

UNIVERSITAS CAROLINA PRAGENSIS

Univerzita Karlova v Praze - 1. lékařská fakulta



Modelové příklady dědičnosti vrozených vad a působení teratogenů

ÚBLG

Drahomíra Křenová, František Liška
8. – 12. prosince 2008

Experimentální modely



Úkol 1, str. 125-8, Polydaktylní potkani - fenotypy



LEW



PD



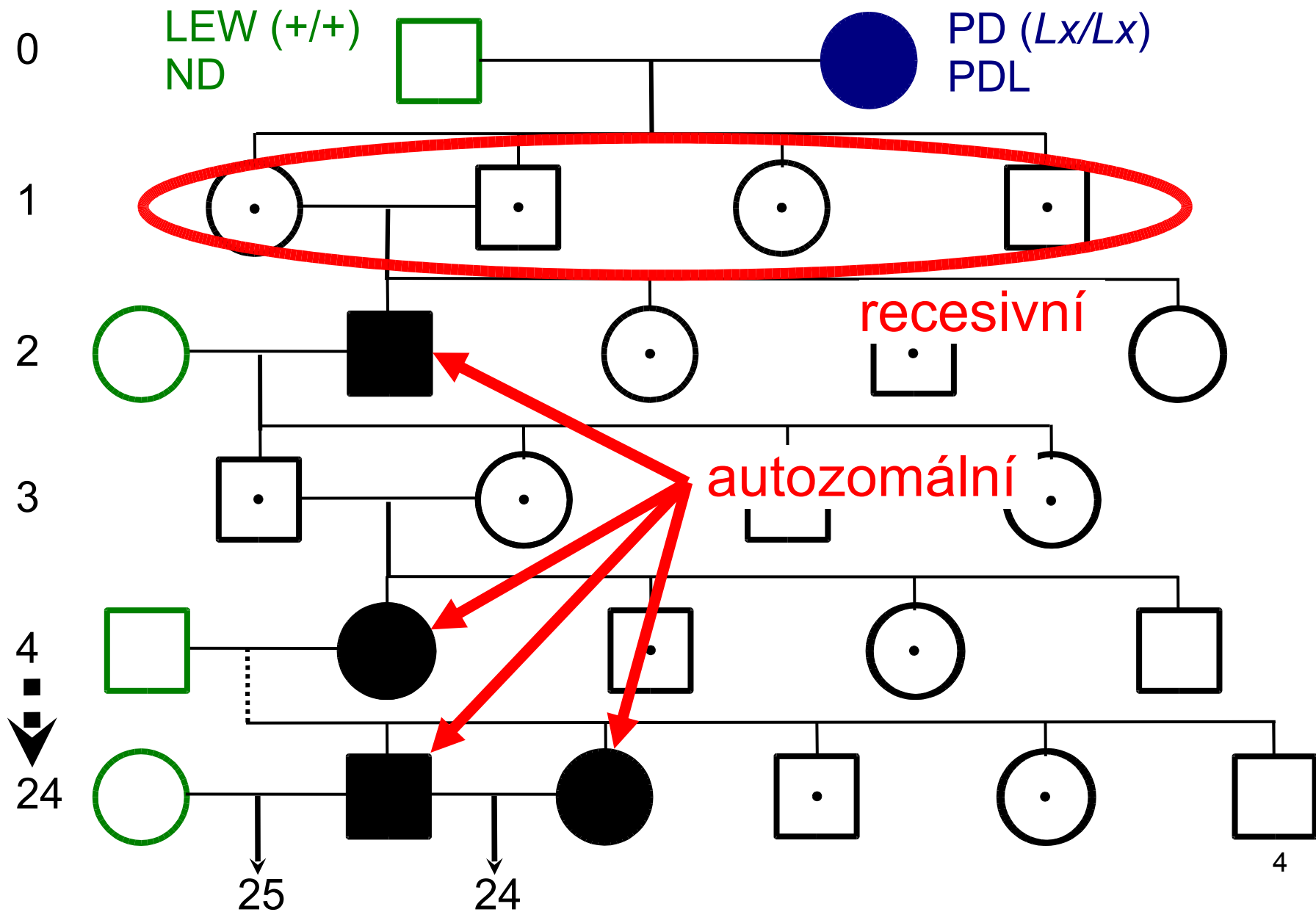
LEW.Lx



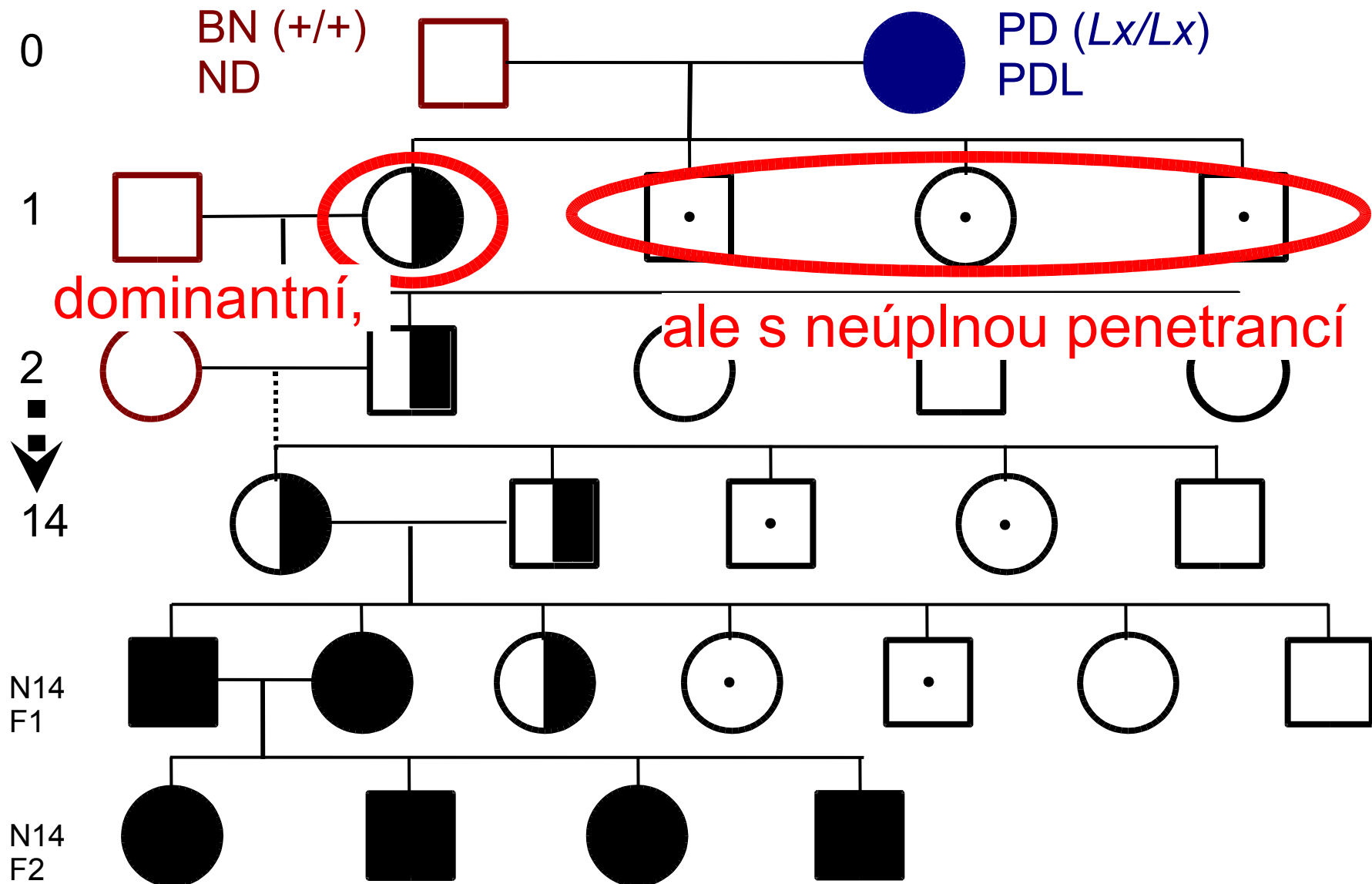
BN.Lx



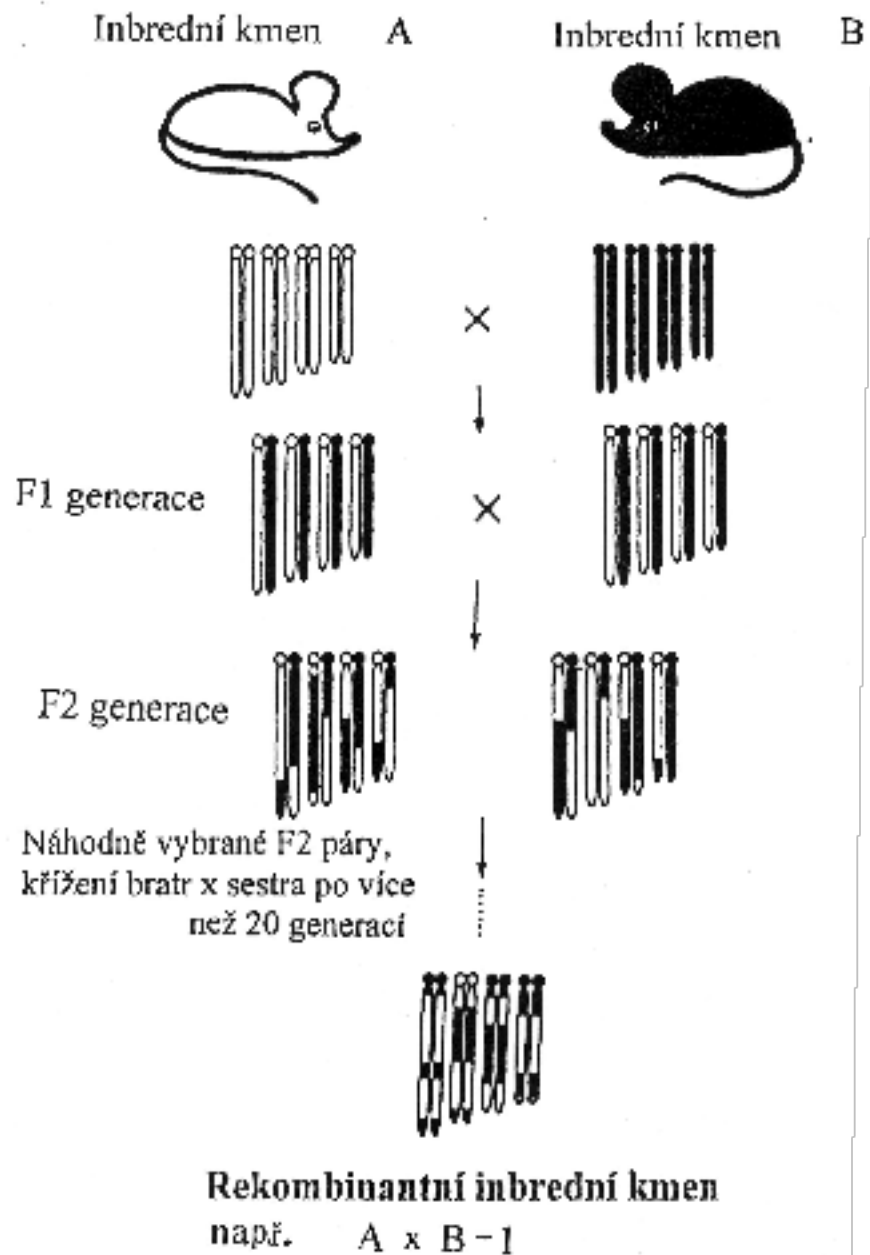
Produkce kongenního kmene LEW.Lx



Produkce kongenního kmene BN.Lx



Produkce rekombinantního inbredního kmene



