

Wybrane zagadnienia z genetyki chorób skóry

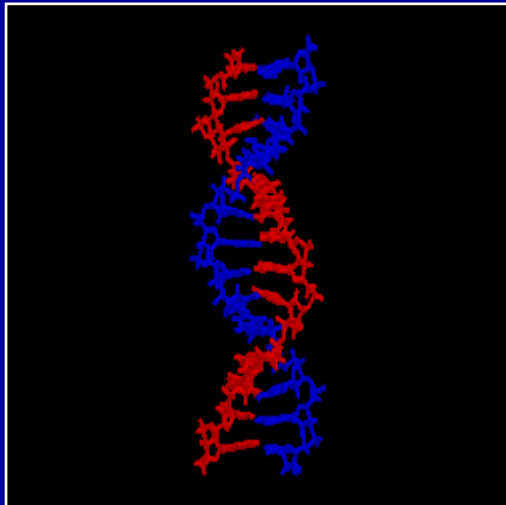
Bogusław Nedoszytko

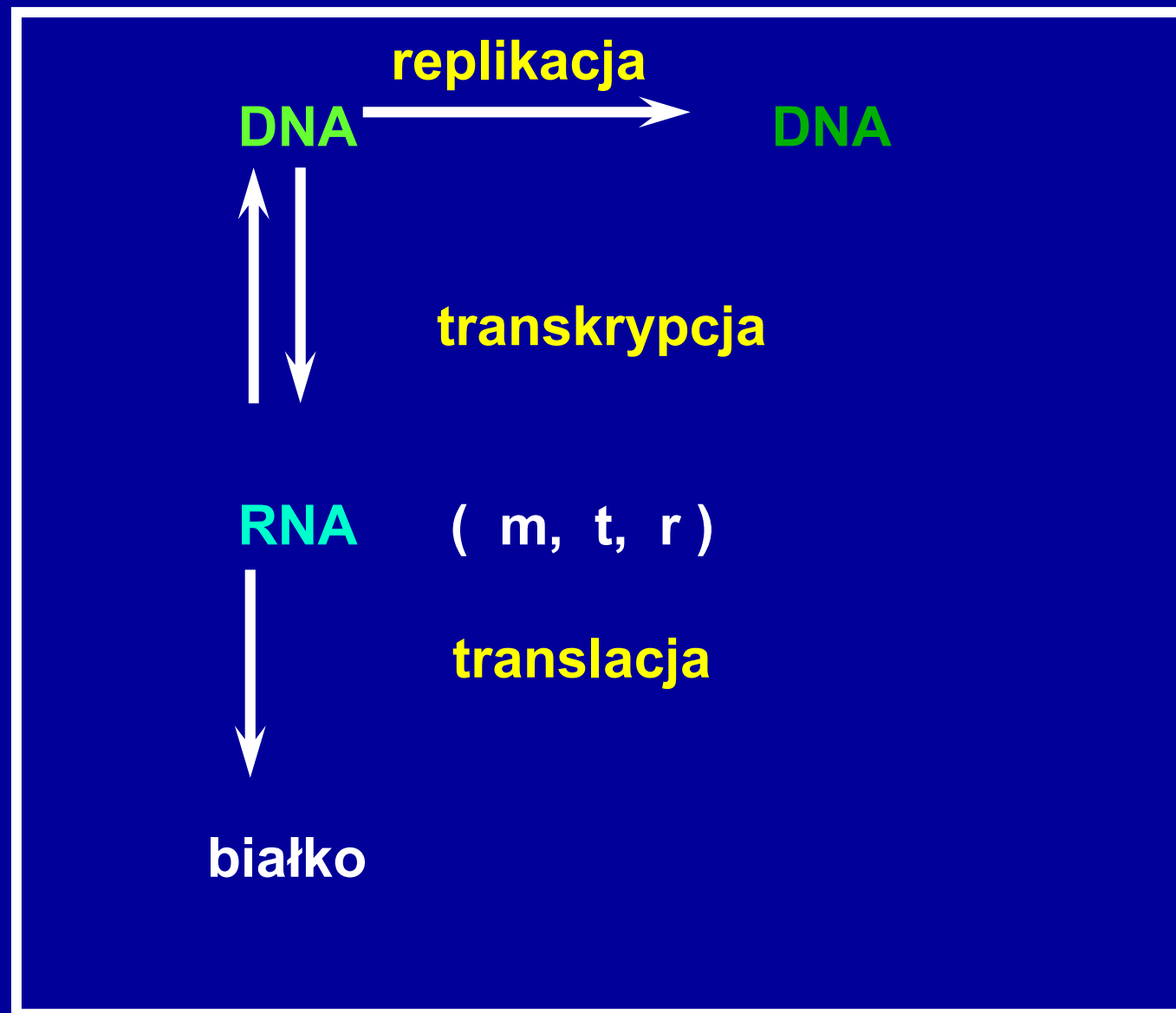
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
AM w Gdańsku



Gen –jednostka dziedziczności, odcinek kwasu dezoksynukleinowego (DNA) kodujący jeden łańcuch polipeptydowy lub jedną cząsteczkę kwasu rybonukleinowego (RNA).

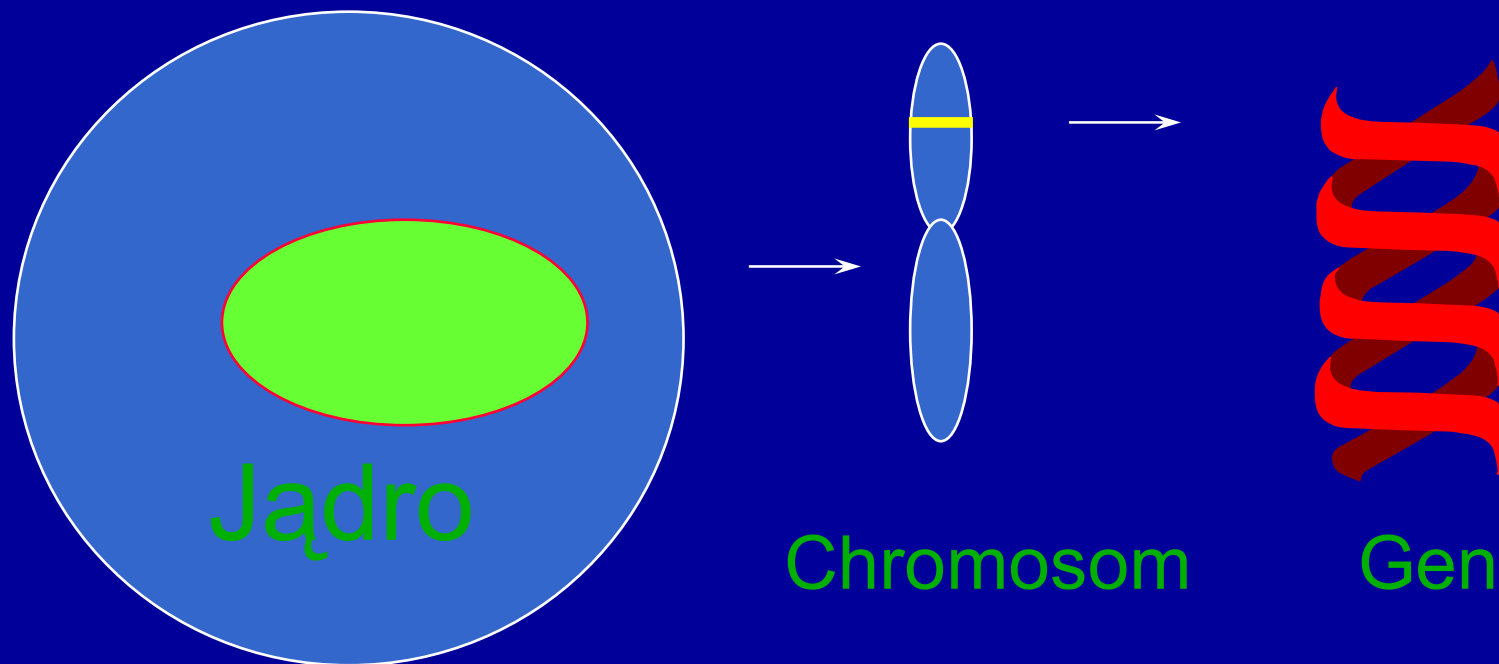
Gen - odcinek DNA kodujący jeden łańcuch polipeptydowy.





Gen - odcinek DNA kodujący jeden łańcuch polipeptydowy.

Gen zajmuje stałe miejsce (**locus**) w chromosomie homologicznym



Genom człowieka:

46 chromosomów

2,6 metra DNA

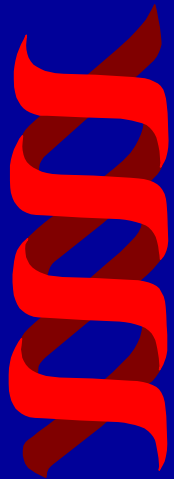
3 miliardy par nukleotydów (A,T,G,C)

30 000 –40 000 genów

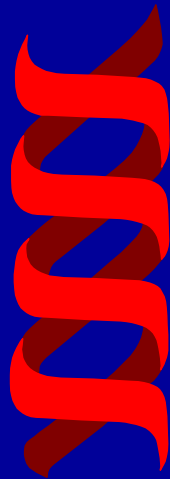


**Gen 1000 - 200 000 par
nukleotydów**

Genotyp - allele obecne w jednym locus, cała informacja genetyczna zawarta w genach danej komórki lub organizmu



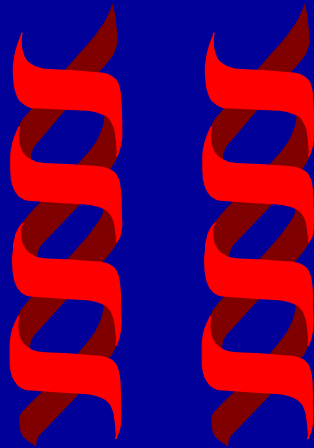
A



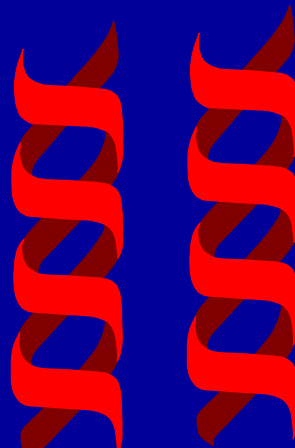
a

Homozygota - osoba z parą identycznych alleli w chromosomach homologicznych.

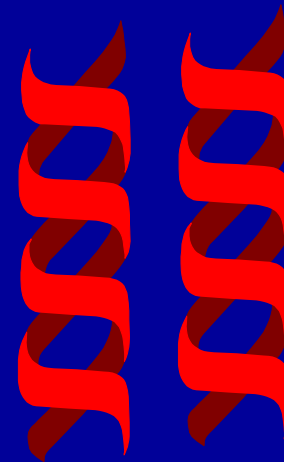
Heterozygota - osoba z dwoma różnymi allelami w chromosomach homologicznych.



A A

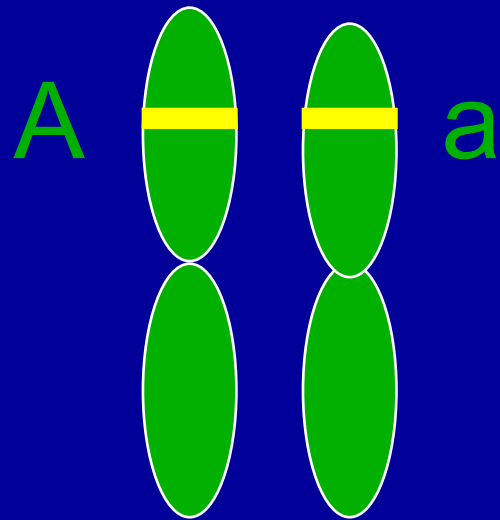


A a

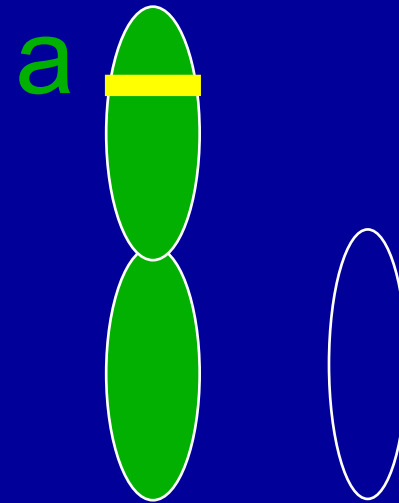


a a

Hemizygota - mężczyzna posiadający tylko jeden allel genu zlokalizowanego na chromosomie płciowym X.



X^A X^a
Kobieta



X^a Y
Mężczyzna

Gen dominujący - gen ujawniający się fenotypowo u homozygoty , jak i u heterozygoty.

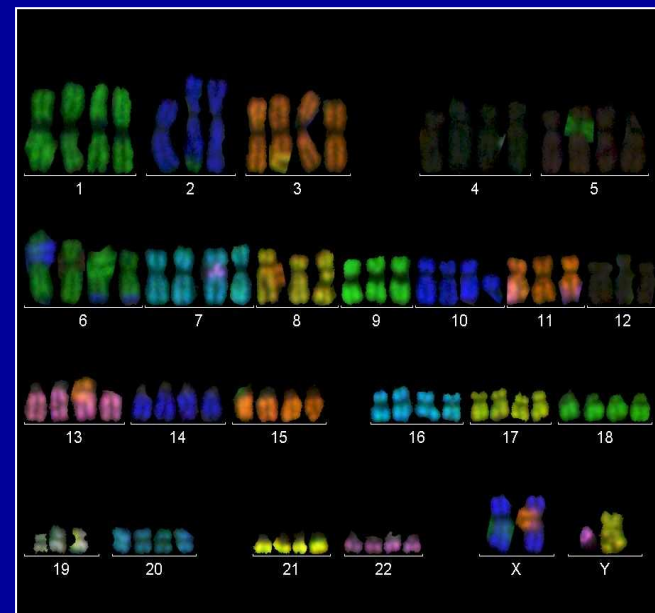
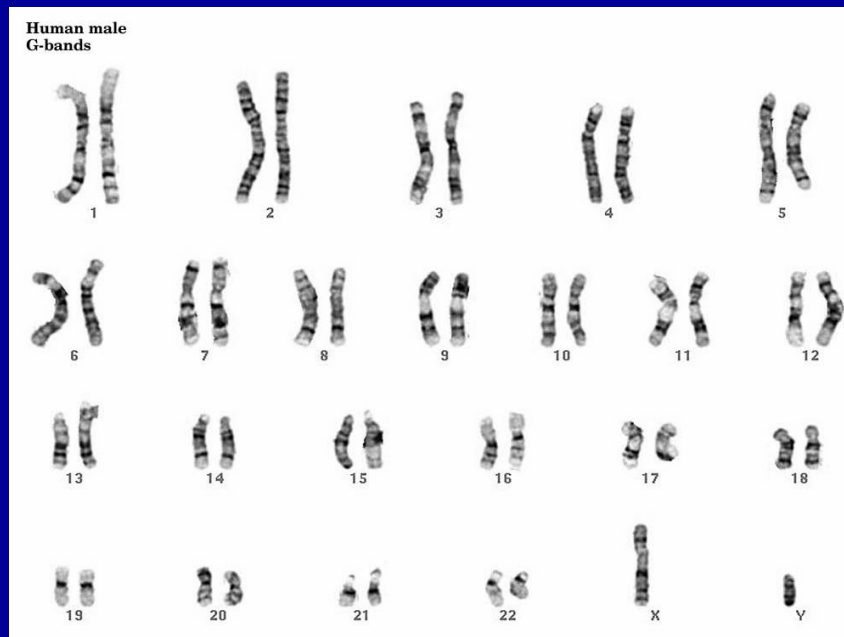
Gen recesywny - gen ujawniający się fenotypowo tylko u homozygoty.

Kodominacja - ujawnianie się w fenotypie heterozygoty obu alleli.

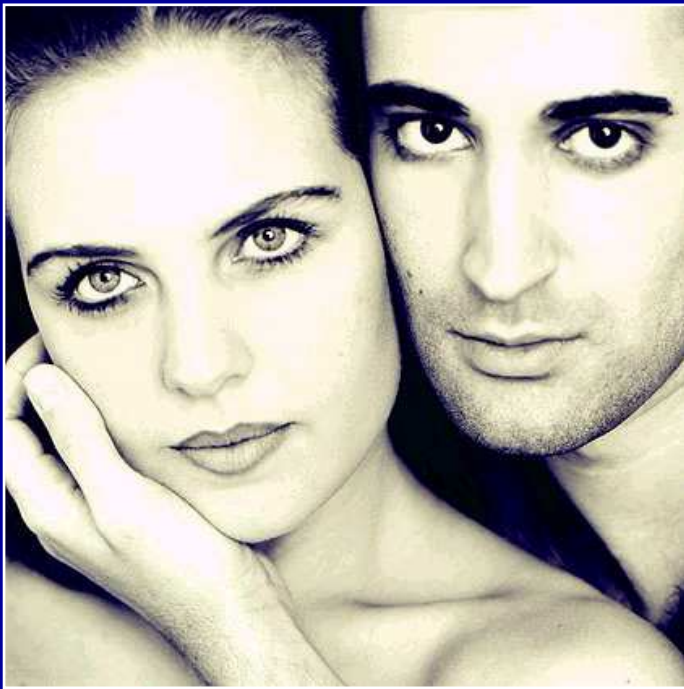
Cecha autosomalna - cecha kodowana przez gen mający swój locus w chromosomach autosomalnych.

