

TERATOGENEZA

ONTOGENEZA



Vrozené vývojové vady (VVV)

- Jsou defekty orgánů, ke kterým došlo během prenatálního vývoje plodu a jsou přítomny při narození jedince.
- Postihují v různém rozsahu okolo 3-5 % novorozenců.
- Prevenci vrozených vývojových vad a jejich včasnou diagnostikou se zabývá genetické poradenství.

Vrozené vývojové vady (VVV)

1. CHROMOSOMÁLNÍ ABERACE (0,6 %)

- numerické odchylky – aneuploidie, strukturní aberace

1. MONOGENNĚ PODMÍNĚNÉ VADY (0,6-0,8 %)

- familiární výskyt, riziko opakování, nové mutace, autosomální x gonosomální dědičnost

1. MULTIFAKTORIÁLNĚ PODMÍNĚNÉ VADY (2-4 %)

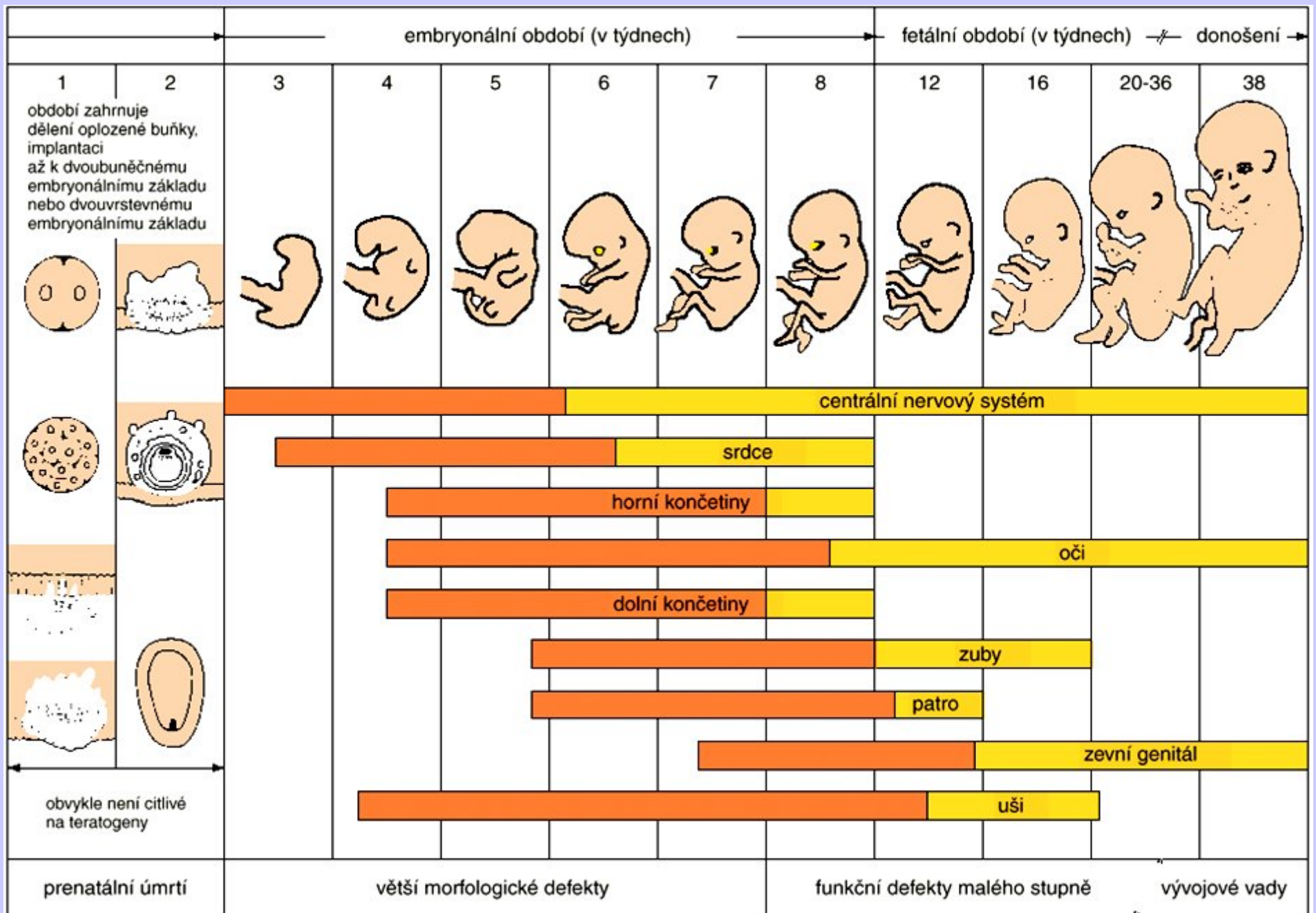
- interakce genetické složky a zevního prostředí, rozštěpové vady