Fenotypová manifestace syndromu polydaktylie-luxace v inbredních, kongenních a RI kmenech

Kmen	Genotyp v Lx lokusu	Přední končetiny (počet prstů)	Zadní končetiny (počet prstů)	% luxace
I. LEW, SHR, BN PD	+/+	4 + r	5	0
	Lx/Lx	4 + r	5T-6	100
II. LEW.Lx SHR.Lx BN.Lx	Lx/Lx	4 + r	6-7	10
	+/Lx	4 + r	5	0
	Lx/Lx	4 + r	6-7	0
	+/Lx	4 + r	5	0
III. RI 2 RI 3	Lx/Lx	5T-6	4	100
	Lx/Lx	4 + r	6	0

Fenotypová manifestace PLS u jedinců **+/Lx** na různých genetických pozadích

Křížení	Genotyp hybridů v Lx lokusu	Fenotyp zadní končetiny			Celkový počet hybridů
		ND	PD	PD %	
LEW.Lx x LEW (Lx/Lx) (+/+)	+/Lx	957	1	0,1	958
SHR.Lx x SHR (Lx/Lx) (+/+)	+/Lx	56	0	0,0	56
BN.Lx x BN (Lx/Lx) (+/+)	+/Lx	72	105	59,3	177

ND – normodaktylie

PD – polydaktylie

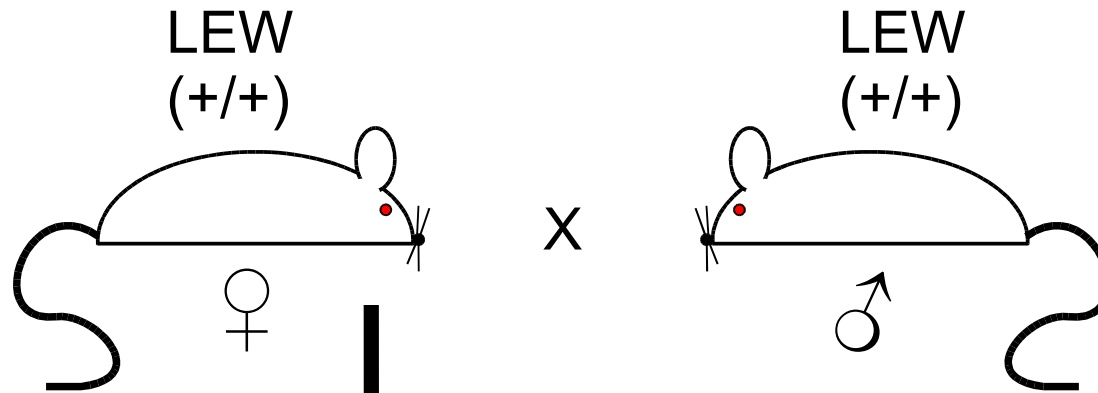
Závěr

Mutantní alela Lx podmiňující SPL je genem velkého účinku (major gen).

Expresivita i penetrance alely Lx je ovlivněna geny malého účinku (modifikátory), jejichž kombinace je pro každý kmen odlišná (unikátní)

Teratogenní účinek mutagenní látky

úkol 2, strana 128



12. Embryonální den
5-BrdU



80%
normální

20%
polydaktylní



Teratogenní účinek mutagenní látky

úkol 2, strana 128



Jak nazýváme tento důsledek působení mutagenu, které připomíná geneticky podmíněnou vadu?

