalno mišično atrofijo.

Če v izračunu upoštevamo, da je gospa prenašalka, je verjetnost, da se jima rodi otrok s SMA:

$$1 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{35} \times \frac{1}{2} = 1/140$$

Za preiskavo se je odločil tudi gospejin partner. Pri analizi so ugotovili dve kopiji eksonov 7 in 8 gena *SMN1*.

Večina oseb, ki imajo dve kopiji, ni prenašalcev za SMA. Izjemoma so lahko nosilci točkaste mutacije v genu *SMN1* ali pa sta obe kopiji na enem alelu gena *SMN1*, kar pomeni, da na drugem alelu nimajo kopije eksonov 7 in 8 in so prenašalci za SMA. Pri osebi, ki je nosilec dveh kopij eksonov 7 in 8 gena *SMN1*, je preostalo tveganje, da je prenašalec za SMA, ocenjeno na 1/630.

Če v izračunu upoštevamo, da je gospa prenašalka in da ima partner dve kopiji eksonov 7 in 8 v genu *SMN1*, je verjetnost, da se jima rodi otrok s SMA:

$$1 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{630} \times \frac{1}{2} = 1/2520$$

Literatura:

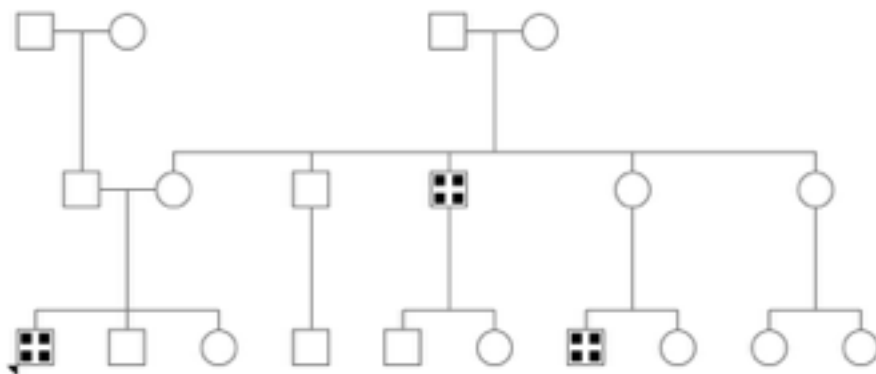
Prior TW, Russman BS. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [Updated 2013 Nov 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>

Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, Boguslavskiy L, Flynn K, Rohlfes EM, Walker A, Allitto B, Sears C, Scholl T. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet.* 2009;46(9):641-4.

Na kromosom X vezano recesivno dedovanje

Definicija

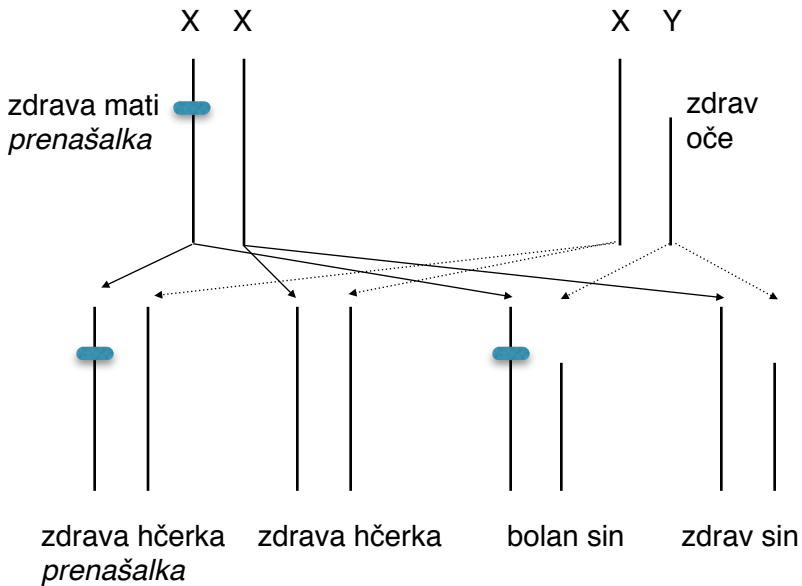
Ženske imajo dva kromosoma X in zato dve kopiji vsakega gena, ki leži na kromosomu X. Če je mutirana ena kopija gena, se bolezen v večini primerov ne izrazi. Pri moških, ki imajo le en kromosom X, je že mutacija ene, ki je praviloma tudi edina kopija gena, zadosti za pojav bolezni. Zato za boleznimi, ki se dedujejo na kromosom X vezano recesivno, večinoma zbolevaro moški, ki se rodijo zdravim staršem. Če mutacija ni nastala »na novo«, je mati prenašalka mutirane kopije gena. Prenos mutirane kopije gena od očeta na sina ni možen, saj sin od očeta vedno prejme kromosom Y in ne kromosoma X, na katerem leži mutirana kopija gena.