Cecha sprzężona z płcią (z chromosomem X) - cecha kodowana przez gen mający swój locus w chromosomie płciowym X.

Cecha holandryczna - cecha kodowana przez gen mający swój locus w chromosomie płciowym Y.



Fenotyp - obserwowane cechy charakterystyczne osobnika, których ujawnianie się jest wynikiem oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych.



Ekspresja genu - stopień fenotypowego przejawiania się genu. **Stopień nasilenia cechy, objawów** .



Genetycznie uwarunkowane choroby człowieka

- Chromosomowe (chromosomopatie).
- Jednogenowe:
 - Autosomalne recesywne.
 - Autosomalne dominujące.
 - Sprzężone z chromosomem X recesywne.
 - Sprzężone z chromosomem X dominujące.
- Wieloczynnikowe.
- Mitochondrialne.
- Mutacje komórek somatycznych.
- Zaburzenia ekogenetyczne i farmakogenetyczne

Częstości występowania chorób genetycznych

Rodzaj uwarunkowania	Liczba chorób	Częstość na 1000 żywych urodzeń
Chromosomowe	>400	6
Jednogenowe		
Autosomalne dominujące	2201	10
Autosomalne recesywne	1420	2
Sprzężone z X-recesywne	286	2
Sprzężone z X-dominujące	9	rzadkie
Wieloczynnikowe		
Wady rozwojowe	>50	6
Choroby przewlekłe dorosłych	>50	50 ←
Mitochondrialne	8	rzadkie



- Zdrowy mężczyzna



- Chory mężczyzna



- Zdrowa kobieta



- Chora kobieta



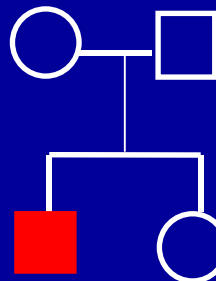
- Mężczyzna, nosiciel cechy
autosomalnej recesywnej



- Kobieta nosicielka cechy recesywnej
sprzężonej z chromosomem X

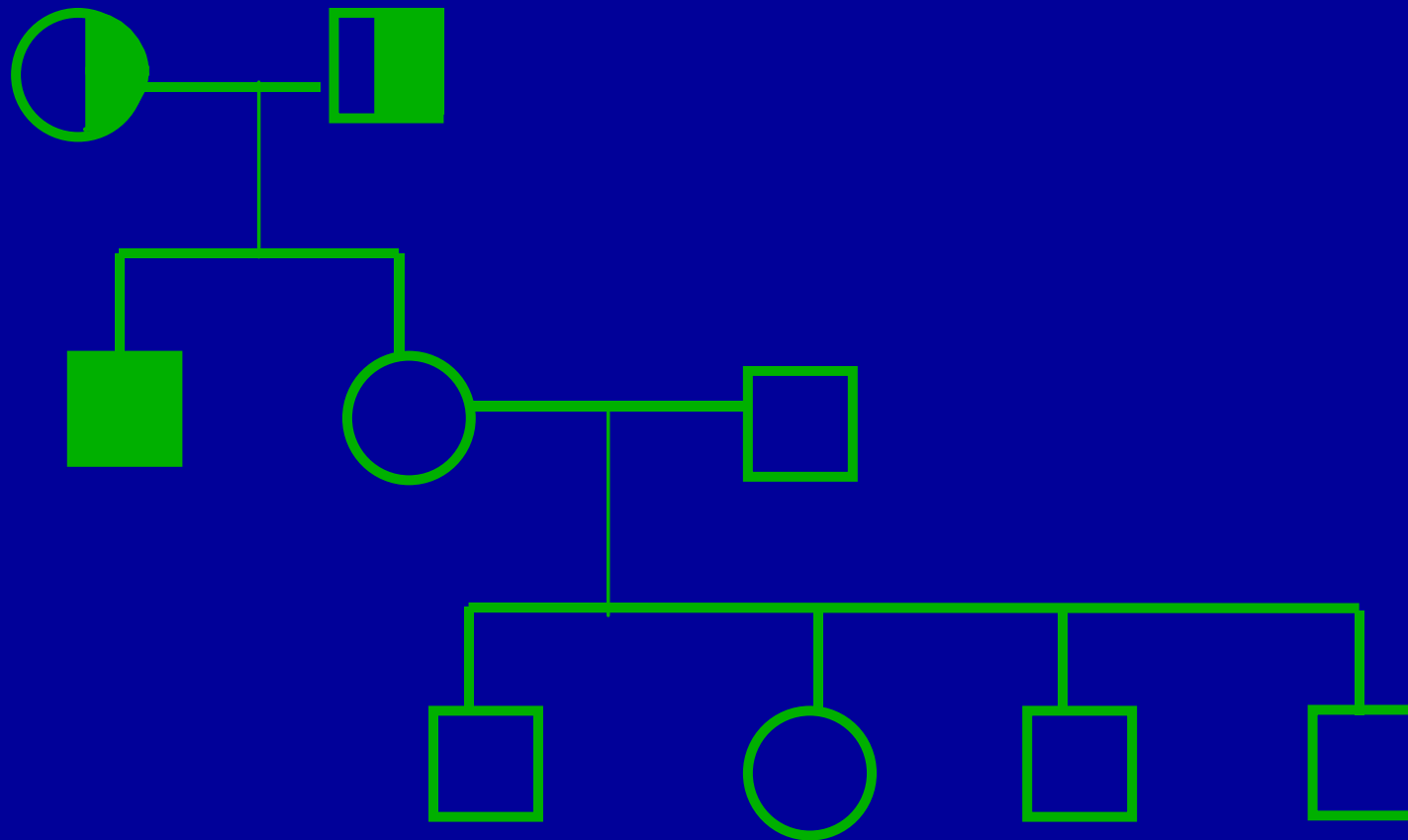


- Małżeństwo

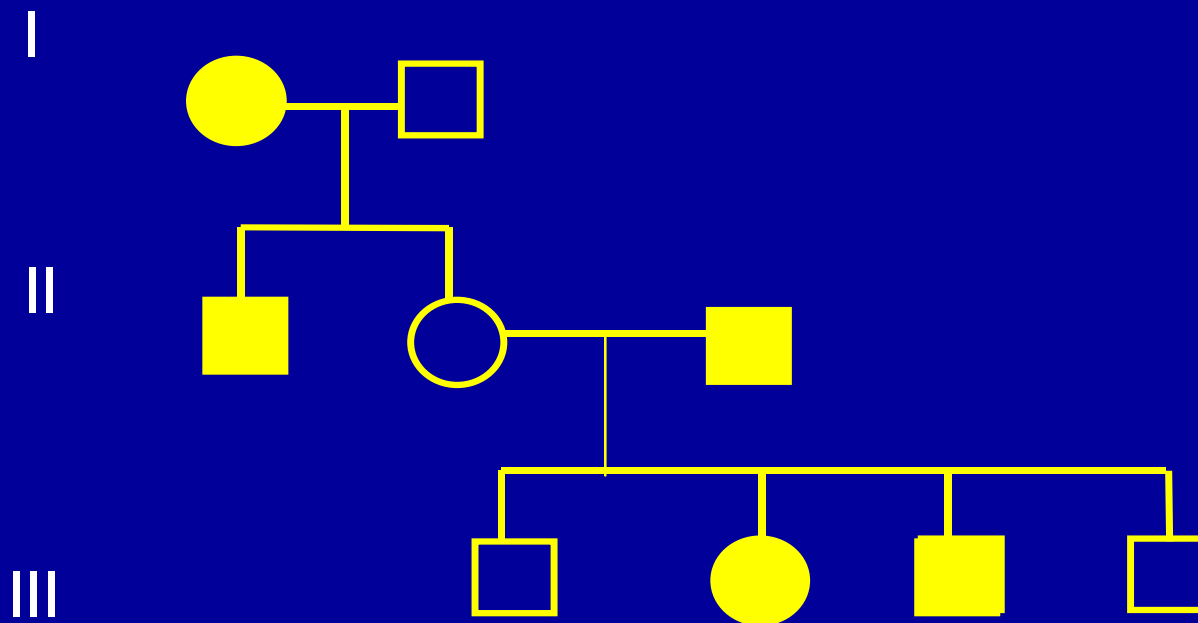


- Rodowód rodziny, rodzice zdrowi,
- starszy syn chory, córka zdrowa

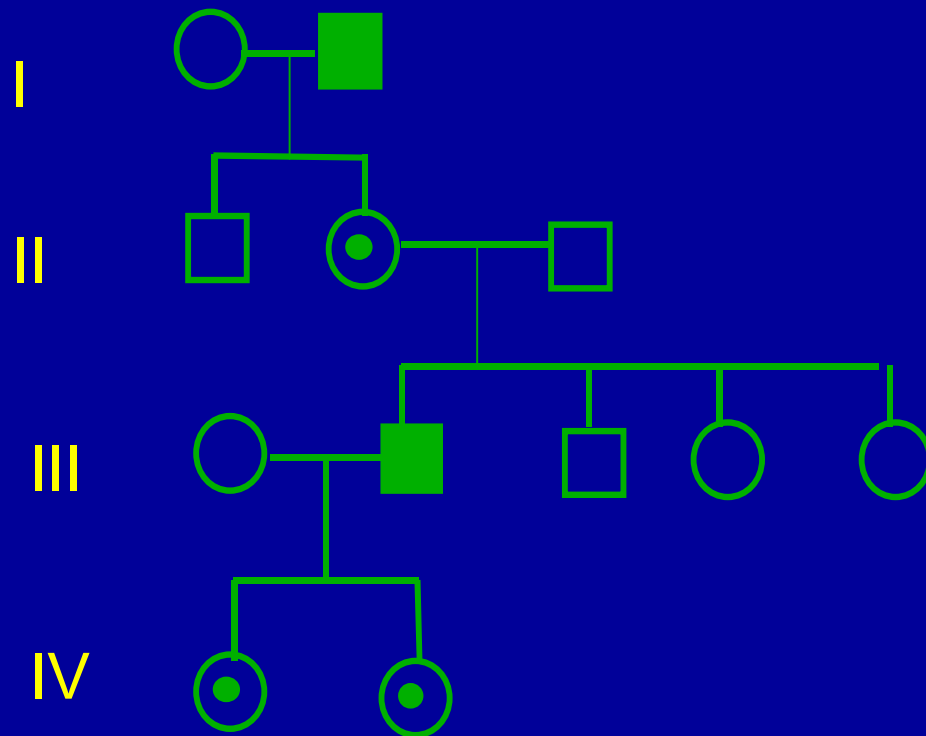
Dziedziczenie autosomalne recesywne



Dziedziczenie autosomalne dominujące



Dziedziczenie sprzężone z płcią recesywne.



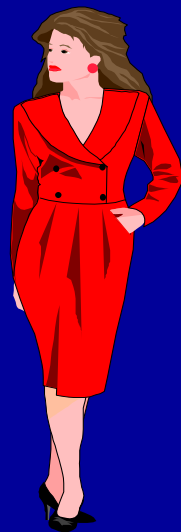
Zjawiska utrudniające ustalenie sposobu dziedziczenia na podstawie analizy rodowodu.

- **Mutacja *de novo*** (achondroplazja).
- **Niepełna penetracja genu** (retinoblastoma, monilethrix).
- **Fenokopie** (fokomelia po talidomidzie i acheiropodia).
- **Heterogenia** (rogowiec dłoni i stóp, porfirie, rybia łuska, epidermolysis bullosa).
- **Późna ekspresja genu** (choroba Huntingtona).
- **Zmienna ekspresja genu** (monilethrix)
- **Lyonizacja** (ektodermalna dysplasia anhydrotica).

Częstości urodzeniowe i częstości nowych mutacji w chorobach autosomalnych dominujących.

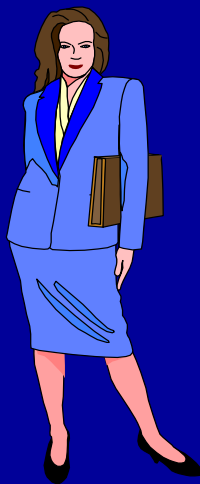
Choroba	Częstość urodzeniowa	Mutacje na milion gamet	Nowe mutacje
Nerwiakowłóknikowość	1/3000	100	50%
Z. Marfana	1/66 000	5	15%
Achondroplazja	1/26 000	14	80%
Ch. Huntingtona	1/18 000	5	1%
Hyperkeratosis epidermolytica	1:300 000		50%

Penetracja genu - procentowa częstość z jaką ujawnia się gen dominujący lub recesywny. Gdy gen ma **niepełną penetrację** - ujawnia się tylko u części osób, które go posiadają.



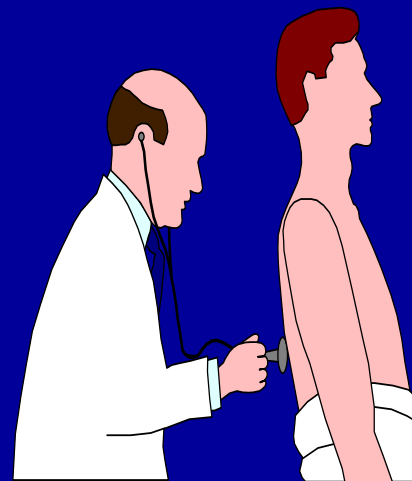
aa

zdrowa



Aa

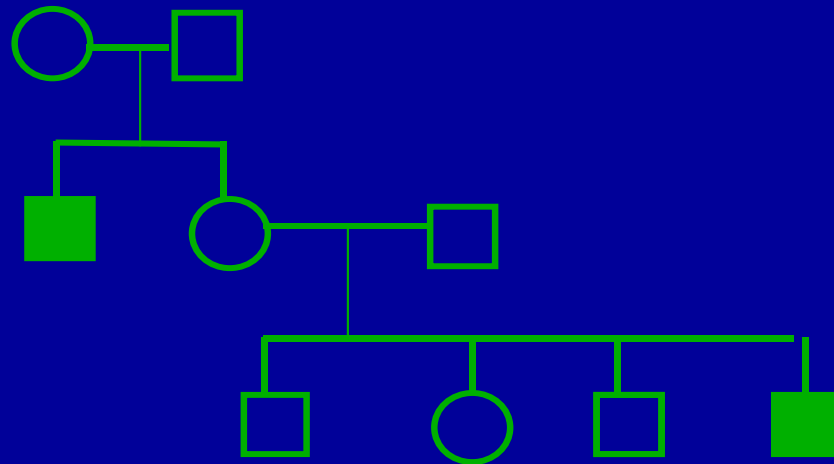
zdrowa



Aa

chory

Dziedziczenie retinoblastoma (penetracja genu 80%).



Heterogenia - podobne fenotypy wywoływane są przez różne genotypy. Odmienny sposób dziedziczenia tej samej choroby w różnych rodzinach.

Heterogenia alleliczna - podobne fenotypy wywoływane są przez różne allele tego samego genu.

Heterogenia niealleliczna - podobne fenotypy wywoływane są przez geny z różnych locii.

- zespół CHILD i zespół Conradi- Hunermana s.391 h.a.?
- rogowiec dłoni i stóp (AD, AR),
- porfirie (cutanea tarda - AD, erythropoetica congenita -AR)
- rybia łuska (XR, AD),
- epidermolysis bullosa (AD, AR)
- cutis laxa – (AD, AR)

Fenokopia - wywołane środowiskowo naśladownictwo cechy uwarunkowanej genetycznie.

- **fokomelia po talidomidzie i acheiropodia**
- **pemphigoid uw. genetycznie i po lekach**
- **trądzik pospolity i polekowy lub kosmetyczny**
- **skóra wiotka (cutis laxa) wrodzona i nabyta (pokrzywki, LE)**

Choroby autosomalne recesywne

Dziedziczenie autosomalne recesywne

Genotyp

Fenotyp

AA

Osoba zdrowa

Aa

Osoba zdrowa, nosiciel

aa

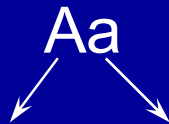
Chora

Dziedziczenie cech autosomalnych recesywnych:

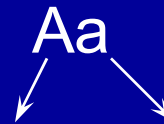
Rodzice: Mężczyzna zdrowy x Kobieta zdrowa

Genotyp:

Aa



Aa



Gamety:

A i a

A i a

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Potomstwo: 75% dzieci zdrowych
25% dzieci chorych

Częstości chorób autosomalnych recesywnych

Choroba	Częstość na 1000 urodzeń
Mukowiscydoza	0,5
Upośledzenie umysłowe recesywne	0,5
Głuchota wrodzona	0,2
Fenyloketonuria	0,1
Rdzeniowy zanik mięśni	0,1
Ślepotą recesywną	0,1
Zespół nadnerczowo-płciowy	0,1
Mukopolisacharydozy	0,1
Inne	0,3
Ogółem	2/1000

Dermatozy dziedziczące się autosomalnie recesywnie.