1. EXOGENNĚ PODMÍNĚNÉ VADY (0,2 %)

- teratogeny

Příčiny vzniku

- Příčinou vzniku VVV mohou být změny genetické informace - tedy **mutace**.
- Nebo vnější faktory, které způsobují VVV beze změny genetické informace, označujeme jako **teratogeny** (mají teratogenní účinek).



Teratogeny

Chemické:

- především různá **léčiva** (například některá antibiotika, antiepileptika, cytostatika, warfarin, ACE inhibitory, **vit. A**);
- prokázán je i teratogenní účinek **alkoholu** a (drog).
- Potencionálně jsou samozřejmě nebezpečné **všechny chemické látky** s mutagenní aktivitou (např. těžké kovy).

Fetální alkoholový syndrom (FAS)



Fetální alkoholový syndrom (FAS)



Teratogeny

Fyzikální

- **záření**
 - radioaktivní záření může způsobovat zlomy chromosomů (rtg v terapeutických dávkách)
 - RTG záření může nepříznivě ovlivnit vývoj např. neurální trubice. Moderní přístroje = nižší riziko. Riziko závisí i na vyšetřovaném orgánu – dutina ústní moc vadit nebude. Přesto dopor. dodržovat pravidlo 10. dne.
- **vysoká teplota** – febrilie u viróz (39° C)

Teratogeny

Biologické

- **infekce matky**, které zejména v časných stádiích těhotenství mohou vážně narušit vývoj plodu.
 - toxoplazmóza (*Toxoplasma gondii*),
 - zarděnky (*Rubivirus*),
 - syfilis (*Treponema pallidum*),
 - AIDS (*HIV*)
 - infekce způsobené cytomegaloviry (*CMV*),
 - virem *varicella-zoster*
 - různými herpes viry (*EB virus*).

Přímý teratogenní vliv mohou mít také některé **nemoci matky**, např. diabetes mellitus nebo fenylketonurie.

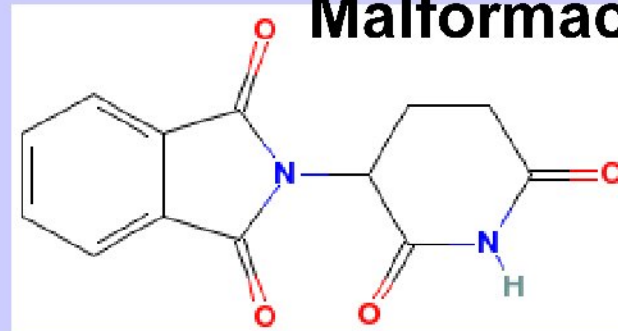
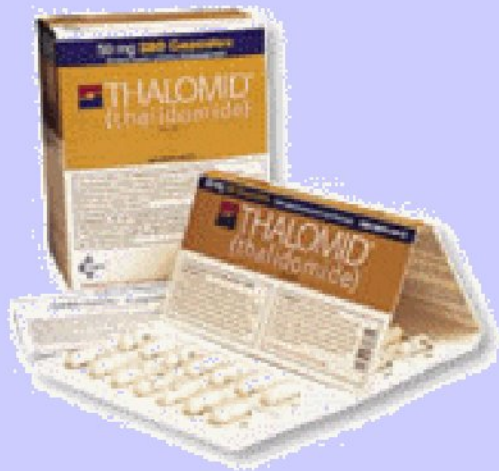
VVV dítěte po infekci matky varicellou



Příklady lidských chorob způsobených poruchou ontogeneze

Teratogenní účinek thalidomidu

Str.129 / Úkol č.4



Malformace končetin (až fokomelie)