Slika 10. Rodovnik na kromosom X vezane recesivne dedne bolezni.

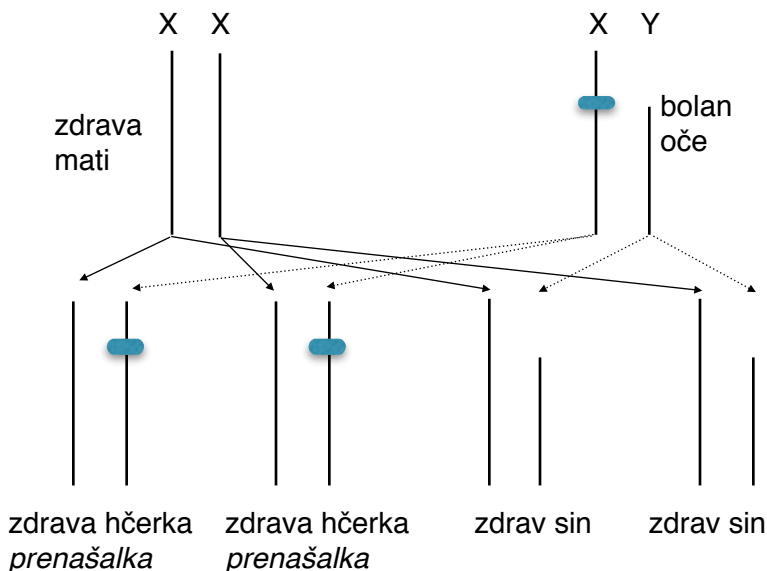
Verjetnost ponovitve

Ženska prenašalka ima na enem kromosomu X normalen alel, na drugem pa mutiran alel, zato obstaja 50% verjetnost, da sinovi zbolijo ter 50% verjetnost, da bodo hčerke prenašalke (Slika 11).



Slika 11. Kadar je mati prenašalka mutacije na kromosomu X, imajo sinovi 50% verjetnost, da zbolijo.

Bolan moški je nosilec mutiranega alela na kromosomu X in bo ta alel prenesel na vse svoje hčerke, ki bodo prenašalke. Sinovi od očeta podedujejo kromosom Y in ne kromosoma X, zato bodo sinovi zdravi (Slika 12).



Slika 12. Kadar ima oče bolezen, ki se deduje na kromosom X vezano, so njegovi sinovi zdravi.

Inaktivacija kromosoma X

Kadar je v celici več kot en kromosom X, pride v zgodnjem embrionalnem razvoju do inaktivacije kromosoma/kromosomov X tako, da ostane aktiven samo en kromosom X. Inaktivacija kromosoma X poteka naključno, zato je v celicah ženske ponavadi aktivnih približno 50% kromosomov X maternalnega izvora ter 50% kromosomov X paternalnega izvora.

Klinična slika pri ženskah prenašalkah

Ženske, ki so prenašalke na kromosom X vezane recesivne bolezni, so ponavadi brez kliničnih znakov bolezni ali pa se bolezen pokaže v blažji obliki kot pri moških. Izjemoma je lahko klinična slika pri ženskah enaka kot pri moških. Možni vzroki za to so:

- ženska je nosilka mutacije na obeh alelih, ker je mutacijo podedovala od bolnega očeta in od matere prenašalke.

- ženska je nosilka mutacije na obeh alelih, ker je mutacijo podedovala od matere prenašalke, mutacija na očetovem alelu pa je nastala na novo.
- ženska ima le en kromosom X (Turnerjev sindrom).
- zaradi nenaključne inaktivacije kromosoma X je v večini celic aktiven kromosom X z mutiranim alelom. Vzrok zato je lahko translokacija med avotosomnim kromosomom in kromosomom X. Kromosom X, ki je vključen v translokacijo, in ga imenujemo tudi derivativni kromosom X, bo ostal aktiven, saj nosi del avtosomnega kromosoma. Če je mutiran alel na derivativnem kromosomu X, se bo bolezen pokazala z enako klinično sliko kot pri moških. Nenaključna inaktivacija kromosoma X je včasih prisotna pri enojajčnih dvojčkih deklicah, ki sta diskordantni za fenotip na kromosom X vezane recesivne bolezni (npr. Duchennova mišična distrofija se v polni klinični sliki pokaže pri eni dvojčici, druga pa nima kliničnih znakov bolezni).

Primer 5 Duchennova mišična distrofija

Pri provorojencu gospe je bila postavljena diagnoza Duchennove mišične distrofije (DMD), ki je bila potrjena tudi z genetsko preiskavo. V družini ni nikogar, ki bi imel podobne težave. Gospa je noseča in sprašuje, če se bolezen lahko ponovi.

Duchennova mišična distrofija se deduje na kromosom X vezano in je posledica mutacije v genu *DMD*.

Ob vprašanju ali se bolezen lahko ponovi, bi številni razmišljali, da je, glede na prazno družinsko anamnezo, mutacija pri dečku najverjetneje nastala na novo, zato verjetnost za bolezen pri sorojencu ni večja kot v splošni populaciji. Vendar to ne drži. Kako si to lahko razložimo?