Albinizm uogólniony



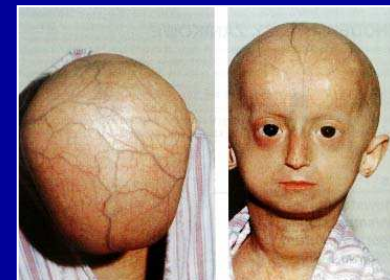
**Skóra pergaminowata i barwnikowa
(Xeroderma pigmentosum)**



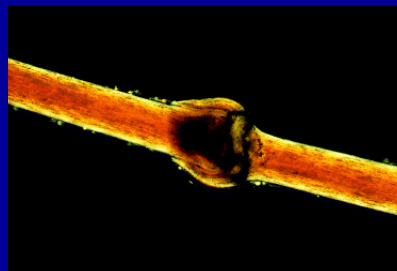
Porfiria erytropoetyczna wrodzona

Epidermodysplasia verruciformis

**Progeria (z. Wernera,
z. Hutchinsona i Gilforda)**



Z. Nethertona



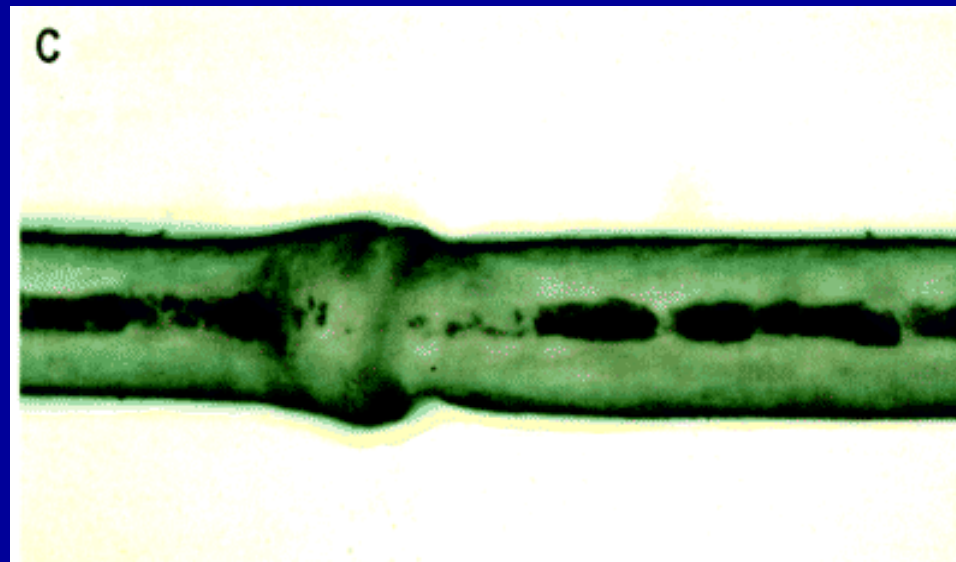
Zespół Nethertona

Dziedziczenie: AR, w większości dotyczy dziewczynek.

Triada objawów:

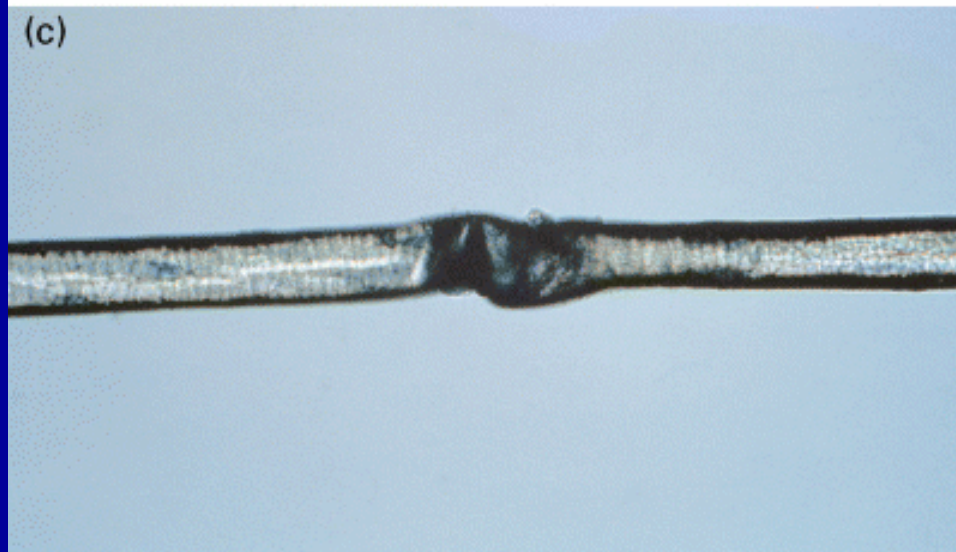
- zmiany skórne o cechach wrodzonej uogólnionej erytrodermii z obfitym złuszczeniem naskórka w okresie noworodkowym i niemowlęcym, a w późniejszym okresie zmiany grudkowo-rumieniowo-złuszczone z cechami rybiej łuski linijnej okrażającej Cornela (*ichthyosis linearis circumflexa*)
- atopowe zapalenie skóry z podwyższeniem poziomu IgE
- włosy bambusowe, co prowadzi do ich złamań (*trichorexis invaginata*)

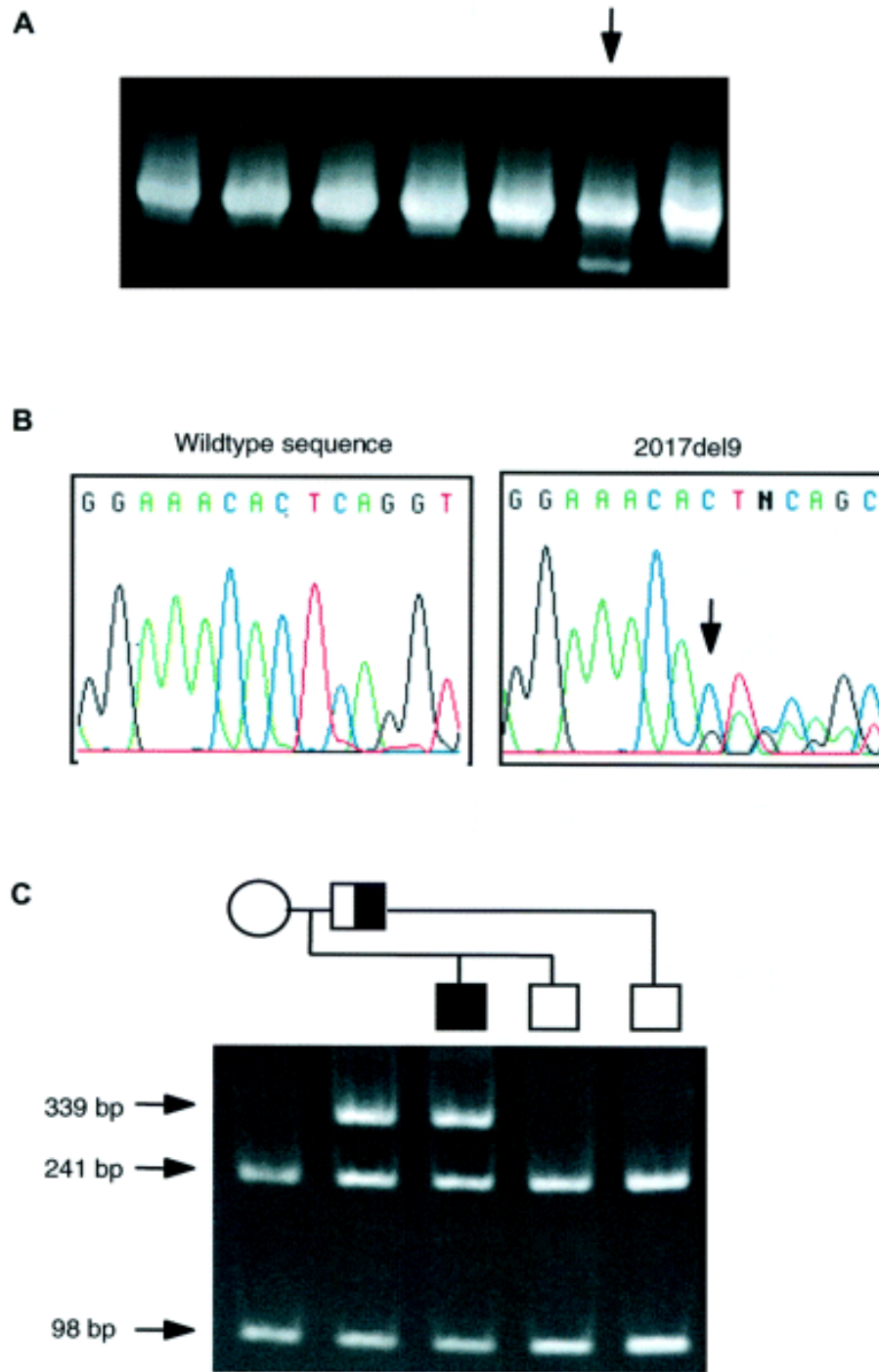
Comèl–Netherton syndrome (NTS)



Cechy kliniczne NTS

A) Rybia łuska okrażająca (Ichthyosis linearis circumflexa). **(B)** Uogólniona erythrodermia z obfitym złuszczeniem naskórka **C)** Trichorrhexis invaginata. Włosy „bambusowe”.





A. Amplifikacja egzonu 22 genu SPINK5

B. 9bp heterozygotyczna delecja intronu 3 – eliminacja miejsca splicingu i powstanie dłuższego białka

C. Trawienie *MsI* DNA endonukleazą potwierdza obecność mutacji w rodzinie.

Gen SPINK5 (serine protease inhibitor 5)

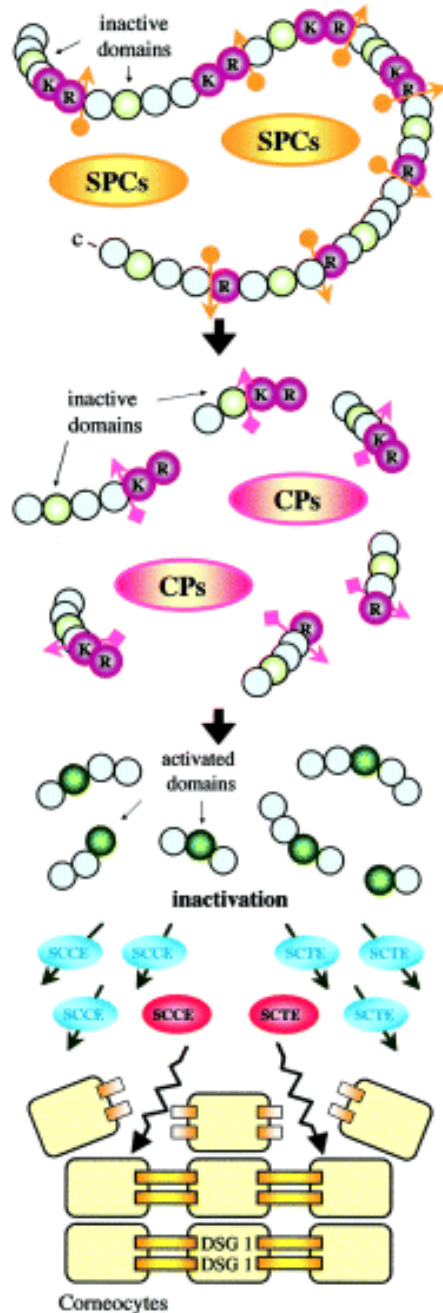
Locus 5q32 (5q31-q33 – IL4, IL13, CD13, ADRB2)

- koduje białko LEKT1 – inhibitor proteaz serynowych
- ekspresja w naskórku, błonach śluzowych, w grasicy

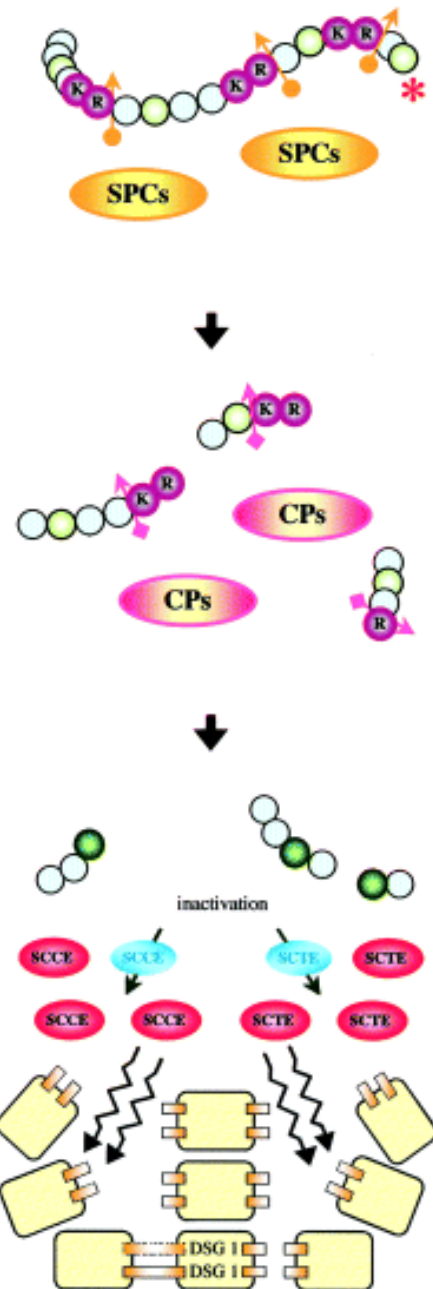
Mutacje powodują:

- zaburzenie dojrzewania limfocytów T i B
- zaburzenia różnicowania keratynocytów
- wiele alergenów to proteazy serynowe wiążące IgE

a. Normal



b. Netherton Syndrome



NTS - mutacje genu
SPINK5- pro- białko
LEKT-1 ma mniej domen
inaktywujących

Efekty:

-wzrost aktywności proteaz
serynowych

-degradacja desmozyny

- złuszczenie naskórka

SPC – subtilisin-like proprotein convertase

CP – carboxypeptidase

SCCE /STTE – striatum corneum chymotrypsine/
trypsin- like enzyme

DG-1 – desmoglein 1

Walley i wsp 2001, Nature Genetics 29:, 175-178

Variant Glu420Lys wykazuje znaczące sprzężenie z AZS

Odziedziczenie wariantu Glu420Lys i Asn368Ser po matce wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia atopii, AD lub podwyższonym poziomem IgE

Table 2 • Weinberg tests of association

a 148 nuclear families with atopic dermatitis: parent-of-origin effects included in model

Marker	Phenotype	Disease allele	Transmissions (T:NT) ^a		<i>P</i>	Rm ^b
			Maternal	Paternal		
Glu420→Lys	Atopy	Lys420	46:28	32:45	0.005	4.04
Glu420→Lys	AD	Lys420	44:31	33:47	0.009	3.92
Glu420→Lys	IgE**	Lys420	46:28	32:45	0.005	4.25
Glu420→Lys	Asthma	Lys420	29:16	23:25	0.070	3.1
Asn368→Ser	Atopy	Asn368	49:27	36:42	0.023	3.47
Asn368→Ser	AD	Asn368	47:28	36:43	0.024	3.67
Asn368→Ser	IgE ^c	Asn368	49:28	36:42	0.030	3.55

b 66 nuclear and 7 extended families in replication panel: parent-of-origin effects included in model

Marker	Phenotype	Disease allele	Transmissions (T:NT) ^a		<i>P</i>	Rm ^b
			Maternal	Paternal		
Glu420→Lys	Atopy	Lys420	15:8	18:6	0.008	2.63
Glu420→Lys	AD	Lys420	10:1	15:3	0.002	3.32
Glu420→Lys	IgE ^c	Lys420	14:7	18:7	0.012	2.35
Glu420→Lys	Asthma	Lys420	11:4	17:10	0.040	1.43

Choroby autosomalne dominujące

Dziedziczenie autosomalne dominujące.