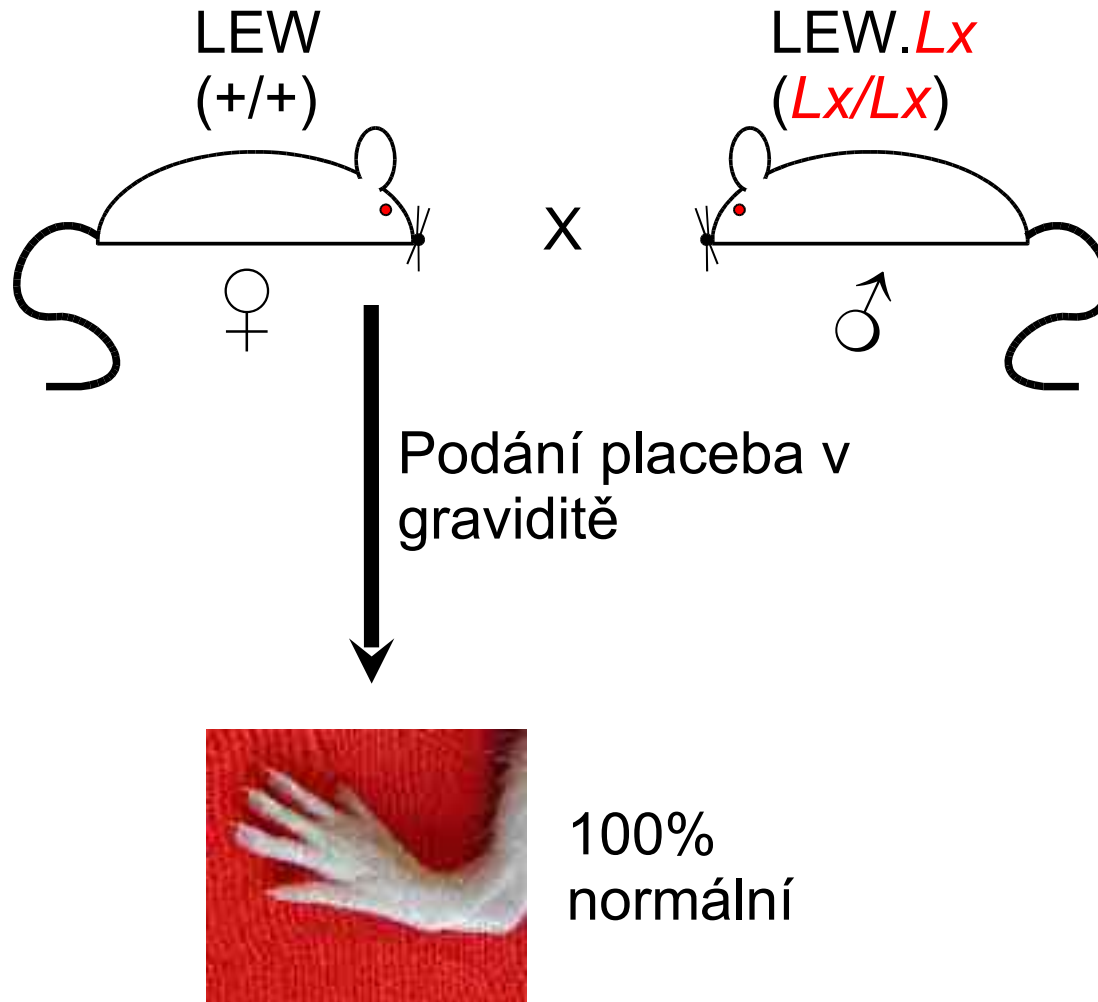
FENOKOPIE

Jaký fenotyp očekáváte u potomků potkanů s polydaktylií indukovanou 5BrdU?