Če privzamemo, da je v populaciji enako število moških, ki imajo en kromosom X in žensk, ki imajo dva kromosoma X, in da je stopnja mutacij v genu *DMD* enaka pri moških in pri ženskah, lahko sklepamo, da so moški nosilci tretjine kromosomov X z mutacijo v genu *DMD*. Ker praviloma nimajo

potomcev, se ta tretjina kromosomov X z mutacijo v genu *DMD* ne prenese na naslednjo generacijo, kar pomeni, da se ob nespremenjeni frekvenci bolezni v naslednji generaciji, nadomesti z na novo nastalimi mutacijami. Tretjina mutacij torej nastane na novo, zato je verjetnost, da je gospa prenašalka $2/3$.

Verjetnost, da bo otrok nosilec mutacije v genu *DMD* je enaka zmnožku verjetnosti, da je mati prenašalka ($2/3$) ter verjetnosti, da se prenese mutiran alel ($1/2$) in znaša 33%. Verjetnost za rojstvo dečka z mutacijo pa je 16.5%.

Gospa se odloči za genetsko analizo krvnega vzorca za ugotavljanje delecije v distrofinskem genu, ki je bila predhodno ugotovljena pri njenem sinu. Izvid preiskave je normalen. Ali še vedno obstaja povečano tveganje za rojstvo otroka z *DMD*?

Da, tveganje je še vedno večje kot v splošni populaciji. S preiskavo, ki je bila narejena, bi mutacijo v krvnem vzorcu pri gospe potrdili le v primerih, če ja gospa mutacijo podedovala od svoje matere ali pa je mutacija nastala v spolni celici pred oploditvijo in je zato prisotna v vseh celicah telesa. Izvid preiskave pa je normalen v primeru gonadnega mozaicizma, ki je pri *DMD* pogost, saj ga opisujejo pri 15-20%.

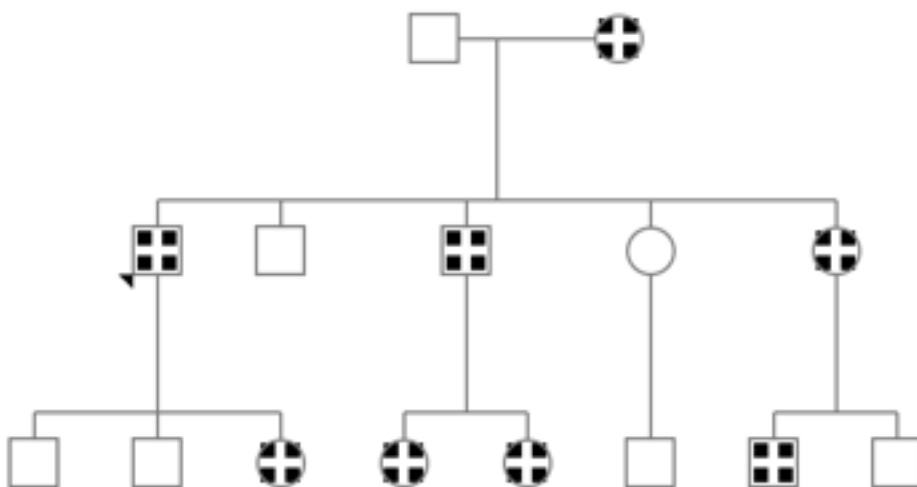
Literatura:

Darras BT, Miller DT, Urion DK. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [Updated 2014 Nov 26]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>

Na kromosom X vezano dominantno dedovanje

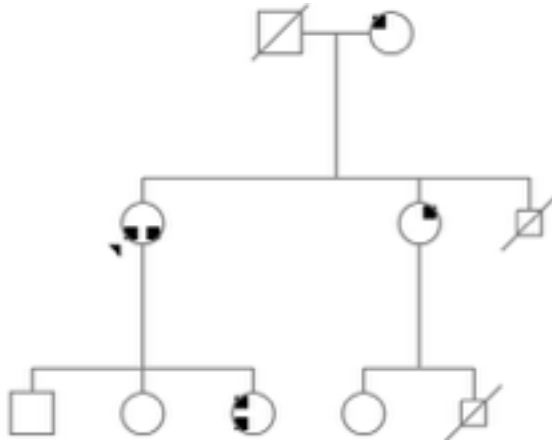
Definicija

Na kromosom X vezano dominantno dedovanje predstavlja enega redkejših načinov dedovanja. Bolezen se izrazi pri ženskah, ki imajo mutacijo na enem od dveh kromosomov X (heterozigoti) in pri moških, ki imajo mutacijo na edinem kromosomu X (hemizigoti). Kadar je bolan oče, hčerke vedno podedujejo bolezen, sinovi pa nikoli. Kadar je bolna mati, lahko bolezen podedujejo tako hčerke kot tudi sinovi (Slika 13).