Genotyp	Fenotyp
AA	Osoba chora, najczęściej genotyp letalny
Aa	Osoba chora
aa	Osoba zdrowa

Dziedziczenie cech autosomalnych dominujących:

Rodzice: Mężczyzna chory x Kobieta zdrowa

Genotyp: **Aa** aa

Gamety: A i a a

	A	a
a	Aa	aa

Potomstwo: 50% dzieci zdrowych
50% dzieci chorych

Częstości chorób autosomalnych dominujących

Choroba	Częstość na 1000 urodzeń
Otoskleroza dominująca	3
Hipercholesterolemia rodzinna	2
Torbielowatość nerek u dorosłych	1
Mnogie wyrośla kostne	0,5
Choroba Huntingtona	0,5
Nerwiakowłókniakowatość	0,4
Dystrofia miotoniczna	0,2
Sferocytoza wrodzona	0,2
Polipowatość okrężnicy	0,1
Ślepota dominująca	0,1
Wrodzona głuchota dominująca	0,1
Inne	1,9

Dermatozy dziedziczące się autosomalnie dominująco:

Hipercholesterolemia (typ II)

Neurofibromatosis

Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (epidermolysis bullosa)

Rogowiec dłoni i stóp (keratosis palmare et plantare Unna-Thost, Vormera, Vohwinkela)

Zespół znamion dysplastycznych (DNS)

Polyposis intestini (z Peutza-Jeghersa)

Fibrodysplasia elastica (z. Ehlersa i Danlosa)

Pęcherzyca Haileya

Rybia łuska wrodzona

Choroba Dariera

Monilethrix

Dyskeratosis congenita

Zespół Ehlersa - Danlosa - cutis hyperelastica (EDS)

Grupa uwarunkowanych genetycznie zaburzeń metabolizmu kolagenu wykazujących różnorodność genetyczną, biochemiczną i kliniczną

Genetyka:

Heterogenia - dziedziczenie AD, AR, XR, różne locii

Różna ekspresja - XII odmian klinicznych od łagodnych do ciężkich kończących się śmiercią

Podstawowe objawy:

- nadmierna rozciągliwość ścięzłałej skóry
- nadmierna ruchomość stawów (hyperflexibilitas)
- wylewy krwawe
- nadmierna urażalność skóry z upośledzonym gojeniem
- powstawanie zanikowych blizn

Ehlers-Danlos-Syndrome

Typ I	AD	Kolagen V, .1-łańc	COL5A1	9q34.2-q34.3	130000, 120215
Typ I	AD	Kolagen V, .2- łańc	COL5A2	2q31-q34.3	130000, 120190
Typ II	AD	Kolagen V, .1- łańc	COL5A1	9q34.2-q34.3	130010, 120215
Typ II	AD	Kolagen V, .2- łańc	COL5A2	2q31-q34.3	130010, 120190
Typ III	AD	Kolagen III	COL3A1	2q31	130020, 120180
Typ IV	AD	Kolagen III	COL3A1	2q31	130050, 120180
Typ VI	AR	Lysylhydroxylaza	PLOD	1p36.3-p36.2	225400, 153454
Typ VII A	AD	Kolagen I, .1- łańc	COL1A1	17q21.31-q22.05	130060, 120150
Typ VII B	AD	Kolagen I, .2- łańc	COL1A2	7q22.1	130060, 120160
Typ VII C	AR	Prokolagen I-N- Kolagenaza	pN.1(I)	17q21.31-q22.05	225410, 120150
Typ VII C	AR	Prokolagen I-N- Kolagenaza	pN.1(I)	17q21.31-q22.05	225410, 120150
Typ VIII	AD	Kolagen III	COL3A1	2q31	130080, 120180
Typ X	AR	Fibronektyna	FN1	2q34	25310, 135600

Zespół Ehlersa i Danlosa



Monilethrix

Monilethrix - objawy kliniczne

- ◆ włosy paciorkowate
- ◆ włosy szorstkie, suche, sztywne, łamliwe
- ◆ utrata włosów prowadząca czasami do całkowitego wyłysienia
- ◆ niekiedy obserwuje się odrost włosów w okresie dojrzewania i ciąży
- ◆ rogowacenie mieszkowe



Monilethrix - współistniejące wady

- ◆ zaburzenia neurologiczne (upośledzenie umysłowe, epilepsja, schizofrenia)
- ◆ wady zębów
- ◆ wady paznokci (koilonychia, rozwarstwienie hłaszki)
- ◆ wady oczu (młodzięcza katarakta)
- ◆ argininobursztynuria

Monilethrix syndrome

Dysplasia ectodermalis

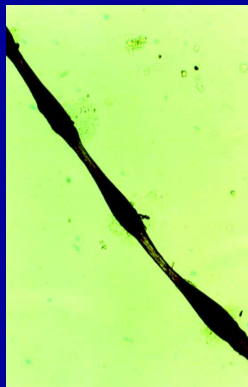


Monilethrix - patologia

- ◆ degeneracja komórek macierzy kory włosa
- ◆ zmniejszenie liczby komórek warstwy korowej
- ◆ aberracje strukturalne komórek kory włosa

(rozkład filamentu keratynowego, nagromadzenie amorficznego, bogatego w cysteinę materiału, wakuolizacja cytoplazmy)

- ◆ patologiczne są przewężenia włosów



Genetyka monilethrix

- ◆ większość przypadków występuje rodzinnie
- ◆ choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją i niepełną penetracją genu
- ◆ locus genu w chromosomie 12q13
- ◆ przyczyną choroby są mutacje genów zasadowej keratyny włosów typu 6 (hHb6), typu 1 (Hhb1) i typu 3 (Hhb3) (Winter 1997)
(ekspresja hHb1, 3 i 6 – kora włosa,
hHb5 – rdzeń włosa)
- ◆ heterogenność genetyczna (h. alleliczna i niealleliczna)

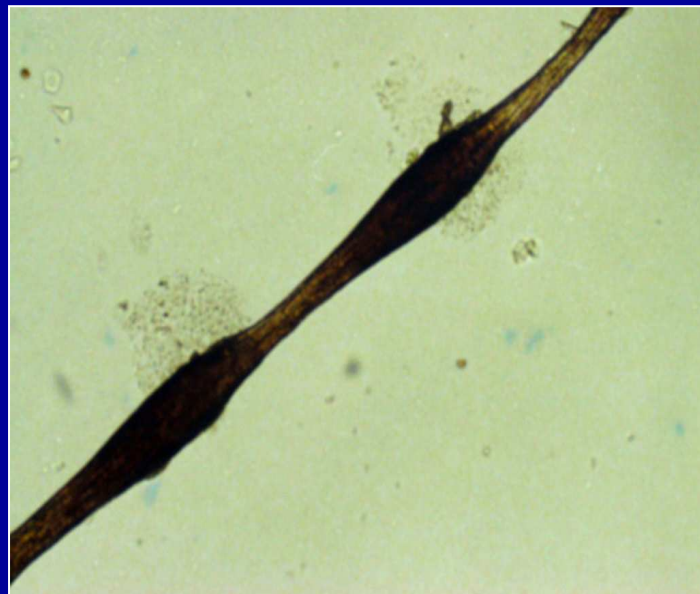
Mutacje genów zasadowej keratyny hHb6 i hHb1 w opisywanych przypadkach monilethrix

Gen	Kodon	Mutacja	Liczba przypadków
hHb6	413	Glu → Liz	26
	413	Glu → Asp	2
	402	Glu → Liz	4
	402	Glu → Gln	1
	118	Ala → Glu	1
	114	Asn → Asp	1
hHb1	413	Glu → Liz	2
	402	Glu → Liz	5

Opis przypadku

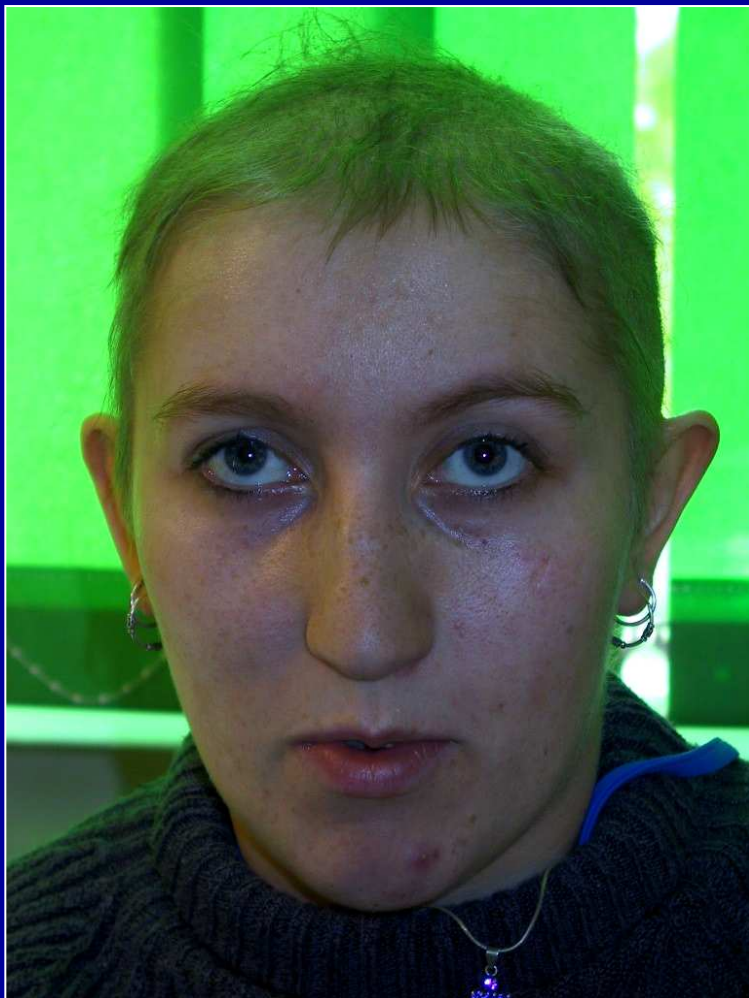
Chora lat 22,

- ◆ znaczne przerzedzenie włosów od dzieciństwa
- ◆ włosy paciorkowate typu monilethrix
- ◆ rogowacenie mieszkowe w obrębie karku i potylicy
- ◆ włosy w obrębie skóry gładkiej, pach i okolic narządów płciowych są niezmienione
- ◆ w okresie ciąży u pacjentki nastąpił odrost włosów
- ◆ po urodzeniu dziecka doszło do ponownego przerzedzenia włosów
- ◆ współistniejące wady - paznokcie łyżkowate (koilonychia)
 - wady zębów





2,5 miesiąca po urodzeniu dziecka - odrost włosów

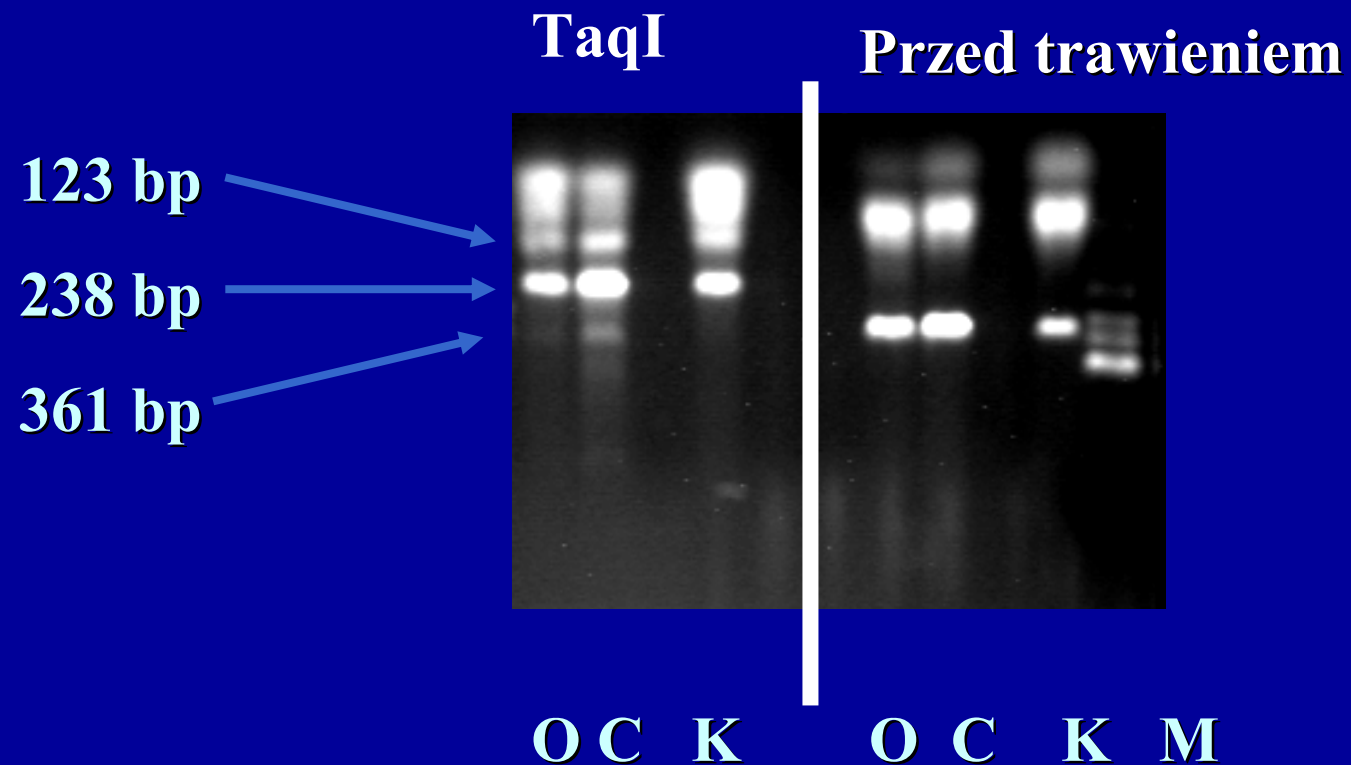


11 miesięcy po urodzeniu dziecka - ponowna utrata włosów



The pedigree chart illustrates four generations (I, II, III, IV) of a family. Generation I consists of two couples. Generation II shows their offspring, including several couples. Generation III shows the offspring of Generation II, with some individuals having children in Generation IV. The chart uses standard pedigree symbols: squares for males and circles for females. Shaded symbols indicate affected individuals. A dashed line and arrow indicate a continuation of the pedigree.

- Włosy typu monilethrix



O - ojciec

C - chora córka

K - osoba zdrowa

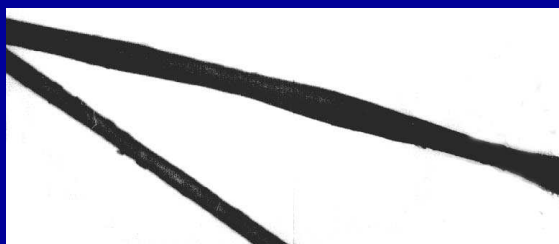
M - wzorzec masowy DNA

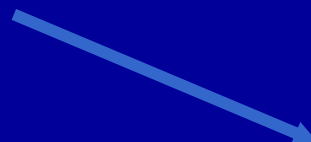
Mutacja kodonu 402 genu hHb6 u ojca i córki

Przypadek 2

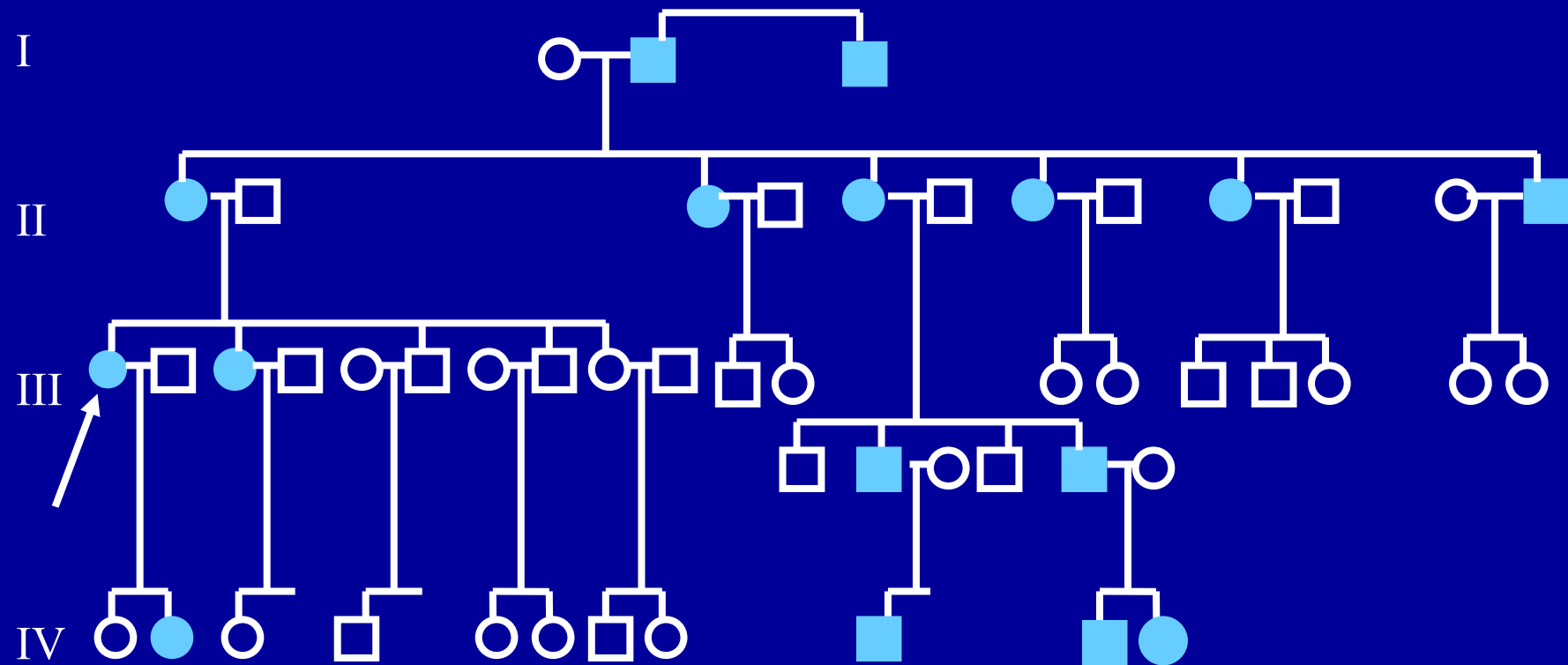
Chora lat 35,

- ◆ znaczna utrata włosów od dzieciństwa
- ◆ włosy paciorkowate typu monilethrix (głowa, włosy łonowe)
- ◆ rogowacenie mieszkowe w obrębie skóry głowy, karku i ramion
- ◆ paznokcie łyżkowate (koilonychia)





Rodowód rodziny II z monilethrix



■ Włosy typu monilethrix

Monilethrix

AD, mutacje genów zasadowych keratyn włosa

- zmienna ekspresja
- niepełna penetracja genu
- heterogenia alleliczna
- heterogenia niealleliczna

Choroby dominujące sprzężone z płcią

Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X dominujące.