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

Teratogenní účinek thalidomidu



arte
Français

Programm
Geschichte, Politik & Gesellschaft
Kunst & Musik
Film
Wissenschaft & Entdeckung

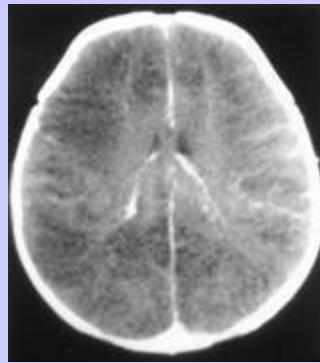
Wissenschaft & Entdeckung

Dokumentarfilm
Contergan: Die Eltern
Montag, 19. Januar 2004
um 22.45 Uhr

- 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.

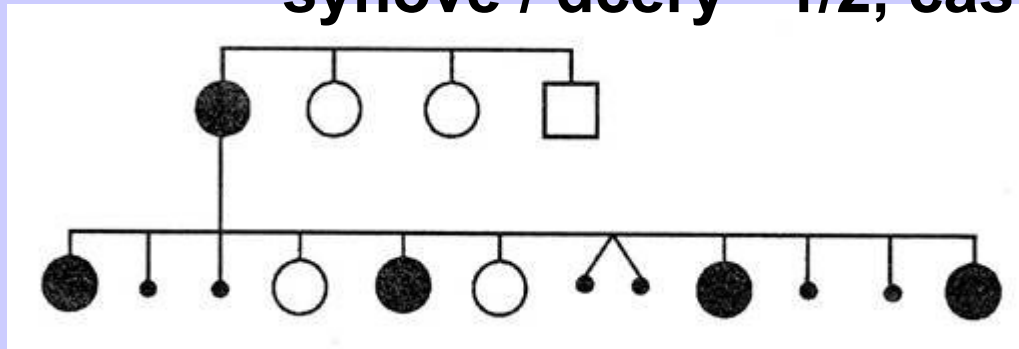
Incontinentia pigmenti

Str.130 / Úkol č.5



- postižené jsou prakticky jen ženy
- specifická pigmentace kůže (marble-cake like)
- vezikulózní exantém novorozenců
- mozkové infarzáce -> 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^+	Y
X^+	X^+X^+	X^+Y
X^{IP}	$X^{IP}X^+$	$X^{IP}Y$

Testikulární feminizace

Str.131 / Úkol č.6

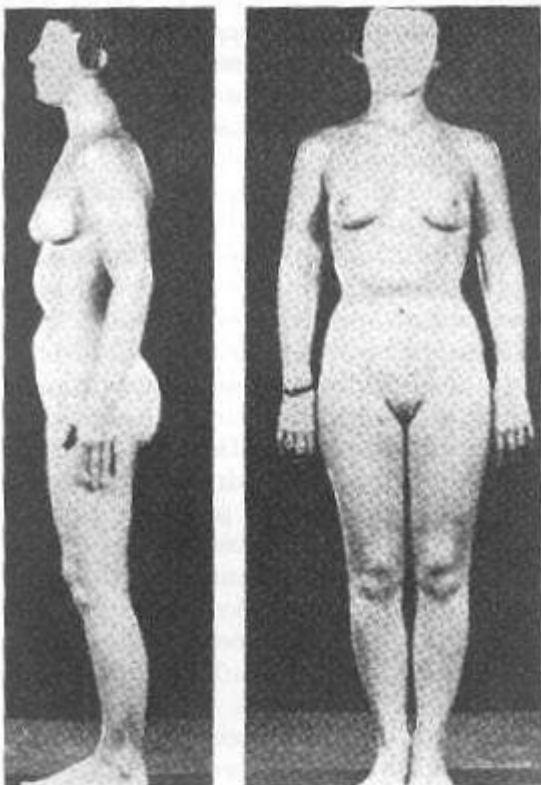


Figure 11.10 A woman with an XY chromosome pattern but insensitivity to androgens