Slika 13. Rodovnik na kromosom X vezane dominantno dedne bolezni.

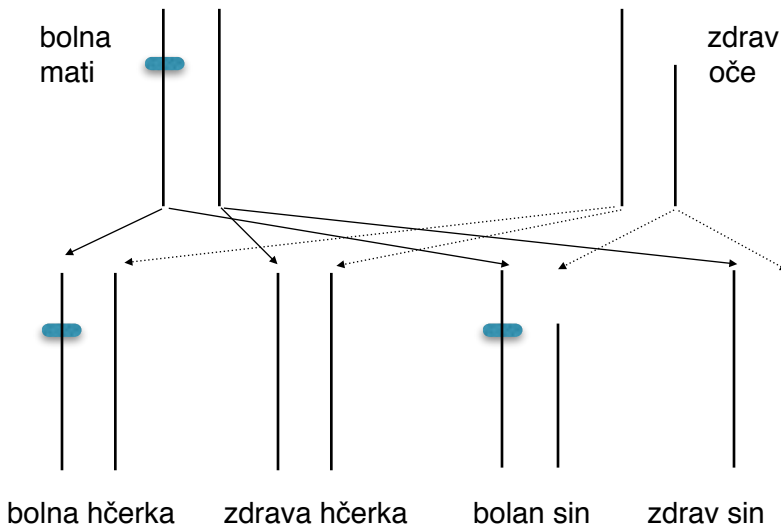
Nekatere na kromosom X vezane dominantne bolezni pri moških niso združljive z življenjem. Letalni učinek mutiranega alela pri hemizigotnih moških vodi v spontani splav ali znotrajmaternično smrt ploda (Slika 14).



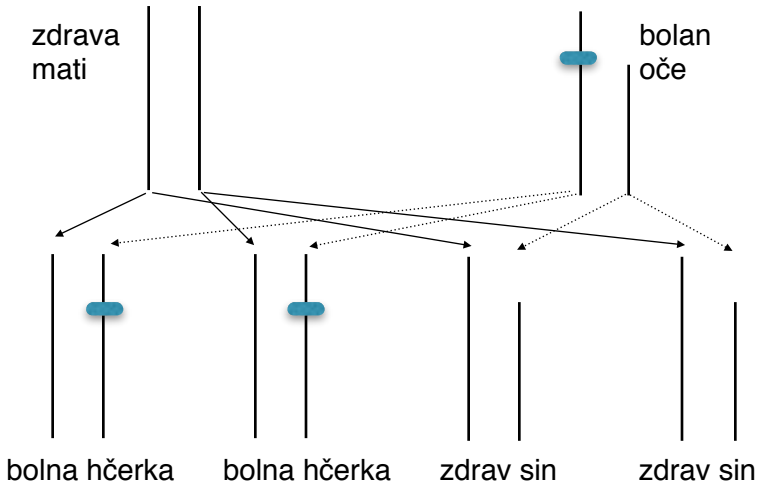
Slika 14. Rodovnik na kromosom X vezane dominantno dedne bolezni, ki je letalna pri moških.

Verjetnost ponovitve

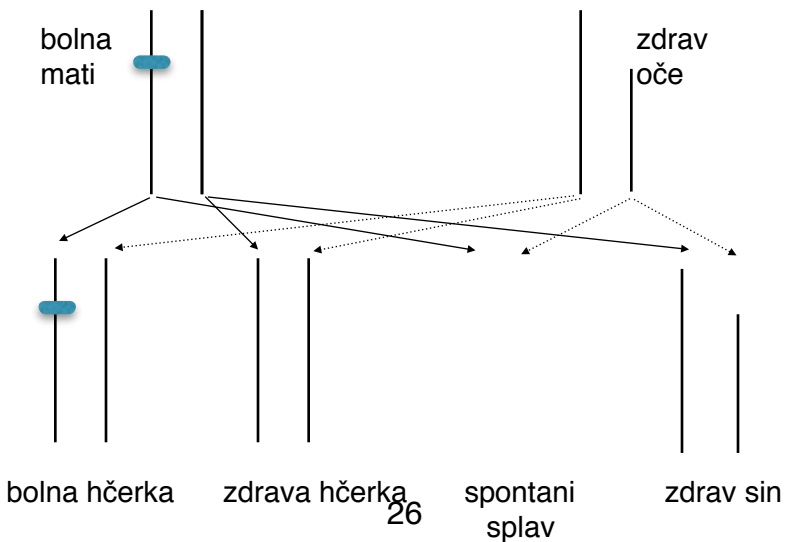
Pri potomcih bolne matere obstaja 50% verjetnost, da bodo podedovali bolezen. Zbolijo lahko hčerke ali sinovi (Slika 15).



Pri potomcih bolnega očeta obstaja 50% verjetnost, da bodo podedovali bolezen. Hčerke vedno podedujejo bolezenski alel, sinovi pa nikoli (Slika 16).