Genotyp

Fenotyp

Kobiety:

$X^A X^A$

Chora, najczęściej genotyp letalny

$X^A X^a$

Chora

$X^a X^a$

Zdrowa

Mężczyźni:

$X^A Y$

Chory, często cecha letalna

$X^a Y$

Zdrowy

Dziedziczenie cechy sprzężonej z chromosomem X dominującej.

Rodzice: Mężczyzna chory x Kobieta zdrowa

Genotyp:

$X^A Y$

$X^a X^a$

Gamety:

X^A i Y

X^a

	X^A	Y
X^a	$X^A X^a$	$X^a Y$

Potomstwo: Wszystkie córki chore, synowie zdrowi.

Przykłady cech dominujących sprzężonych z chromosomem X.

Cecha

Krzywica oporna na witaminę D

Zespół Blocha i Sulzbergera*
(nietrzymanie barwnika)

Zespół Retta*

Grupa krwi Xg

Podstawowe objawy

krzywica, hipofosfatemia

przebarwienia skóry, wady zębów, objawy oczne
upośledzenie umysłowe,
napady drgawek

-

* - cecha letalna u hemizygotycznych mężczyzn.

Dermatozy dziedziczące się jako cechy sprzężone z chromosomem X **dominujące**:

- Incontinentia pigmenti (z. Blocha-Sulz-Bergera)
- Z. Conradi-Huenermanna
- z. CHILD



Choroby recesywne sprzężone z płcią

Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X recesywne.

Genotyp

Fenotyp

Kobiety:

$X^A X^A$

Zdrowa

$X^A X^a$

Zdrowa, nosicielka.

$X^a X^a$

Chora

Mężczyźni:

$X^A Y$

Zdrowy

$X^a Y$

Chory

Dziedziczenie cechy sprzężonej z chromosomem X recesywnej.

Rodzice: Mężczyzna zdrowy x Kobieta zdrowa

Genotyp: $X^A Y$ $X^A X^a$

Gamety: X^A i Y X^A X^a

	X^A	Y
X^A	$X^A X^A$	$X^A Y$
X^a	$X^A X^a$	$X^a Y$

Potomstwo: Połowa synów choruje, połowa córek nosicielkami.

Cechy sprzężone z chromosomem X recesywne

Cecha

Częstość w
Wielkiej Brytanii
na 10000 mężczyzn

Ślepotą na barwę czerwoną i
zieloną

800

Upośledzenie umysłowe związane z
kruchym chromosomem X (fra(X)

5

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a

3

Dystrofia mięśniowa Beckera

0 5

Hemofilia A (czynnik VIII)

2

Hemofilia B (czynnik IX)

0,3

Rybia łuska sprzężona z płcią

2

Agammaglobulinemia sprzężona z
płcią

0,1

Dermatozy dziedziczące się jako cechy sprzężone z chromosomem X recesywne:

- Rybia łuska zwykła (ichthyosis vulgaris)
- Plamica małopłytkowa wrodzona (z. Wiscotta-Aldricha)
- Ektodermalna dysplasia anhydrotica
- Z. Ehlersa-Danlosa (typ V, X)
- Cutis laxa (część odmian)
- Z. Lesh – Nyhana
- z. Huntera
- **dyskeratosis congenita**



**Dyskeratoza wrodzona -dziedziczna choroba
związana z mutacją genu telomerazy ze zwiększoną
skłonnością do występowania nowotworów –
przypadek rodzinnego występowania**

Dyskeratosis congenita (Zinsser-Cole -Engmann syndrome)

Choroba należy do grupy schorzeń związanych ze zwiększoną łamliwością chromosomów oraz tendencją do tworzenia fuzji telomerowych, co skutkuje zwiększoną skłonnością do występowania nowotworów. Jest schorzeniem bardzo rzadkim (częstość 1/milion)

Dziedziczenie:

- Wśród opisanych dotąd przypadków większość należy do dziedziczonych w sposób **recesywny sprzężony z chromosomem X** spowodowanych mutacją w genie DKC1 kodującym dyskerynę (locus Xq28). Funkcją tego genu jest regulacja cyklu komórkowego i funkcji jąderka.
- Możliwe jest również dziedziczenie **autosomalnie dominujące**, związane z mutacją genu hTR lub hTERC, które kodują komponenty telomerazy (locus 3q21-q28).
- Zdecydowanie najrzadziej występuje dziedziczenie **autosomalnie recesywne**

Dyskeratoza wrodzona

Charakterystyczna triada objawów:

- **Zmiany skórne**
- **Zmiany paznokciowe**
- **Zmiany śluzówkowe**

**Zmiany skórne-nieprawidłowa pigmentacja, pstryżyska skóry ,
 przebarwienia siateczkowate, teleangiektazje, zmiany
 zanikowe (głównie na eksponowanych na UV rejonach)**





Zmiany skórne:

- Łysienie, przerzedzenie brwi i rzęs, siwienie , nadpotliwość,hyperkeratoza dłoni i stóp, brak linii papilarnych
- Zmiany skórne klinicznie i histologicznie przypominają GVHD



Zmiany paznokciowe

Dotyczą 90% pacjentów;
Dystrofia paznokci,
bruzdowanie podłużne ,
ścieńczenie, pterygium,
skrócenie paznokci , brak
paznokci



Zmiany śluzówkowe

1. Leukoplakia policzków, języka , krtani ,
zmiany przypominające lichen planus,
zmiany zanikowe śluzówki języka
2. Zmiany innych śluzówek (przetyk, cewka
moczowa, przewód łzowy, spojówka ,
pochwa, odbyt --- zwężenia), łzawienie,
światłowstręt, stulejka.



Zmiany zębowe :

Brak zawiązków zębów stałych, skrócone korzenie zębowe, nieprawidłowy kształt zębów, próchnica, niedorozwój szkliwa, zmiany zapalno-obrzękowe dziąseł



Objawy:

- **Zwłóknienie płuc, niewydolność oddechowa.**
- **Niedorozwój żuchwy, wady kośca, skolioza, osteoporoza**
- **Wzmożona potliwość**
- **hepatosplenomegalia , marskość wątroby, hipogonadyzm, niski wzrost , zaćma, trudności w nauce, lekki niedorozwój umysłowy**
- **Anemia , neutropenia, trombocytopenia, niewydolność szpiku--- częste infekcje, krwotoki.**

Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów:

- ❑ Ziarnica,
- ❑ białaczki,
- ❑ raki kolczystokomórkowe

Zwiększone ryzyko krwawień do cun

Zwiększone ryzyko infekcji

- **Wysoka śmiertelność, główną przyczyną śmierci są zaburzenia odporności z powodu dysfunkcji szpiku**
- **Heterogenia**
- **Antycypacja – u potomstwa wcześniejsze objawy**
 - **Zmiany skórno-śluzówkowe 5-15 rż**
 - **Zmiany hematologiczne 10 rż**

Opis przypadku:

Pacjent F.W . Lat 17

W 1 roku życia zmiany dotyczące paznokci stóp, w 10 r. ż. paznokci rąk, w postaci zmiany zabarwienia, kruszenia, rozdwarzania, skrócenia paznokci, skrzydlików. Zmiany stopniowo nasilają się prowadząc do zaniku całkowitego niektórych paznokci lub znacznego ich zdeformowania







- 13-14 r.ż. - nawracające zmiany w obrębie śluzówek policzków-białawe linijne i drzewkowate wykwity (ustępowały samoistnie).
- 7r.ż. - podobne zmiany w obrębie śluzówek narządów płciowych
- 15 r.ż. - na skórze grzbietów dłoni zmiany rumieniowo-zanikowe. Skóra sucha, poikilodermiczna z rozszerzeniami naczyniowymi.





**Od kilku miesięcy bardzo dyskretne zmiany
rumieniowe z przebarwieniem na obrąbku małżowin
uszných oraz na brzegach powiek górnych**



Od 7 roku życia wzmożone rogowacenie mieszkowe i zmiany hiperkeratotyczne w obrębie stóp



Uzębienie -niepełne. Brak stałych zębów 2 i 5 górnych



Inne objawy

- Nawracające kurczowe bóle brzucha, zwłaszcza po większych posiłkach.
- Nawracające od kilku lat (co ok. 2 miesiące) gorączki do 40 st. z osłabieniem. Ustępują po typowych lekach p/zap.
- Pieczenie spojówek, łzawienie zwłaszcza w sztucznym świetle
- Łatwiejsze męczenie
- Trudności w nauce

Badania dodatkowe

Morfologia krwi: nieznaczne obniżenie objętości płytek (MPV)

Podwyższenie liczby monocytów

Obniżenie liczby eozynocytów

Badanie szpiku –część megakariocytów dysplastycznych, konieczne powtórzenie badania za pół roku

Parametry wątrobowe, nerkowe, elektrolity, profil lipidowy, markery nowotworowe -wartości w normie,

Badanie moczu- ślad białka

Rtg przewodu pokarmowego z pasażem b/z
Rtg klatki piersiowej, badanie USG jamy
brzuszej, scyntygrafia kości - **bez zmian**

Konsultacja okulistyczna - **niewielki stan
zapalny spojówek**

Konsultacja stomatologiczna - **brak związków
zębów siecznych 2 górnych**

Wywiad rodzinny

Matka - lat 41, klinicznie zdrowa

Ojciec - lat 46. zmiany paznokciowe - paznokcie stóp szorstkie, kruszące się, przebarwione, rogowacenie podpaznokciowe, rogowacenie pięt



Ojciec cd.

Zmiany zębowe -nieprawidłowy kształt zęba 2
(3?),3(4?), znaczna próchnica zębów



Siostra I.22 -rogowacenie mieszkowe ramion,
paznokcie prawidłowe, nieprawidłowy kształt
zęba 2



Wywiad ze strony ojca:

- Siostra ojca I.49-zdrowa
- Córka siostry (kuzynka pacjenta) I.21
 - Wzmożona potliwość,
 - brak zęba -2 górnej lewej (zlecono zdjęcie panoramiczne).

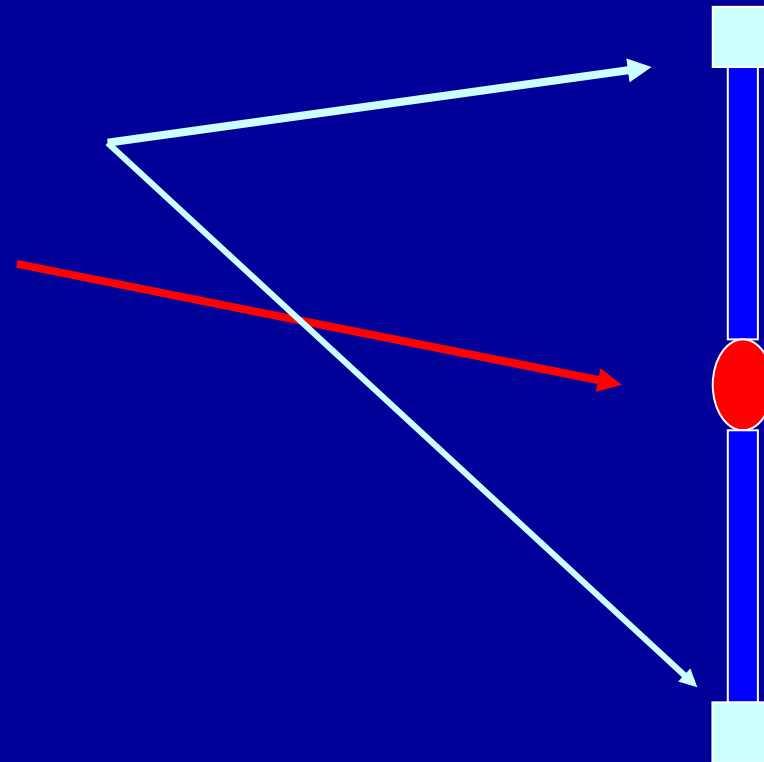
Wywiad ze strony matki :

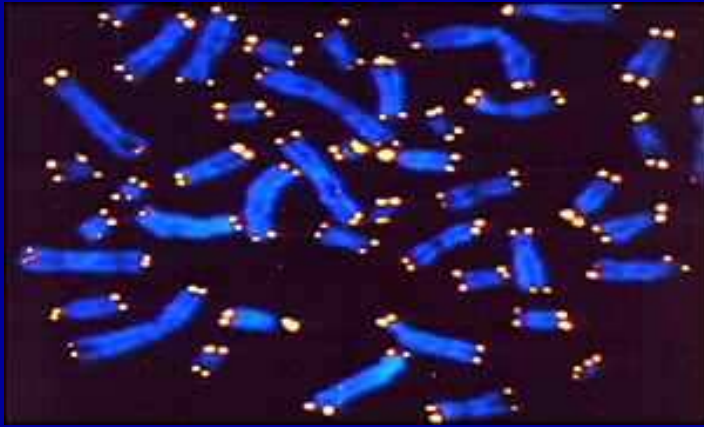
- Dziadek zmarł na nowotwór twarzy (?)
- Babcia ma zmiany paznokci stóp (związane z wiekiem?)



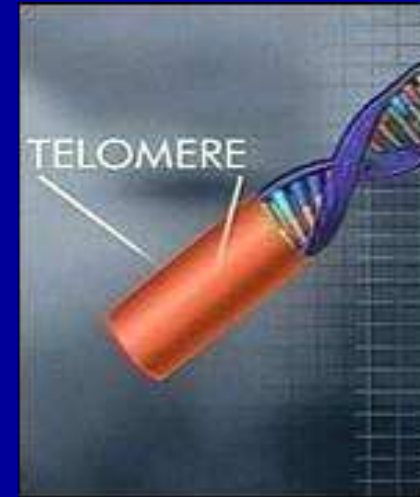
Chromosom eukariotyczny

- Zawiera jedną liniową cząsteczkę DNA
- Powinien zawierać
 - Telomery
 - Centromer
 - Miejsca inicjacji replikacji DNA