NORMÁLNÍ

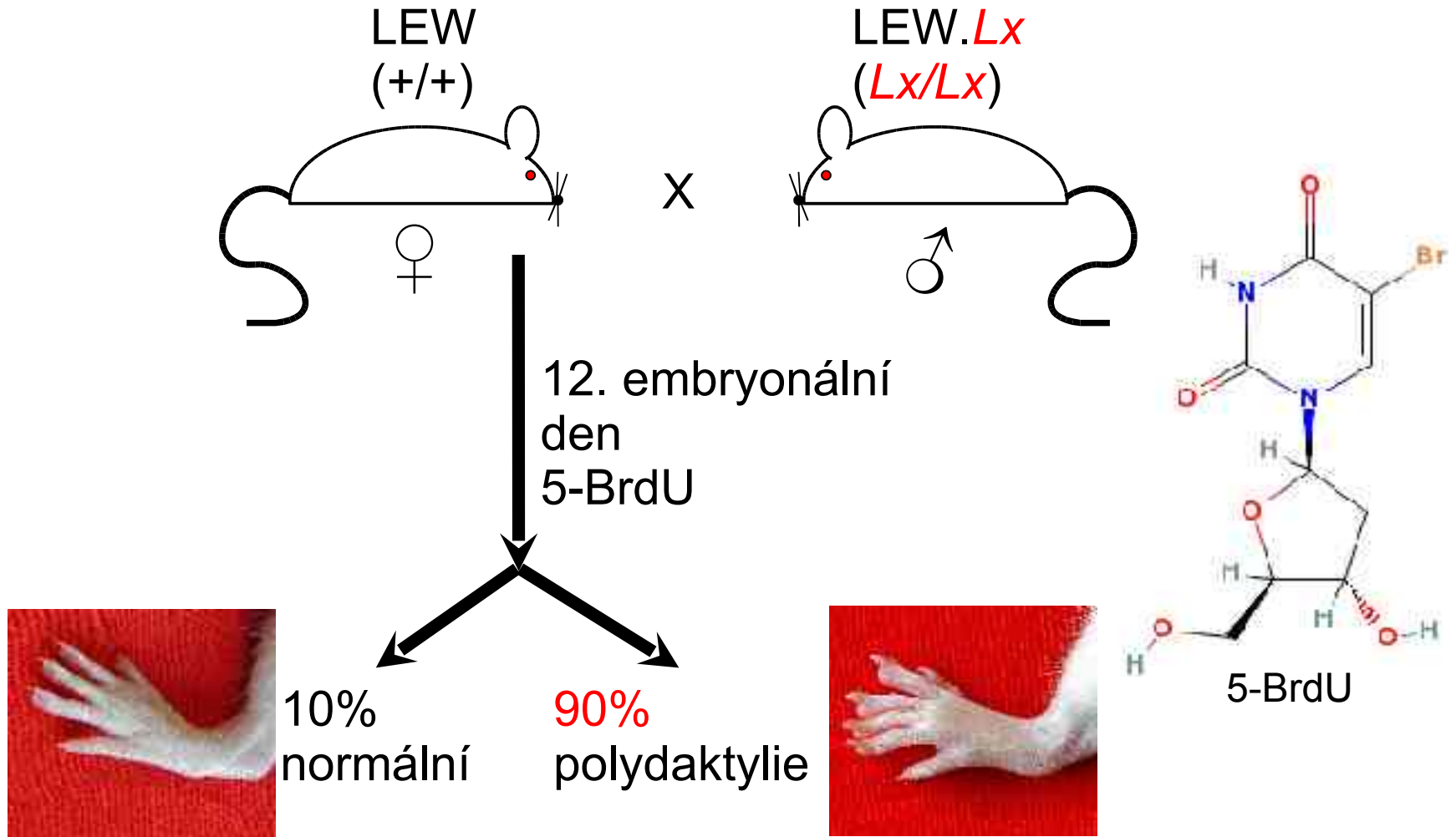
Teratogen a mutantní alela *Lx*

úkol 3, str. 129



Teratogen a mutantní alela *Lx*

úkol 3, str. 129



Teratogen a mutantní alela Lx

úkol 3, str. 129



ND x ND

ND x PD



PD x PD

Jaký fenotyp končetin očekáváme u potomstva?

genotypy
rodičů:

$+/Lx$ X $+/Lx$

$+/Lx$ X $+/Lx$

$+/Lx$ X $+/Lx$

fenotypy
potomků:

25%
PD

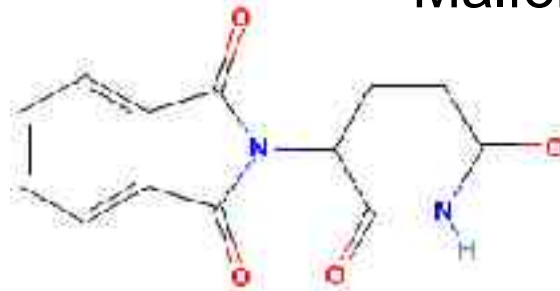
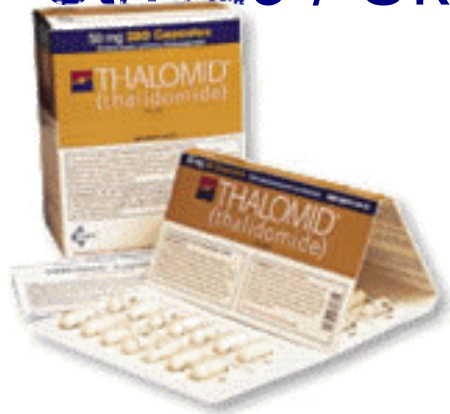
25%
PD

25%
PD

Příklady lidských dědičných vývojových vad

Teratogenní účinek thalidomidu

Str.129 / Úkol č.4



Malformace končetin (až amelie)

Neprůchodnost jícnu

Ageneze ledvin

....atd.