Pri na kromosom X vezanih dominantnih bolezenih, ki pri moških niso združljive z življenjem, bodo zdravi vsi rojeni sinovi bolne matere, 50% hčerk pa bo podedovalo bolezen (Slika 17).

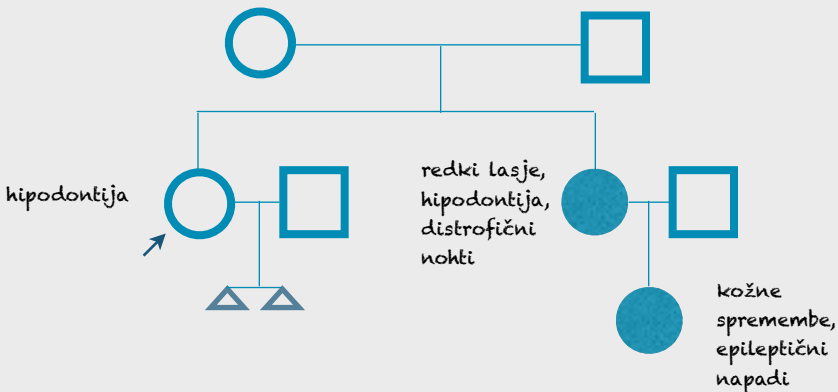


Primer 5

Inkontinenca pigmenta

Zaradi ponavljajočih spontanih splavov je bila na genetski posvet napotena gospa, ki načrtuje ponovno nosečnost. Prvi dve nosečnosti sta se zaključili s spontanim splavom v prvem trimesečju. Sprašuje po vzroku za ponavljajoče spontane splave.

Pred letom dni je njena sestra rodila hčerko, pri kateri so se drugi dan po rojstvu po koži desne spodnje okončine pojavile spremembe v poteku Blasckovih linij. Tretji dan je utrpela več epileptičnih napadov. Klinično je bil postavljen sum na inkotinenco pigmenta, ki je bil potrjen tudi z genetsko preiskavo, kjer je bila ugotovljena delecija 4 do 10 eksona gena *IKBKG*. Enaka mutacija je bila potrjena tudi pri njeni materi. Podatki družinske anamneze in kliničnega pregleda:



Inkontinenca pigmenta (IP) se deduje na kromosom X vezano. Pri plodovih moškega spola z IP praviloma pride do spontanega splava. Izjemoma se IP lahko izrazi tudi pri dečkih. V tem primeru gre za somatski mozaicizem, ko mutacija ni prisotna v vseh telesnih celicah, ali za Klinefelterjev sindrom, ko je prisoten dodaten kromosom X (47,XXY).

Penetranca IP je visoka, klinična slika pa lahko zelo raznolika tudi med članicami iste družine.

Podatki družinske anameze in prisotnost hipodontije ter dva zgodnja spontana splava govorijo v prid temu, da ima tudi preiskovanka IP, zato ji ponudimo genetsko testiranje.

Gospa se odloči za genetsko analizo krvnega vzorca za ugotavljanje delecije 4-10 eksona v genu *IKBKG*, ki je bila predhodno ugotovljena pri njeni sestri. Tudi pri gospe je ugotovljena mutacija. Kaj to pomeni za njene potomce?

Gospa ima večjo verjetnost za zgodnji spontani splav kot je le-ta v splošni populaciji. Pri moških plodovih z mutacijo namreč pričakujemo spontani splav. Pri živorojenih otrocih pa obstaja 33% verjetnost za rojstvo deklice z IP, 33% verjetnost za rojstvo zdrave deklice in 33% verjetnost za rojstvo zdravega dečka.

Literatura:

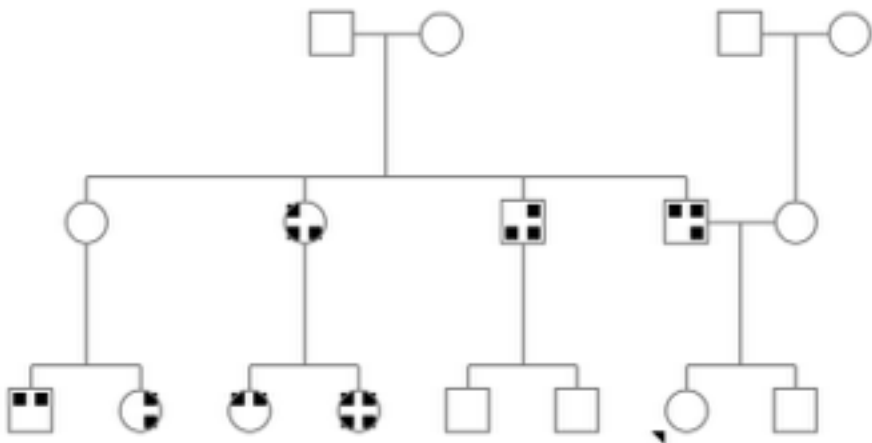
Scheuerle AE, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. 1999 Jun 8 [Updated 2015 Feb 12]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>