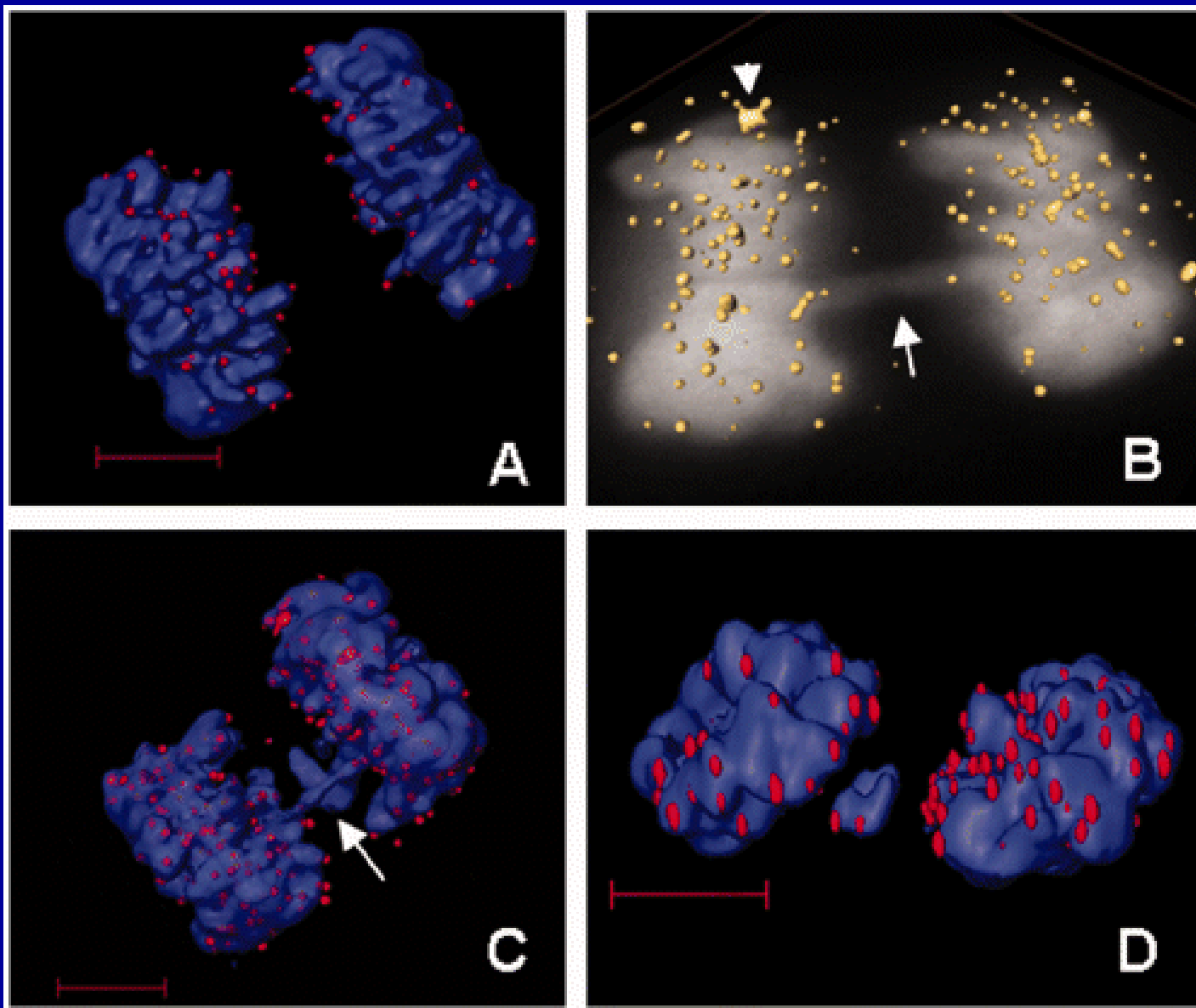




TELOMERY



- Występują na końcach chromosomów,
- Specjalne DNA powtórzenia sekwencji TTAGGG
- Chronią chromosomy przed degeneracją i fuzją końców
- Przy każdym podziale komórki dochodzi do skracania telomerów → starzenie komórek



Boukamp i wsp. JID 2006

Chromosomy syna



Chromosomy syna



Chromosomy ojca



Chromosomy córki

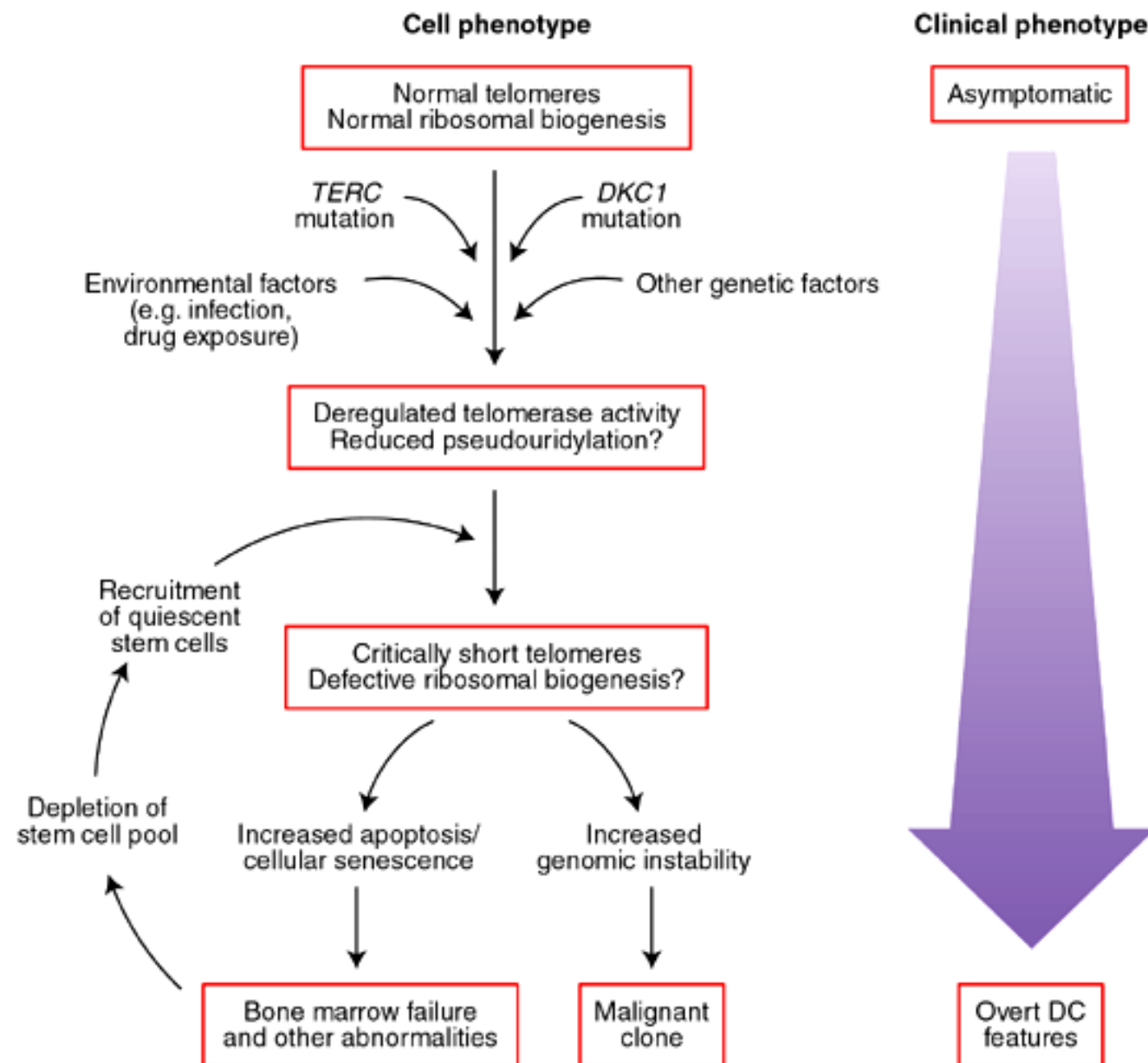


Badania genetyczne:

- Sekwencjonowanie genu hTR, hTERC -
 - nie wykazały obecności typowych zmian
 - U pacjenta wykryto szereg nieopisanych polimorfizmów genu polimerazy (hTR)
- Wykryto obecność sekwencji *Pseudomonas fluorescens* – planowane badanie mikrobiologiczne w okresie nawrotu gorączki

Badania genetyczne w toku:

- Badanie ekspresji telomerazy
- Badanie długości telomerów



Proposed pathogenesis model for dyskeratosis congenita

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2004 Cambridge University Press

Podsumowanie

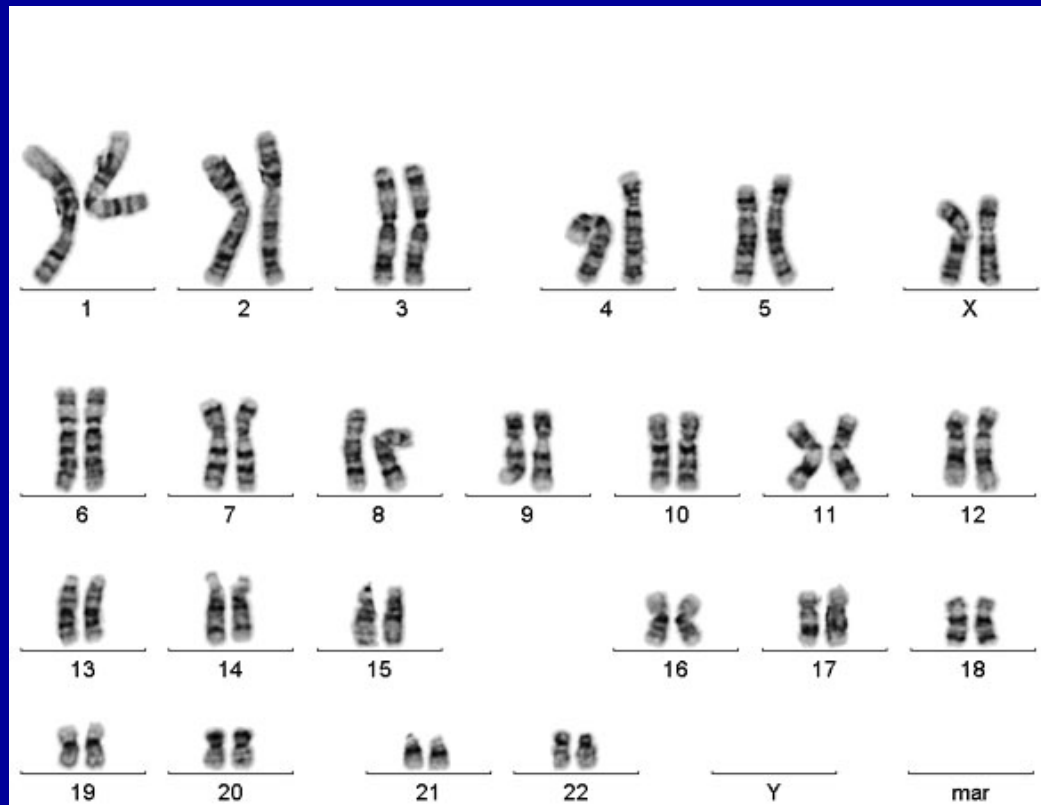
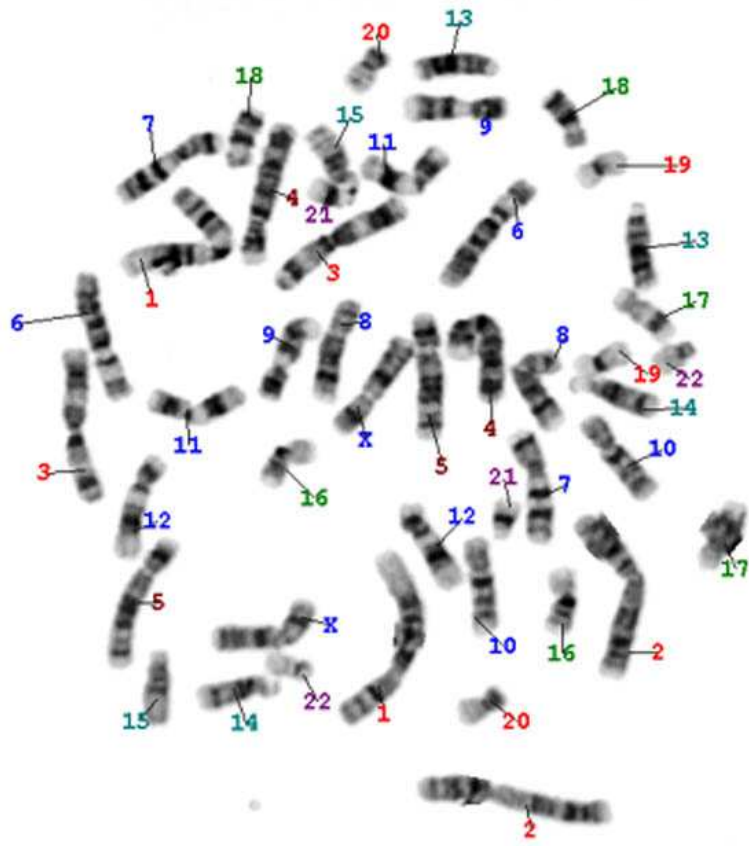
- Prezentowany przypadek dyskeratozy wrodzonej charakteryzuje typowa triada objawów:
 - Zmiany śluzówkowe
 - Zmiany skórne
 - Zmiany paznokciowe
- Analiza rodowodu wskazuje na autosomalnie dominujący typ dziedziczenia związany z zaburzeniami genu telomerazy
- Chory wymaga częstej diagnostyki celem wykluczenia rozwoju choroby nowotworowej

Dziękuję za uwagę





Metafaza i kariotyp prawidłowy

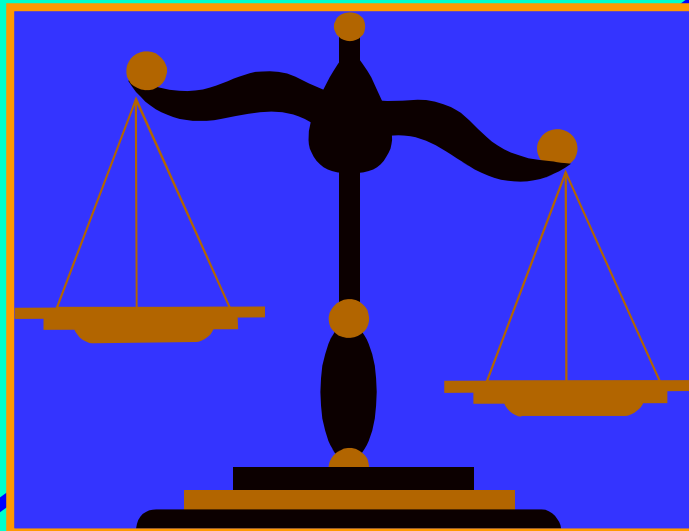


Choroby poligenowe

Dziedziczenie wieloczynnikowe - dziedziczenie zależne od wielu genów z różnych loci, które sumują się i oddziałują wzajemnie z czynnikami środowiska. Jeżeli cecha zależy tylko od czynników genetycznych mówimy o **dziedziczeniu poligenowym**.

Dziedziczenie wieloczynnikowe - obejmuje dziedziczenie cech zależnych od czynników **genetycznych i środowiskowych**.

Geny



Środowisko

Porównanie dziedziczenia monogenowego i wieloczynnikowego.

	Monogenowe	Wieloczynnikowe
Rodowód	Często diagnostyczny	Niediagnostyczny
Zgodność u bliźniąt monozygotycznych	100%	<100% ale> niż u rodzeństwa
Ryzyko dla krewnych	Często duże	Zwykle małe
Częstość	Rzadka, przeciętnie 1%	Częsta, około 15%

Cecha	Zgodność u bliźniąt	
	monozygo- tycznych	dizygotycz- nych

Rozszczep wargi i/lub podniebienia	35%	5%
Wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego	41%	3%
Stopy końsko-szpotawe	32%	3%
Nowotwory	17%	11%
Padaczka	37%	10%
Schizofrenia	60%	20%
Psychoza maniakalno-depresyjna	70%	15%
Trąd	60%	20%
Gruźlica	51%	22%
Alergia	50%	4%
Łuszczyca	61%	13%
Sarkoidoza	50%	8%
Stwardnienie rozsiane	20%	6%
Nadczynność tarczycy	47%	3%

Przykłady cech wieloczynnikowych ilościowych u człowieka.

Wzrost

Waga ciała

Inteligencja

Liczba listewek
skórnych

Liczba krwinek
czerwonych

Ciśnienie krwi

Barwa skóry

Przykłady chorób wieloczynnikowych jakościowych

Wady wrodzone.