Genotyp fétů	Dávka thalidomidu	Zadní končetiny fétů					Celkový počet fétů
		ND	PD	%PD	OD	%OD	
LEW/BN +/+	0	80	0	0,0	0	0,0	80
	500	78	0	0,0	0	0,0	78
LEW/BN +/Lx	0	84	0	0,0	0	0,0	84
	500	45	14	23,7	0	0,0	59
SHR/RI2 Lx/Lx	0	0	70	100,0	0	0,0	70
	500	0	1	2,1	47	97,9	48

ND – normodaktylie

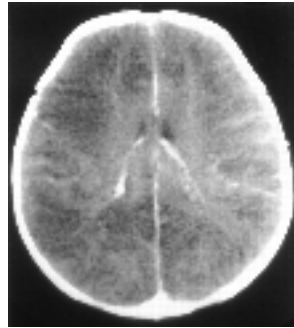
PD – polydaktylie

OD – oligodaktylie

- a) Postižení různých systémů člověka je dáno stadiem embryonálního vývoje, v němž látka působí. Souvisí s **kritickým obdobím citlivosti** cílových tkání na daný teratogen.
- b) Rozdíly v postižení dětí lze vysvětlit **interakcí** Thalidomidu s **genetickými faktory**. Postižení jedinci mohou být geneticky predisponováni např. přítomností „zcitlivujících“ alel genů malého účinku.
- c) Teratogeny mohou vykazovat **druhovou specifitu účinku**, na Thalidomid jsou citliví především primáti.
- d) Experiment prokazuje interakci genetických faktorů (alela Lx) s Thalidomidem. Vzhledem k mezidruhovým rozdílům, (např. v metabolismu teratogenu) je nutné provést testování teratogenicity na **několika zvířecích modelech**. Model s mutantní alelou jako součást testovacího systému může odhalit teratogenní účinek v důsledku zvýšené citlivosti.

Incontinentia pigmenti

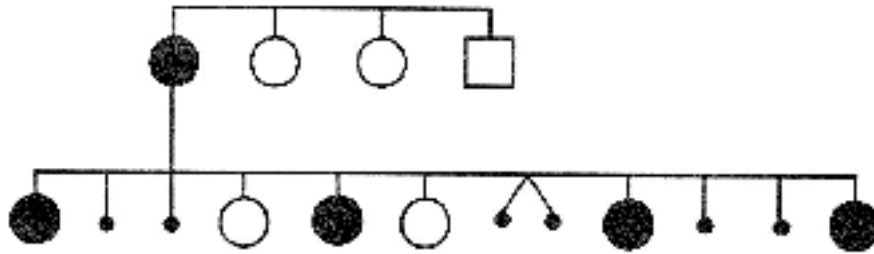
Str.130 / Úkol č.5



- postižené jsou prakticky jen ženy
- specifická pigmentace kůže (marble-cake like)
- vezikulózní exantém novorozenců
- mozkové infarkty -> mentální retardace



potomstvo postižených žen – posunutý poměr synové / dcery - 1/2, časté potraty



O jaký typ dědičnosti se jedná?

Gonozomálně (X- vázaná) Dominantní

Letální pro muže (hemizygoty)

	X^+
X^+	X^+X^+
X^{IP}	$X^{IP}X^+$

Incontinentia pigmenti (sy. Bloch-Schulzberger)

Str.130 / Úkol č.5

Gen NEMO (NF- κ B essential modulator, esenciální modulátor nukleárního faktoru pro lehké kapapřetězce v B buňkách)

normálně:

NEMO
IKK- γ + NF- κ B

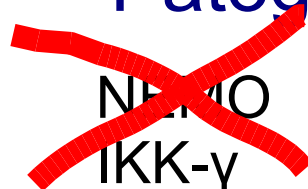


TNF- α
nemůže indukovat apoptózu



Buňky **přežívají**

Patogeneze:



~~NEMO~~
~~IKK- γ~~ + NF- κ B



TNF- α
indukuje apoptózu



Buňky $X^{IP}Y$ nebo $X^{IP}X^+$ s inaktivovaným X^+
hynou

- letální pro muže hemizygoty
- patogenní pro ženy přenašečky

Testikulární feminizace

Str.131 / Úkol č.6

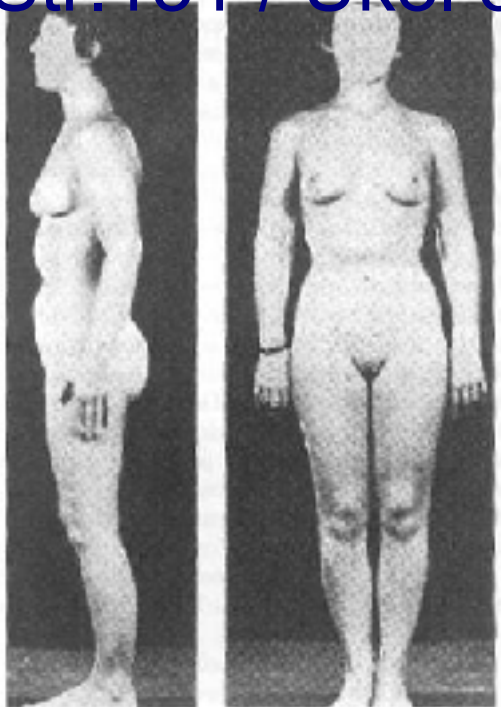


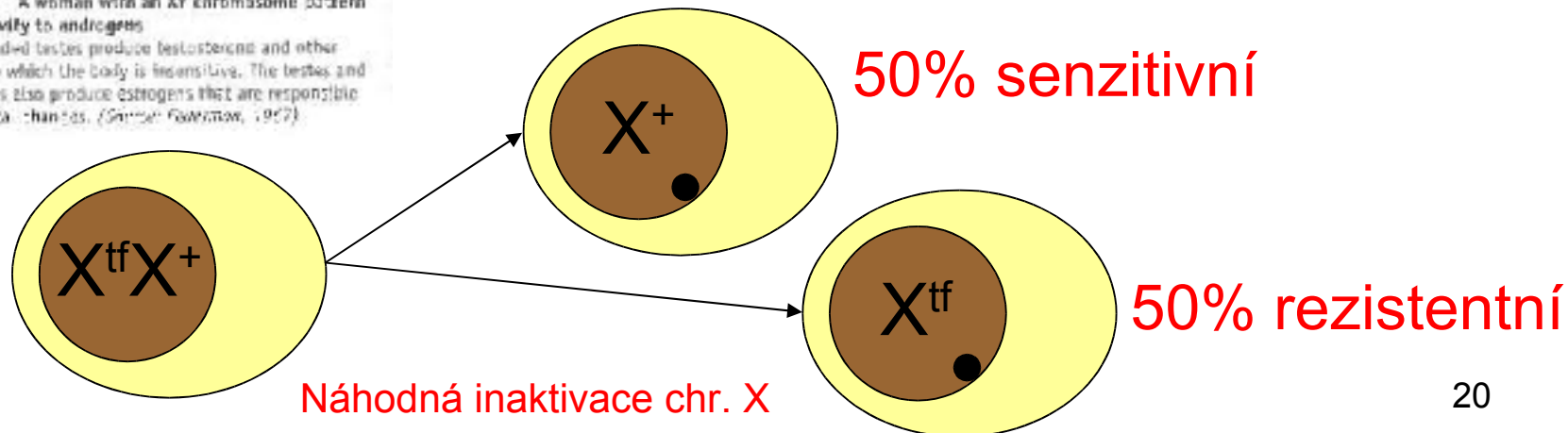
Figure 11.10 A woman with an XY chromosome pattern but is sensitive to androgens
Two undescended testes produce testosterone and other androgens, to which the body is insensitive. The testes and adrenal glands also produce estrogens that are responsible for the pubertal changes. (Simser-Gawronow, 1997)

→ **Ženský fenotyp, ale:**

- primární amenorea
- chybění dělohy, vejcovodů
- chybí pubické axilární ochlupení
- karyotyp 46, XY
- nesestouplá varlata
- buňky necitlivé na testosteron

Jen 50% buněk matky vykazuje citlivost k testosteronu - PROČ?

X-vázaná



Testikulární feminizace

Str.131 / Úkol č.6

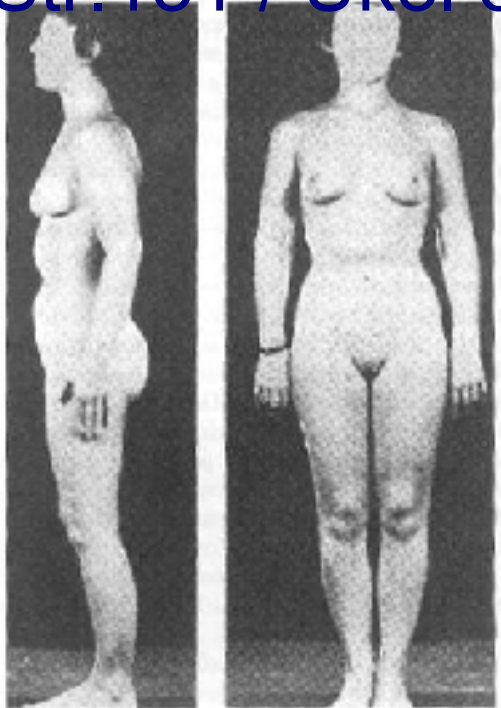


Figure 11.10 A woman with an XY chromosome pattern but is insensitive to androgens. Two undescended testes produce testosterone and other androgens, to which the body is insensitive. The testes and adrenal glands also produce estrogens that are responsible for the pubertal changes. (Gosner-Gawron, 1997)

- **Ženský fenotyp, ale:**
- primární amenorea
- chybění dělohy, vejcovodů
- chybí pubické axilární ochlupení
- karyotyp 46, XY
- nesestouplá varlata
- buňky necitlivé na testosteron

O jaký typ dědičnosti se jedná?