Mitohondrijsko dedovanje

Definicija

Kromosomi v jedru celice predstavljajo glavni, a ne edini vir DNA. Tudi mitohondriji vsebujejo majhen krožni kromosom, ki nosi zapis za 37 genov. Za normalno strukturo in delovanje mitohondrijev so potrebne tako beljakovine, ki jih kodira jedrna DNA, kot tudi beljakovine, ki jih kodira mitohondrijska DNA. Mitohondrijske bolezni se zato lahko dedujejo avtosomno dominantno, avtosomno recesivno, na kromosom X vezano ali pa mitohondrijsko. Večina bolezni, ki so posledica nepravilne strukture ali delovanja mitohondrijev, se deduje mendelsko, le majhen delež pa mitohondrijsko.

Bolezni, ki so posledica mutacij v mitohondrijski DNA, se dedujejo mitohondrijsko. Zarodek prejme mitohondrije praviloma le od matere. Jajčna celica vsebuje približno 100 000 mitohondrijev, semenčice pa manj kot 100 in tudi ti se po oploditvi praviloma odstranijo. Zarodek prejme mitohondrije, ki jih prispeva jajčna celica, zato se mitohondrijsko dedne bolezni dedujejo preko matere in ne preko očeta (Slika 18).



Slika 18. Rodovnik bolezni, ki se deduje mitohondrijsko.

Vsaka celica vsebuje številne mitohondrije. Kadar se mutacija nahaja v vseh mitohondrijih, govorimo o homoplazmiji, kadar pa se mutacija nahaja v deležu mitohondrijev v celici, preostali mitohondriji pa imajo normalen mitohondrijski DNA zapis, govorimo o **heteroplazmiji**. Delež mitohondrijev z mutacijo se med tkivi lahko razlikuje. V določenem časovnem obdobju se razlike lahko pojavijo tudi znotraj posameznega tkiva. S pojavom heteroplazmije si lahko razložimo nepopolno penetranco in veliko raznolikost v ekspresiji mitohondrijskih bolezni.

Verjetnost ponovitve

Mutacije v mitohondrijski DNA pri osebi z mitohondrijsko boleznijo lahko nastanejo na novo (pogosto pri delecijah mitohondrijske DNA) ali pa so podedovane po materi (pogosto pri točkastih mutacijah v mitohondrijski DNA). Mati, ki je nosilka mutacij v mitohondrijski DNA, je lahko zdrava, če je delež mutiranih mitohondrijev v večini tkiv nizek. Zbolijo lahko vsi potomci matere, ki ima mutacijo mitohondrijske DNA. Teža klinične slike je zelo različna in je odvisna od razmerja med mitohondriji z mutirano mitohondrijsko DNA in mitohondriji brez mutirane mitohondrijske DNA (heteroplazmija). Z enako verjetnostjo zbolijo hčerke in sinovi, pri nekaterih boleznih pa je penetranca pri moških večja kot pri ženskah (npr. pri Leberjevi optični nevropatiji). Bolni moški praviloma ne prenesejo mutirane mitohondrijske DNA na svoje potomce.

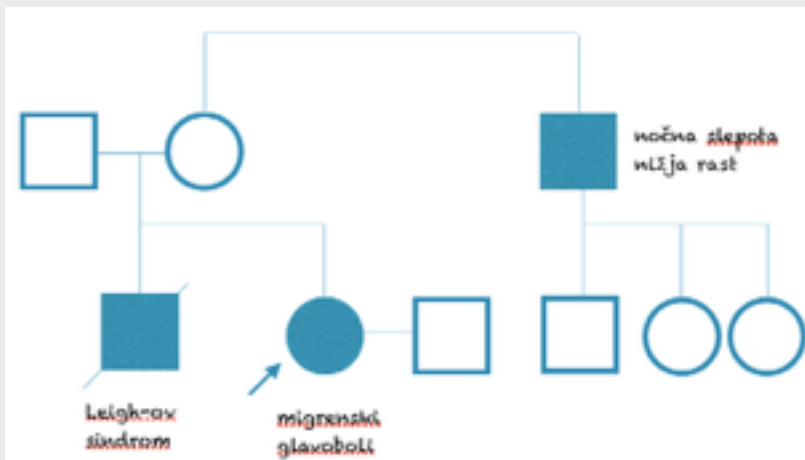
Primer 6

Leigh-ov sindrom

Na predkonceptijski genetski posvet je bil napoten par. Gospejih brat je umrl v starosti 15. mesecev. Gospo zanima, če se bolezen lahko ponovi tudi pri njenih otrocih?

Iz dokumentacije je razvidno, da je brat počasi pridobival na telesni teži, pogosto je bruhal, bil je razdražljiv. Pozno je osvojil motorične mejnike, ob vnetnih obolenjih je prišlo do regresije. Glede na izvid MRI slikanja glave so postavili sum na Leigh-ov sindrom.