Rozszczep wargi i /lub
podniebienia
Wrodzona choroba serca
Wada cewy nerwowej
Zwężenie odźwiernika
Atopowe zapalenie skóry

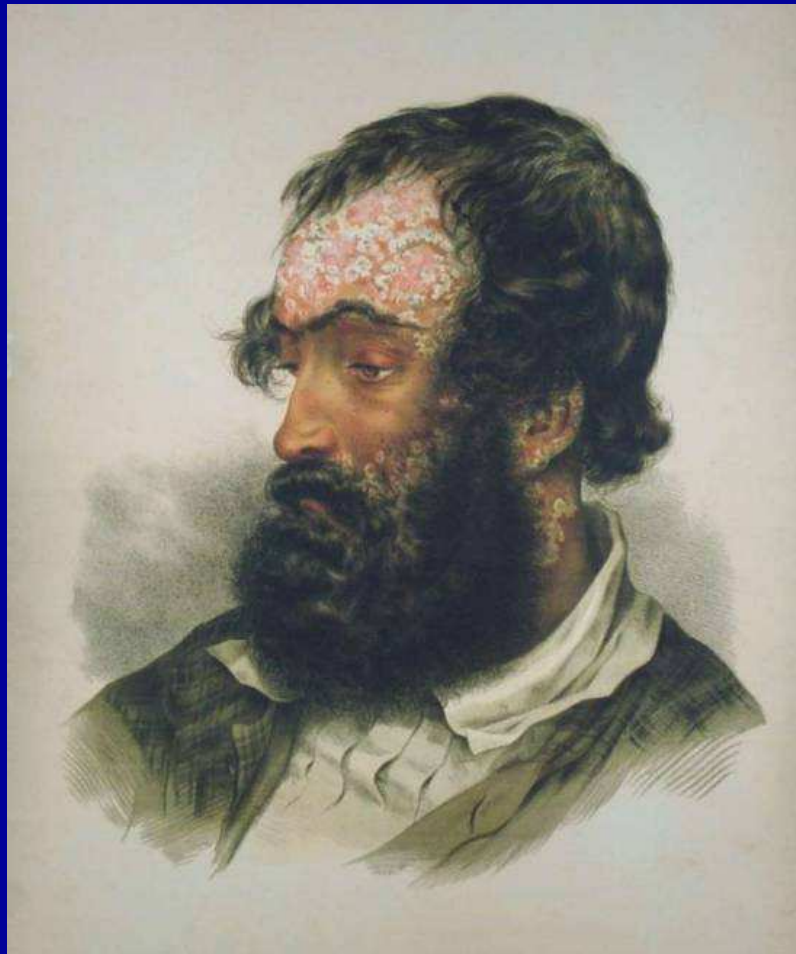
Choroby wieku dorosłego

Reumatoidalne zapalenie stawów
Padaczka
Wrzód trawienny
Schizofrenia
Liszaj rumieniowaty uogólniony
Łuszczyca

Genodermatozy o dziedziczeniu wieloczynnikowym

- **Atopowe zapalenie skóry**
- **Łuszczyca**
- **Lupus erythematosus (SLE)**
- **Sarkoidoza**
- **Sclerodermia**
- **Nowotwory (np. czerniak, nabłoniak)**

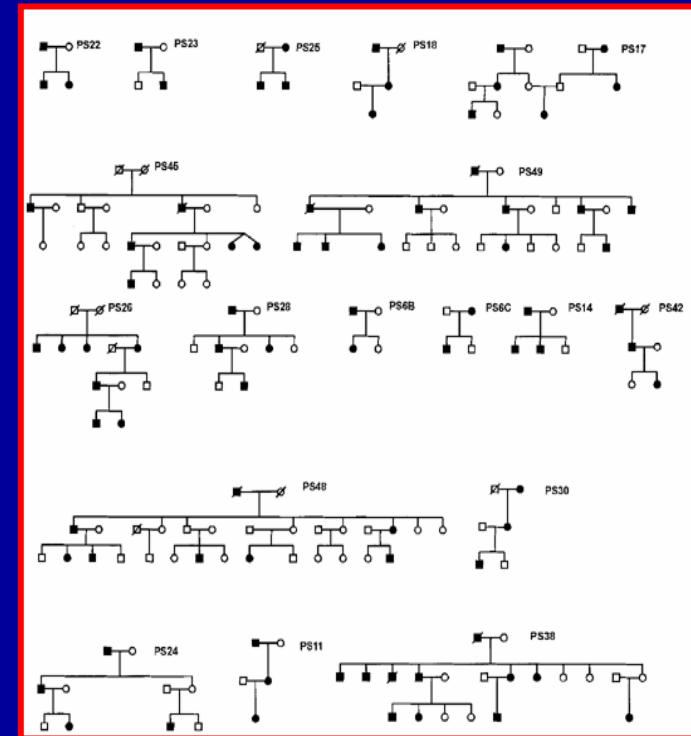
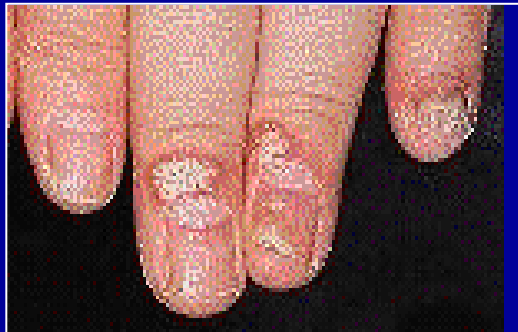
Łuszczyca – psoriasis



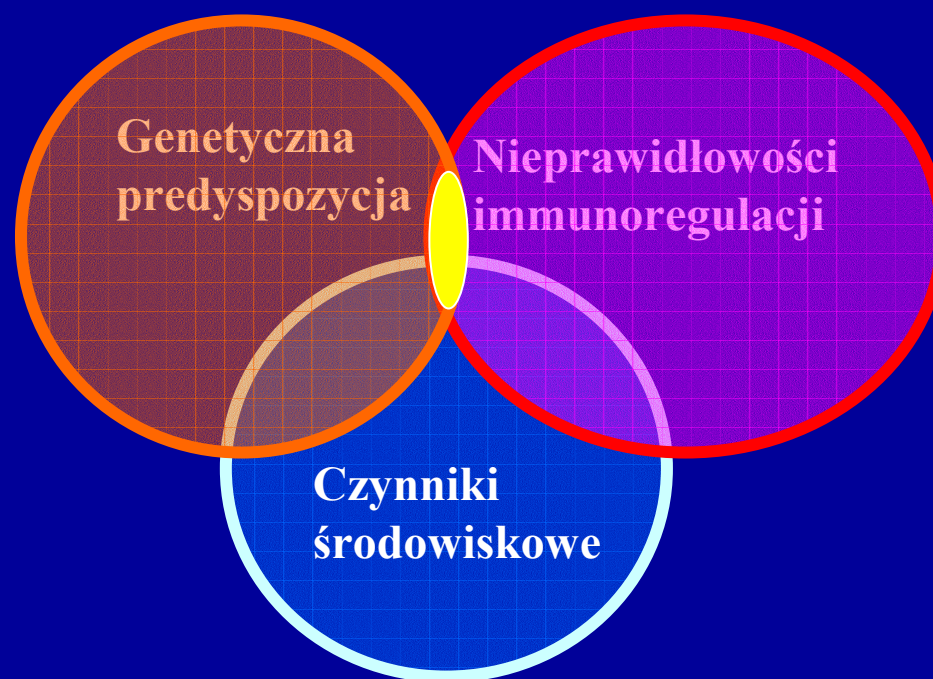
Hipocrates (460-377 pne)

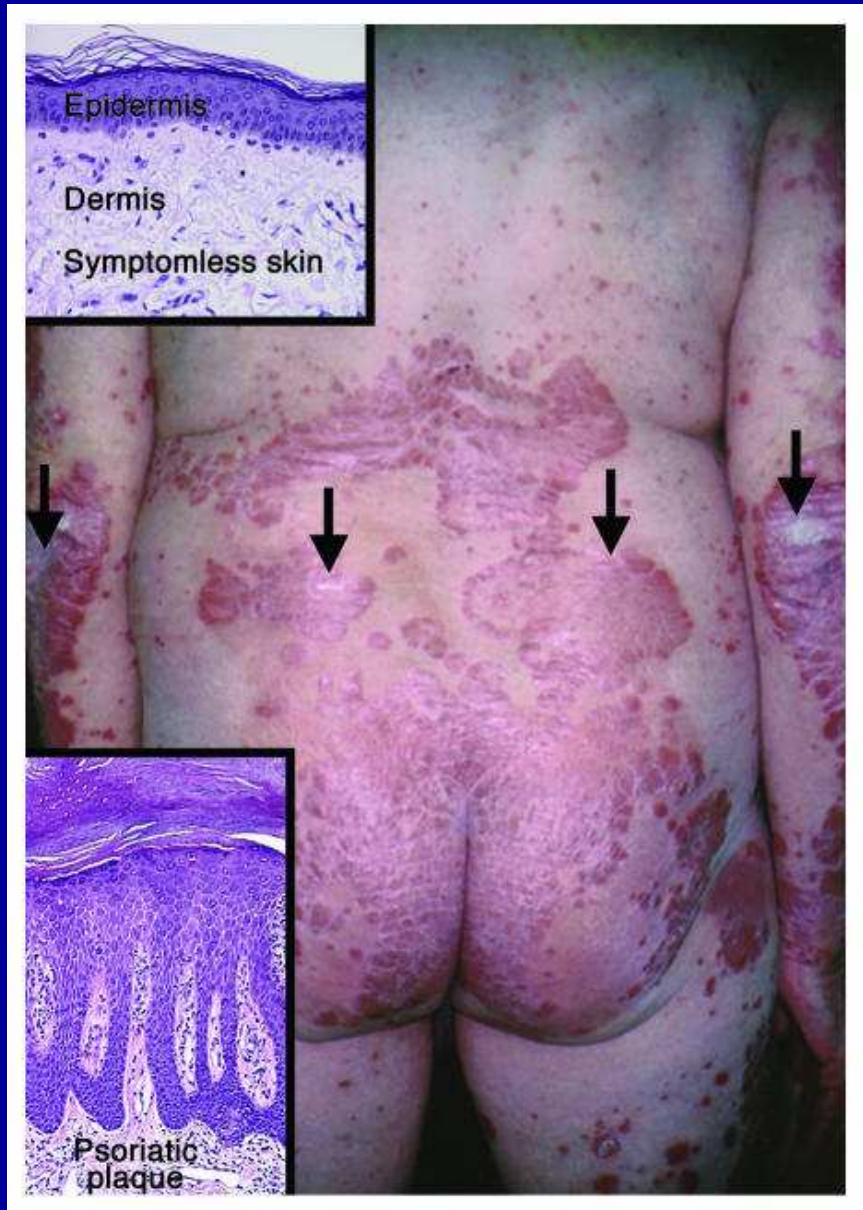
- psora - świąd

Łuszczyca jest chorobą o złożonej etiopatogenezie, w której zasadniczą rolę odgrywają **czynniki genetyczne**



Łuszczyca to **choroba wieloczynnikowa**, w etiopatogenezie której odgrywa rolę wiele nieallelicznych genów i wiele indukujących ją czynników środowiskowych.





Patogeneza łuszczycy:

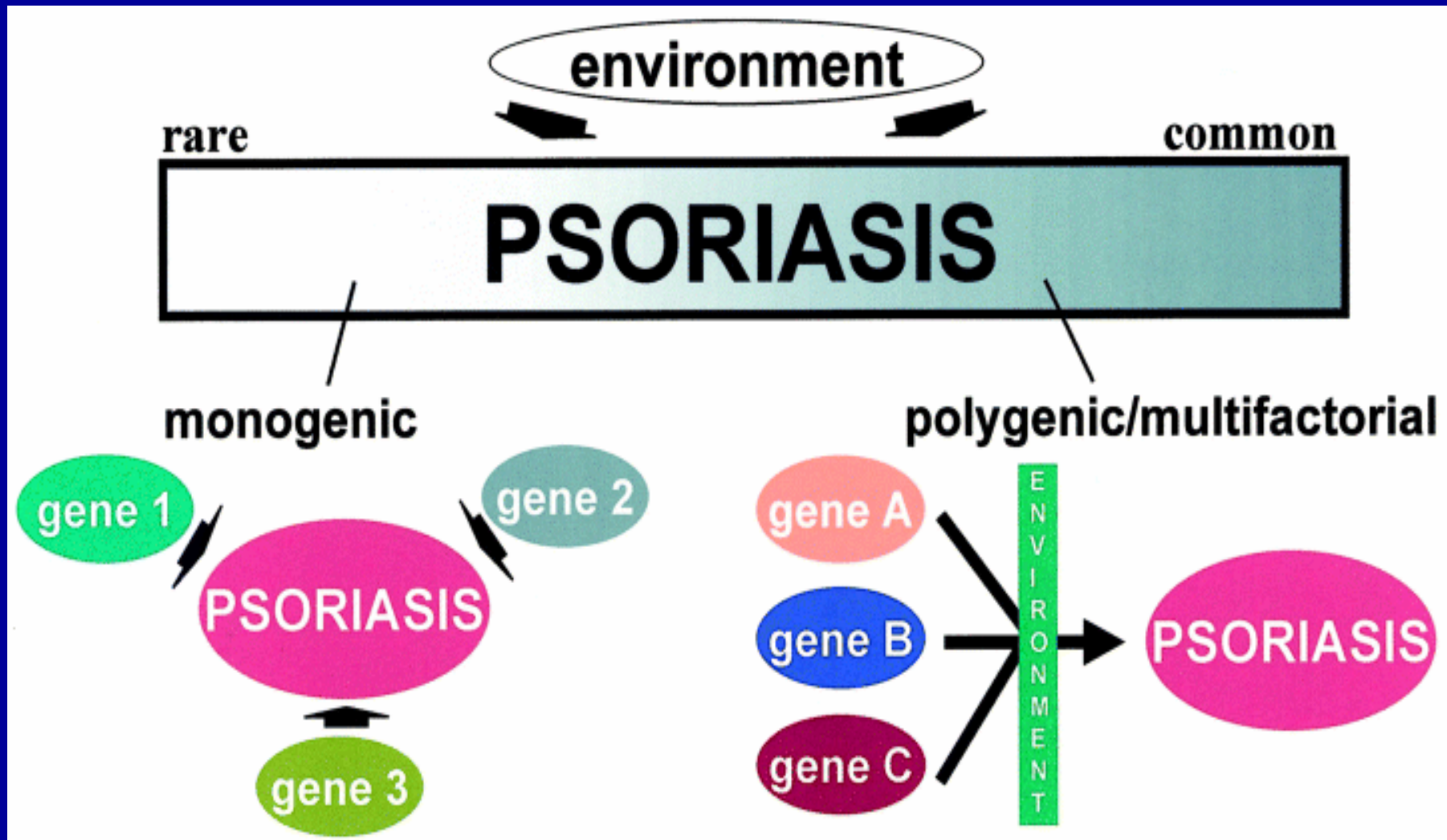
- nadmierna proliferacja i zaburzenia dojrzewania komórek naskórka
- choruje 2-3% populacji europejskiej
 - skrócony czas odnowy naskórka (z 28 do 3–4 dni)
 - zaburzenia rogowacenia (parakeratoza, inwolukryna)
- aktywacja limfocytów Th1 wytwarzających prozapalne cytokiny: IL-2 , $\text{TNF}\alpha$, β , $\text{IFN}\gamma$ i IL-5
- przewlekły stan zapalny skóry
- neoangiogeneza
- 10-30% zapalenie stawów

Na udział czynników genetycznych w etiopatogenezie łuszczycy wskazuje:

- rodzinne występowanie łuszczycy - u ok. 35% chorych
- ponad trzykrotnie wyższa zgodność występowania objawów u bliźniąt monozygotycznych w porównaniu do bliźniąt dizygotycznych
- różnice międzypopulacyjne
 - Norwegia i północna Rosja - 5-10%
 - Europa, USA - 2-3%
 - Eskimosi i Indianie amerykańscy - 0-0,3%

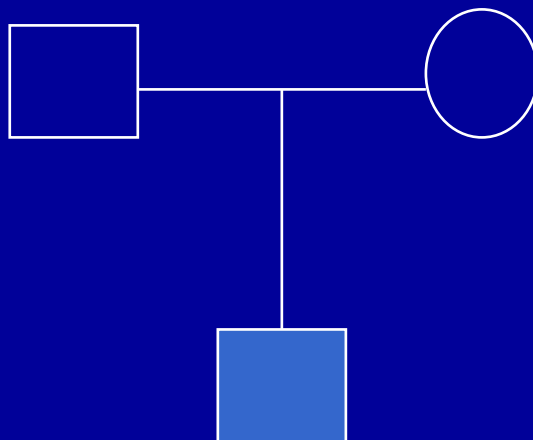
Proponowane modele dziedziczenia łuszczycy

- jednogenowy autosomalny dominujący z niepełną penetracją
- jednogenowy sprzężony z chromosomem X dominujący
- dwugenowy autosomalny recesywny
- **dziedziczenie wieloczynnikowe**



$AaBbCcDd$

$AaBbCcDd$



$aabbccdd$

$P=1/256$

Ryzyko wystąpienia łuszczycy:

Rodzice	Ryzyko choroby
Zdrowi	0,04
1 chory	0,28
2 chorzy	0,65

Jedno dziecko chore

Rodzice	Ryzyko choroby
Zdrowi	0,24
1 chory	0,51
2 chorzy	0,83

Swanbeck i wsp. 1997; Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Brit. J. Derm.* 137: 939-942.

Inne koncepcje dotyczące dziedziczenia łuszczycy:

teoria progu - choroba ujawnia się po odziedziczeniu określonej liczby genów i zadziałaniu czynników zewnętrznych

teoria rekombinacji somatycznej (Happle, 1991) rekombinacja somatyczna prowadzi powstania homozygotycznych klonów komórkowych,

piętnowanie genomowe rodzicielskie (imprinting) (Traupe i wsp., 1992) u chorych zachodzi ekspresja alleli odziedziczonych od jednego z rodziców. Synowie dziedziczą częściej łuszczycę po ojcu, niż dziewczynki po matce.

mutacje dynamiczne (Theeuwes i Morhenn, 1995) – niestabilność powtarzalnych sekwencji DNA, u dzieci chorych rodziców wcześniej występują objawy łuszczycy (**antycypacja genetyczna**).