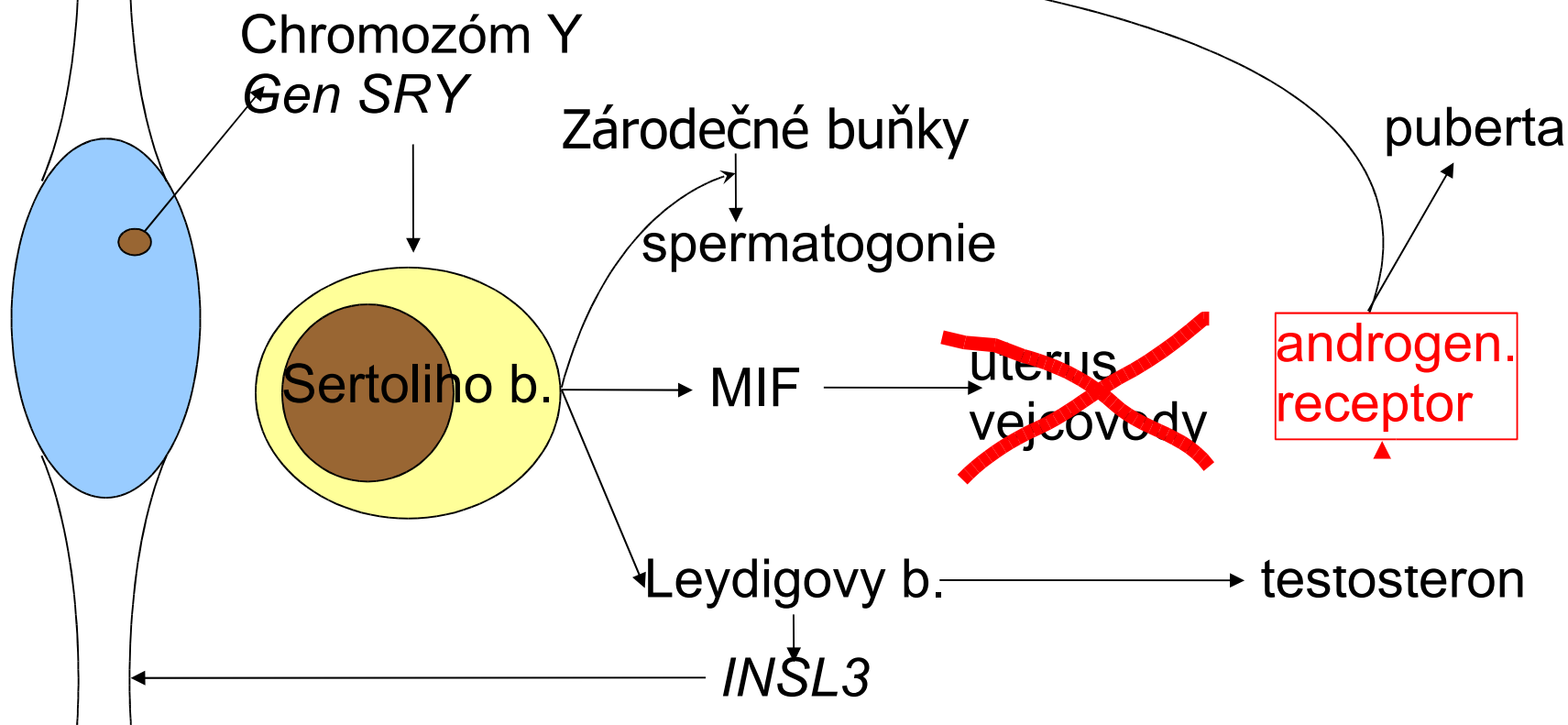
Gonozomálně Recesivní

	X^+
X^+	X^+X^+
X^{tf}	$X^{tf}X^+$

Testikulární feminizace

Str.131 / Úkol č.6

Proč se vyvíjejí varlata při necitlivosti na testosteron?



Diferenciace gonád je závislá na SRY genu, umístěném na chr. Y. Testosteron zodpovídá za sestup varlat, vývoj zevního genitálu a pohlavní zrání

Anhidrotická ektodermální dysplázie

Str.132 / Úkol č.7



Projevy u mužů:

- poruchy dentice (hypodoncie)
- absence potních žláz -> hypertermie
- závažný průběh (jinak banálních) infekcí

Projevy u žen:

→ absence potních žláz v ohraničených úsecích kůže, které se neshodují ani u monozygotických dvojčat



O jaký typ dědičnosti se jedná?

Gonozomální

	X^+
X^+	X^+X^+
X^{eda}	$X^{eda}X^+$

23

Anhidrotická ektodermální dysplázie

Str.132 / Úkol č.7



Projevy u mužů:

- poruchy dentice (hypodoncie)
- absence potních žláz -> hypertermie
- závažný průběh (jinak banálních) infekcí

Projevy u žen:

→ absence potních žláz v ohraničených úsecích kůže, které se neshodují ani u monozygotických dvojčat



Jaké je vysvětlení pro fenotypickou variabilitu MZ dvojčat?

Náhodná inaktivace chromozómu X

Jaké by bylo rozložení postižených úseků kůže u MZ bratrů?

**Nemají žádné potní žlázy
(hemizygoti pro chromozóm X nesoucí mutaci)**

Anhidrotická ektodermální dysplázie je způsobena mutací genu *EDA*

Tento gen kóduje protein ektodysplasin, který je členem TNF rodiny a působí jako signální molekula v morfogenezi epitelu