Podatki usmerjene družinske anamneze:



Leigh-ov sindrom je progresivno nevrodegenerativno obolenje, ki nastane zaradi nepravilnega delovanja mitohondrijev. V 70% so vzrok mutacije v jedrni DNA, pri čemer se bolezen lahko deduje avtosomno dominantno, avtosomno recesivno ali na kromosom X vezano. Pri 30% je bolezen posledica mutacij v mitohondrijski DNA.

Enaka mutacija v mitohondrijski DNA se lahko kaže s klinično sliko Leigh-ovega sindroma, NARP (Nevrogena mišična oslabelost, Ataksija, Retinitis Pigmentoza) ali pa s kombinacijo simptomov značilnih za Leigh-ov sindrom, NARP ali mitohondrijske bolezni. V ta sklop vključujemo učne težave, mišično oslabelost, nočno slepoto, izgubo sluha, sladkorno bolezen, migrene, nenadno srčno smrt. Če je delež mitohondrijev z mutirano mitohondrijsko DNA nizek, so lahko osebe tudi brez kliničnih znakov.

Glede na rodovnik se bolezen v družini najverjetneje deduje mitohondrijsko. Za potrditev je potrebna genetska analiza. Pri osebah, ki nimajo kliničnih zank bolezni ali pa so klinični znaki blagi, je lahko rezultat genetske analize krvnega vzorca normalen. Levkociti se z leti namreč lahko znebijo mutiranih

mitohondrijev. Primernejši vzorec za analizo je urinski sediment ali pa skeletna mišica.

Z genetsko analizo je bila pri gospe potrjena mutacija m.8993T>G v mitohondrijski DNA v krvnem vzorcu. Mutacija je prisotna v približno 50% mitohondrijev.

Gospa je prenašalka mutacije v mitohondrijski DNA, zato obstaja tveganje, da bodo vsi njeni potomci mutacijo podedovali. Ali se bo bolezen pri njih tudi izrazila in v kako hudi obliki, je odvisno od deleža in tkivne porazdelitve mutiranih mitohondrijev.

Literatura:

Thorburn DR, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [Updated 2014 Apr 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/>

Glavne značilnosti različnih načinov dedovanja

Avtosomno dominantno dedovanje

- Fenotip se izrazi, če je mutacija gena prisotna na enem od homolognih avtosomnih kromosomov.
- Potomci osebe z avtosomno dominantno boleznijo imajo 50% verjetnost, da podedujejo mutiran gen.
- Moški in ženske imajo enako verjetnost, da zbolijo. Prav tako obstaja enaka verjetnost za prenos mutacije na hčerke ali sinove.
- Družinski člani, ki niso nosilci mutiranega gena, ne morejo prenesti bolezni na otroke.
- Starost ob pojavu prvih bolezenih znakov ter teža klinične slike se lahko tudi med posamezniki iste družine zelo razlikuje (različna ekspresivnost).
- Pri določenih avtosomno dominantnih boleznih se pri deležu oseb, ki bodo nosilci mutiranega gena, klinična slika bolezni ne bo pokazala (nepopolna penetranca). V rodovniku lahko ta fenomen vidimo kot "preskakovanje" generacije.
- Pri določenih avtosomno dominantnih boleznih je lahko klinična slika iz generacije v generacijo vedno težja (fenomen anticipacije).
- Bolezen se prenaša iz generacije v generacijo - vertikalni vzorec rodovnika.

Avtosomno recesivno dedovanje

- Fenotip se izrazi, če je mutacija gena prisotna na obeh homolognih avtosomnih kromosomih (homozigot ali sestavljen heterozigot).
- Kadar sta oba starša prenašalca, obstaja pri potomcih 25% verjetnost, da zbolijo.
- Moški in ženske imajo enako verjetnost, da zbolijo.
- Osebe, ki imajo mutacijo gena le na enem od homolognih avtosomnih kromosomov (heterozigotno stanje), praviloma nimajo kliničnih znakov bolezni.
- Najpogosteje zbolijo le sorojenci. V več kot eni generaciji se bolezen pojavi, kadar je prevalenca bolezni visoka ali kadar gre za poroke med sorodniki (konsangvinost).

- Bolni sorojenci imajo ponavadi podobno klinično sliko.
- Verjetnost, da so zdravi sorojenci prenašalci mutiranega gena v heterozigotnem stanju, je 2/3.
- Bolezen se ponavadi pojavi le v eni generaciji. Zboli en ali več bolnih sorojencev - horizontalen vzorec rodovnika.