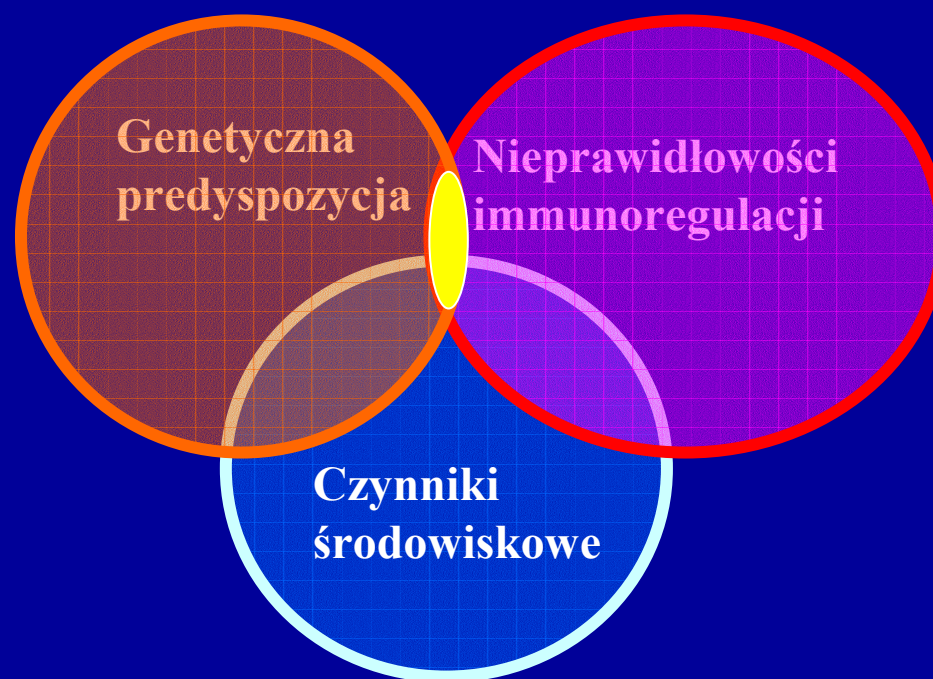
Atopowe zapalenie skóry (atopic dermatitis –AD)

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest genetycznie uwarunkowaną, przewlekłą, nawrotową, zapalną dermatozą, której towarzyszy świąd i charakterystyczny obraz zmian skórnych. Często współistnieje z innymi chorobami atopowymi (alergiczny nieżyt nosa i spojówek, astma oskrzelowa).

AZS dotkniętych jest 10-25% wszystkich dzieci



Atopowe zapalenie skóry to **choroba wieloczynnikowa**, w etiopatogenezie której odgrywa rolę wiele nieallelicznych genów i wiele indukujących ją czynników środowiskowych.



Atopowe zapalenie skóry- genetyka:

- u około 70% pacjentów z AD rodzinny wywiad atopowy
- jeżeli jeden z rodziców choruje ryzyko wystąpienia AD u ich dzieci wynosi 56%, jeżeli oboje chorują ryzyko wzrasta do 80%
- bliźnięta monozygotyczne 70% ryzyko wystąpienia AD w porównaniu z 20 % dla bliźniąt dizygotycznych
- bliźnięta monozygotyczne wychowywane razem lub oddzielnie wykazują większą zgodność objawów, aniżeli bliźnięta dizygotyczne wychowywane razem lub oddzielnie

Genetyczne cechy AD:

Dziedziczenie poligenowe – więcej niż jeden gen ma wpływ na powstanie AD

Heterogenność genetyczna – u różnych chorych choroba może być wywoływana przez mutacje w różnych allelach

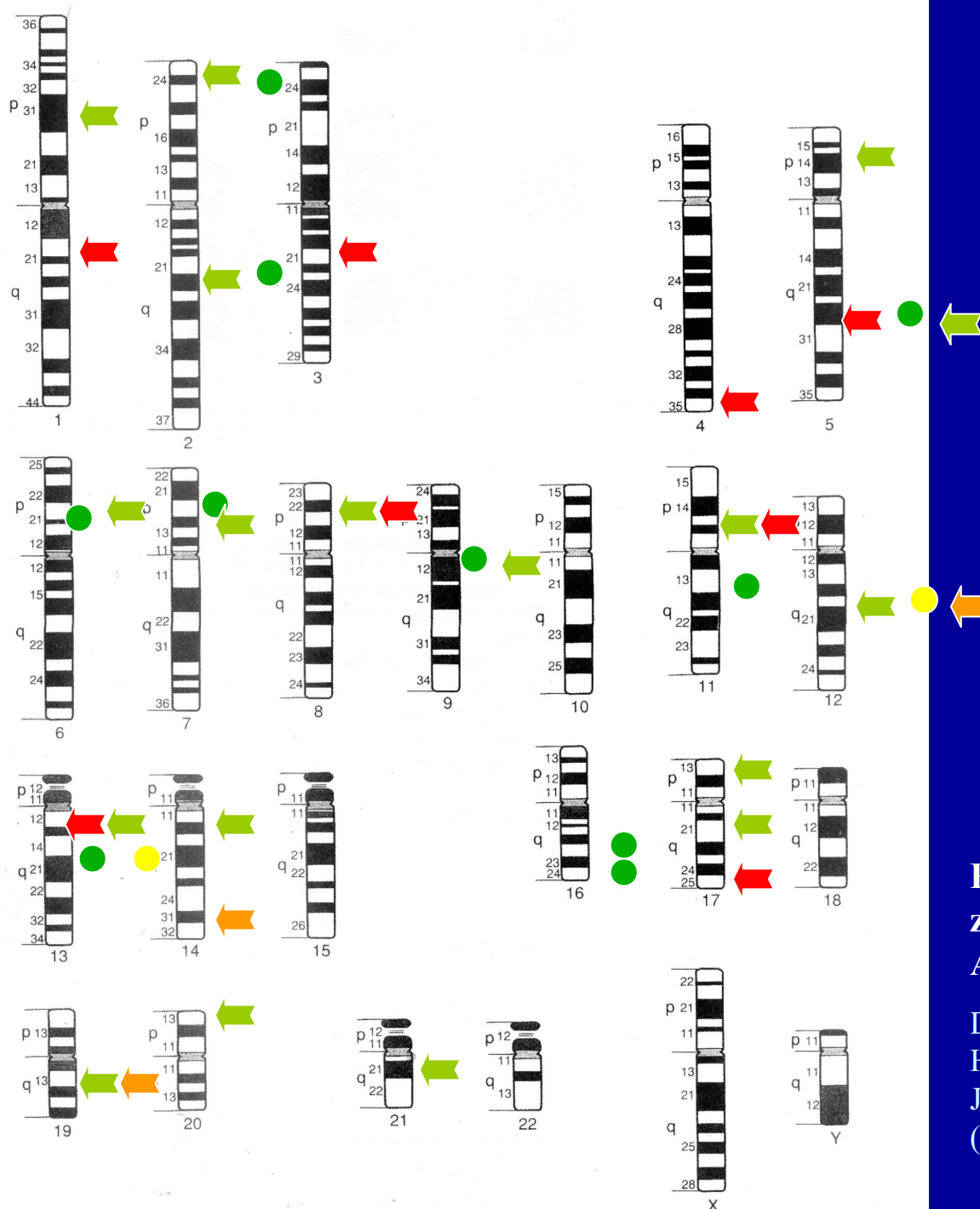
Niepełna penetracja – u nosicieli genu brak objawów choroby

Fenokopia – choroba może być wywoływana wyłącznie przez czynniki środowiskowe

Piętnowanie genomowe rodzicielskie (imprinting) – u chorych z AD zachodzi ekspresja alleli odziedziczonych od jednego z rodziców.

Summary of Linkage Studies for Atopic Dermatitis

Chromosomal Site	Candidate Gene	Study, y
3q21	Costimulatory molecules involved in T-cell activation (CD80 and CD86)	Lee et al, ²⁰ 2000
5q31-33	Interleukin 4	Kawashima et al, ²¹ 1998 Forrest et al, ²² 1999
11q13	β Subunit of the high-affinity receptor for IgE (FcER1 β)	Folster-Holst et al, ²³ 1998
13q12-14	None identified	Beyer et al, ²⁴ 2000
14q11.2	Mast cell chymase	Mao et al, ²⁵ 1996
1q21, 17q25, 20p	Dermal inflammation genes?	Cookson et al, ²⁶ 2001



Badana cecha
kliniczna:

AZS



Astma



BHR



Stężenie IgE

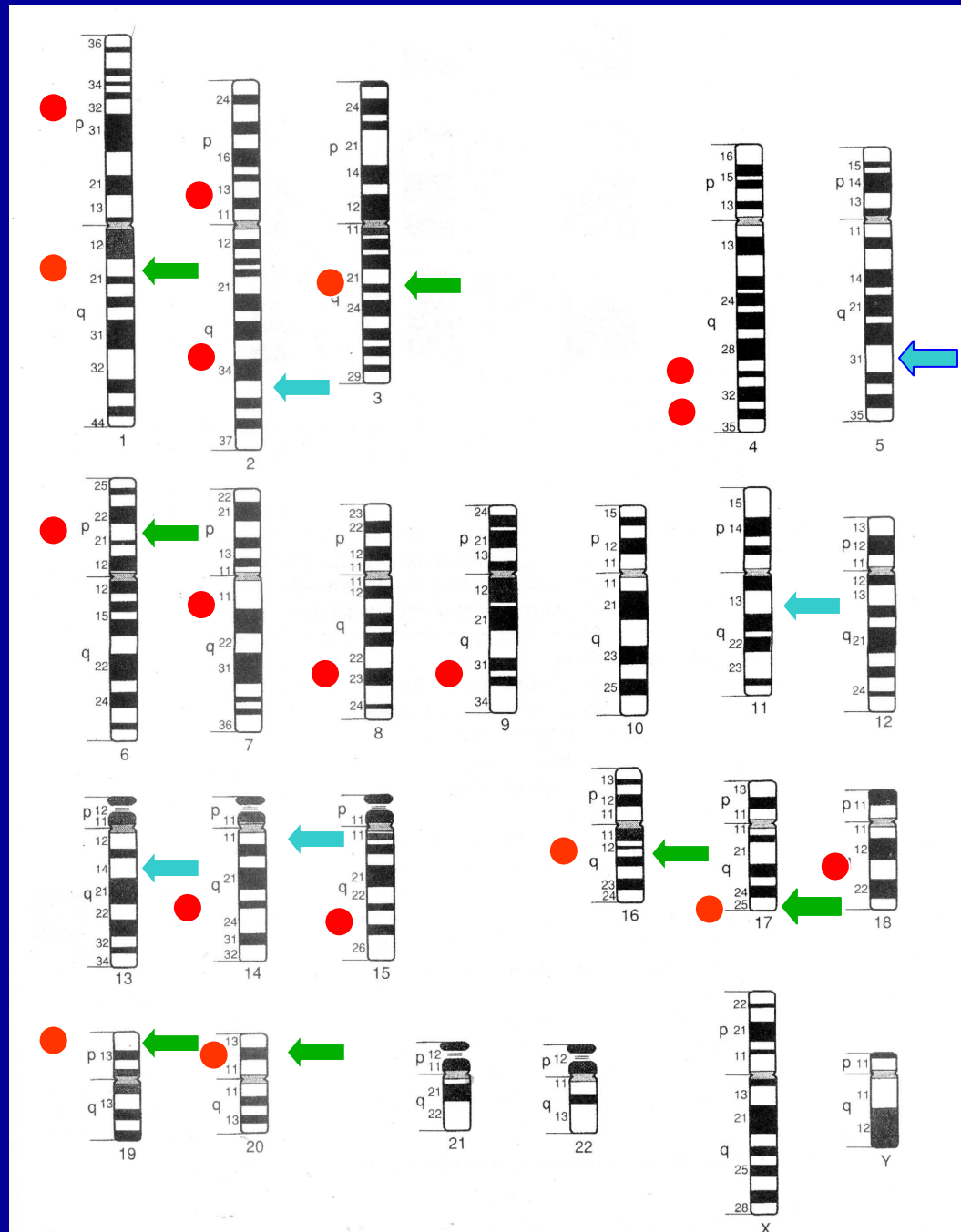


Liczba eozynofili



**Regiony chromosomowe
zawierające geny podatności na
AZS i inne choroby atopowe**

Dane z badań populacji: Australijskiej ,
Hutterites, Niemieckiej, Szwedzkiej,
Japońskiej, Francuskiej i Brytyjskiej
(Sengler i wsp. 2001)



W ciągu ostatnich 10 lat ,
przeprowadzonych
zostało w różnych
populacjach dziesięć
analiz sprzężeń, które
wykazały obecność w
genomie człowieka **19**
miejsc rozmieszczonych
na 15 różnych
chromosomach, które
mogą zawierać geny
podatności na łuszczycę.
Część ma wspólną
lokalizację z AZS.

● Łuszczycyca (19 loci)

← AZS (12 loci)

Region			Gen kandydat
1p32		PSORS7	EPS15, substrat dla EGF
1q21	ATOD2	PSORS4	EDC (epidermal differentiation complex)
3q21	ATOD1	PSORS5	CD80(B7.1), CD86(B7.2)- akt.Th2
4q28-q31		PSORS9	
4q34		PSORS3	IL-8?,
5q31-q33	ATOD6		SPINK, IL4, 5, 9,13, 12B
6p21	AZS	PSORS1	HLA, TNF, TAP,
11q13			FcεRI-β
13q12-q14	ATOD5		HMGP1?, białko aktywujące promotor IL4, IL5, GM CSF
14q11			Chymaza mastocytów (CMA1) , receptor TCR α, δ
16q12-q13		PSORS8	Ch Crohna, CARD15
17q25	ATOD3	PSORS2	Integryna 4?, ICAM2, TIMP2?
19p13		PSORS6	ICAM1
20p	ATOD4		ADAM33
20q			

Zaburzenia ekogenetyczne

Zaburzenie ekogenetyczne - zaburzenie, które wynika z oddziaływania locus jednego genu z wywołującymi je czynnikami środowiska. Cecha jest bezobjawowa, gdy brak jest wywołujących je czynników środowiska.

Przykłady chorób ekogenetycznych.

Defekt genetyczny	Wywołujący czynnik środowiska	Choroba
Defekt dehydrogenazy glukozy-6-P	bób, naftalen	Anemia hemolityczna
Brak aminopeptydazy	gluten	celiakie
Niedobór α -1 antytrypsyny	pyły, palenie tytoniu	rozedma płuc
Defekt transkarbamyłazy ornitynowej	Środek odstraszający owady	Śpiączka

Farmakogenetyka –

**uwarunkowana genetycznie
nietypową reakcją na lek**

Przykłady chorób spowodowanych nietypową reakcją na leki.

Uwarunkowanie genetyczne	Lek	Choroba
Wolna acetylacja INH	hydralazyna, aminy aromatyczne	Rak pęcherza ?
Defekt syntetazy uroporfirynogenu I	Barbiturany, sulfonamidy, estrogeny,	Napady porfirii
Defekt cholinesterazy	Sukcynylocholina	Przedłużony bezdech
Akatalazemia	H ₂ O ₂	owrzodzenia podudzi
?	Halotan	Hipertermia

Cyklosporyna A

INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Cyklosporyna jest metabolizowana przez zespół enzymów cytochromu P450

Podawanie substancji, które hamują działanie tego enzymu może spowodować zwolnienie metabolizmu cyklosporyny i wzrost poziomu leku we krwi.

INHIBITORY CYTOCHROMU P450 (WZROST POZIOMU LEKU)

antybiotyki: erytromycyna, klarytromycyna, doxycyklina, chinolony (np. ciprofloksacyna), imipenem

leki p-grzybicze: ketokonazol, flukonazol, itraconazol

leki hipotensyjne: diltiazem, werapamil, amlodipina

inhibitory receptora H2: np. cymetydyna

inhibitory pompy protonowej: np. omeprazol

leki hormonalne: duże dawki sterydów, doustne środki antykoncepcyjne, sok grejfrutowy

ŚRODKI POBUDZAJĄCE CYTOCHROM P450 (SPADEK POZIOMU LEKU)

leki p-gruźlicze: rifampicyna, INH

inne: fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, barbiturany

Rozpowszechnione błędne pojęcia o dziedziczeniu.

- Jakiegokolwiek zaburzenie obecne przy urodzeniu musi być dziedziczne.
- Rozstrój psychiczny lub fizyczny matki podczas ciąży powoduje wady.
- Nie można leczyć choroby genetycznej.
- Brak innego chorego w rodzinie świadczy o tym, że zaburzenie nie jest genetyczne i odwrotnie.
- Jeżeli w rodzinie dotknięci wadą są tylko mężczyźni lub kobiety, wskazuje to na sprzężenie z płcią.
- Ryzyko 1 na 4 oznacza, że następnych troje dzieci będzie zdrowych.







1p32		PSORS7	EPS15, substrat dla EGF
1q21	ATOD2	PSORS4	EDC
3q21	ATOD1	PSORS5	CD80(B7.1), CD86(B7.2)- akt.Th2
4q		PSORS3	IL-8?,
5q31-q33	ATOD6		SPINK, IL4, 5, 9,13
6p21		PSORS1	HLA, TNF
11q13			FcεRI-β
13q12-q14	ATOD5		HMGP1?, białko aktywujące promotor IL4, IL5, GM CSF
14q11			Chymaza mastocytów (CMA1) , receptor TCR α, δ
16q12			Ch Crohna, CARD15
17q25	ATOD3	PSORS2	Integryna 4?, ICAM2, TIMP2?
19p13		PSORS6	ICAM1
20p	ATOD4		
20q			

Atopowe zapalenie skóry jest **chorobą wieloczynnikową**, w etiopatogenezie której odgrywa rolę **wiele nieallelicznych genów** i **wiele indukujących ją czynników środowiskowych**.