Na kromosom X vezano dedovanje

- Fenotip je posledica mutacije gena, ki leži na kromosomu X.
- Prenos mutacije iz moškega na moškega ni mogoč. Sinovi od očeta namreč podedujejo kromosom Y in ne kromosom X.
- Vse hčerke bolnega moškega bodo podedovale mutiran gen.
- Zdravi moški praviloma nimajo mutiranega gena in ga ne morejo prenesti na svoje potomce.
- Sin matere prenašalke ima 50% verjetnost, da zboli.
- Hčerka matere prenašalke ima 50% verjetnost, da podeduje mutiran gen in je prenašalka. Pri nekaterih na kromosom X vezanih boleznih se klinični znaki lahko pojavijo tudi pri ženskah.
- Pri na kromosom X vezanih dominantnih boleznih imajo tako hčerke kot sinovi matere, ki je nosilka mutiranega gena na kromosomu X, 50% verjetnost, da zbolijo. Številne na kromosom X vezane dominantne bolezni pri moških niso združljive z življenjem, kar se kaže s pogostejšimi spontanimi splavi ali znotrajmaternično smrtjo ploda.
- Ženske le izjemoma zbolijo s polno klinično sliko za na kromosom X vezano recesivno boleznijo. Najpogostejši vzroki so: mutacija gena na obeh alelih, le ena kopija kromosoma X (Turnerjev sindrom), translokacija med kromosomom X in avtosomnim kromosomom.

Mitohondrijsko dedovanje

- Mitohondrijsko DNA praviloma podedujemo od matere.
- Z enako verjetnostjo zbolijo hčerke in sinovi.
- Zbolijo lahko vsi potomci matere, ki ima mutacijo mitohondrijske DNA. Teža klinične slike je lahko zelo različna in je odvisna od razmerja med mitohondriji z mutirano mitohondrijsko DNA in mitohondriji brez mutirane mitohondrijske DNA (heteroplazmija).

- Bolni moški praviloma ne prenesejo mutirane mitohondrijske DNA na svoje potomce.

Slovarček

Alel - ena od alternativnih oblik gena ali sekvence DNK na določenem kromosomskem mestu (lokusu). Na vsakem avtosomnem lokusu ima oseba dva alela, enega je podedovala od mame, enega pa od očeta.

Anticipacija - fenomen zgodnejšega pojavljanja bolezni oziroma hujše klinične slike pri prehodu iz generacije v generacijo. Pogosto pri boleznih trinukleotidnih zaporedij.

Autosomni kromosomi - pri ljudeh so to kromosomi od številke 1 do 22.

Dinamične mutacije - mutacije, povezane s povečanim številom trinukleotidnih zaporedij, ki se nestabilno prenašajo s staršev na potomce.

Ekspresivnost - stopnja izražanja dedne lastnosti, na katero odločilno vpliva določen gen. Različna ekspresivnost je pogosta lastnost avtosomno dominantnih obolenj.

Fenotip - vse fizične in biokemijske lastnosti organizma ali celice, ki se razvijejo na podlagi genotipa in vpliva okolja.

Gen - funkcionalna enota dednosti, sestavljena iz zaporedja nukleotidov DNK.

Genotip - genska sestava organizma. Pogosto ga uporabljamo v povezavi z genetsko značilnostjo organizma na določenem lokusu.

Heterozigot - oseba, ki ima različna alela na določenem genetskem lokusu.

Heteroplazmija - mozaicizem znotraj celice: različni mitohondrijski genomi v različnih mitohondrijih iste celice.

Homozigot – oseba, ki ima enaka alela na določenem genetskem lokusu.

Hemizigot – pri diploidnem organizmu govorimo o hemizigotnem stanju, kadar je prisotna le en alel namesto dveh. Nastane zaradi delecije drugega alela. Moški so hemizigoti za vse gene, ki se nahajajo samo na kromosomu X.

Konsangvinost – genetsko sorodstvo med partnerji (zakonci) zaradi skupnega prednika.

Kromosom – nitasta struktura v celičnem jedru, nosilec genov, sestavljen iz kromatina: DNK in beljakovin.

Mutacija – dedna genetska sprememba v količini ali strukturi DNK, kar se kaže v spremembi značilnosti organizma ali posamezne celice.

Penetranca – je fenomen »vse ali nič«, ki se nanaša na pojav bolezni ali pa na odsotnost bolezni pri nosilcu mutiranega gena. Če je penetranca popolna, pomeni, da bo vsak nosilec mutiranega gena tudi zbolel. Nasprotno se pri nepopolni penetranci bolezen pri deležu nosilcev mutacije ne izrazi.

Sindrom – sočasno pojavljanje razvojnih nepravilnosti različnih organskih sistemov, ki so lahko posledica monogenske ali kromosomske genetske predispozicije.

Trinukleotidna zaporedja – tri nukleotide dolga zaporedja DNK, katerih število ponovitev se med posamezniki razlikuje. Če število ponovitev preseže določeno število, lahko pride do spremembe genske ekspresije.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.8-056.7:575.1(0.034.2)

WRITZL, Karin

Kako se deduje? [Elektronski vir] : opisi načinov dedovanja na primerih nevroloških bolezni / Karin Writzl. - El. knjiga. - Ljubljana : Univerzitetni klinični center, Ginekološka klinika, Klinični inštitut za medicinsko genetiko, 2015

ISBN 978-961-6442-64-0 (pdf)

278647808