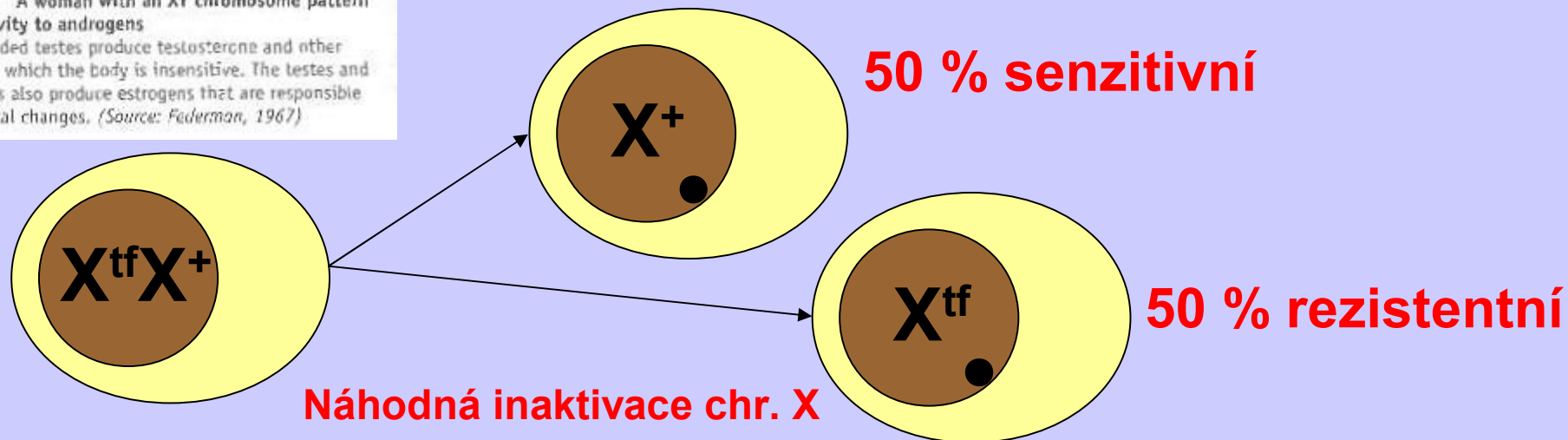
Two undescended testes produce testosterone and other androgens, to which the body is insensitive. The testes and adrenal glands also produce estrogens that are responsible for the pubertal changes. (Source: Federman, 1967)

→ **Ženský fenotyp, ale:**

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

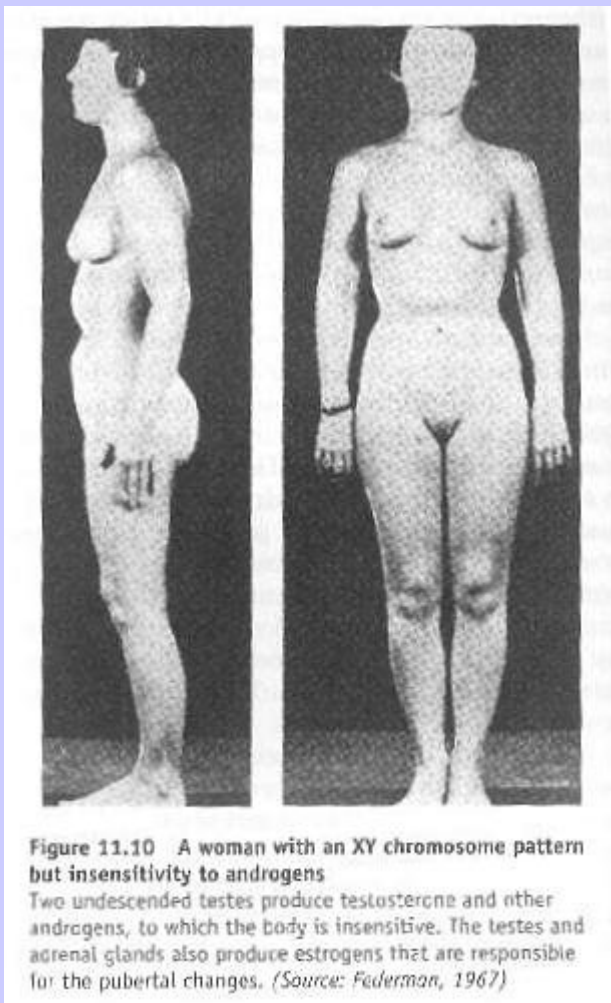
Jen 50 % buněk matky vykazuje citlivost k testosteronu - PROČ?

X-vázaná



Testikulární feminizace

Str.131 / Úkol č.6



→ **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?

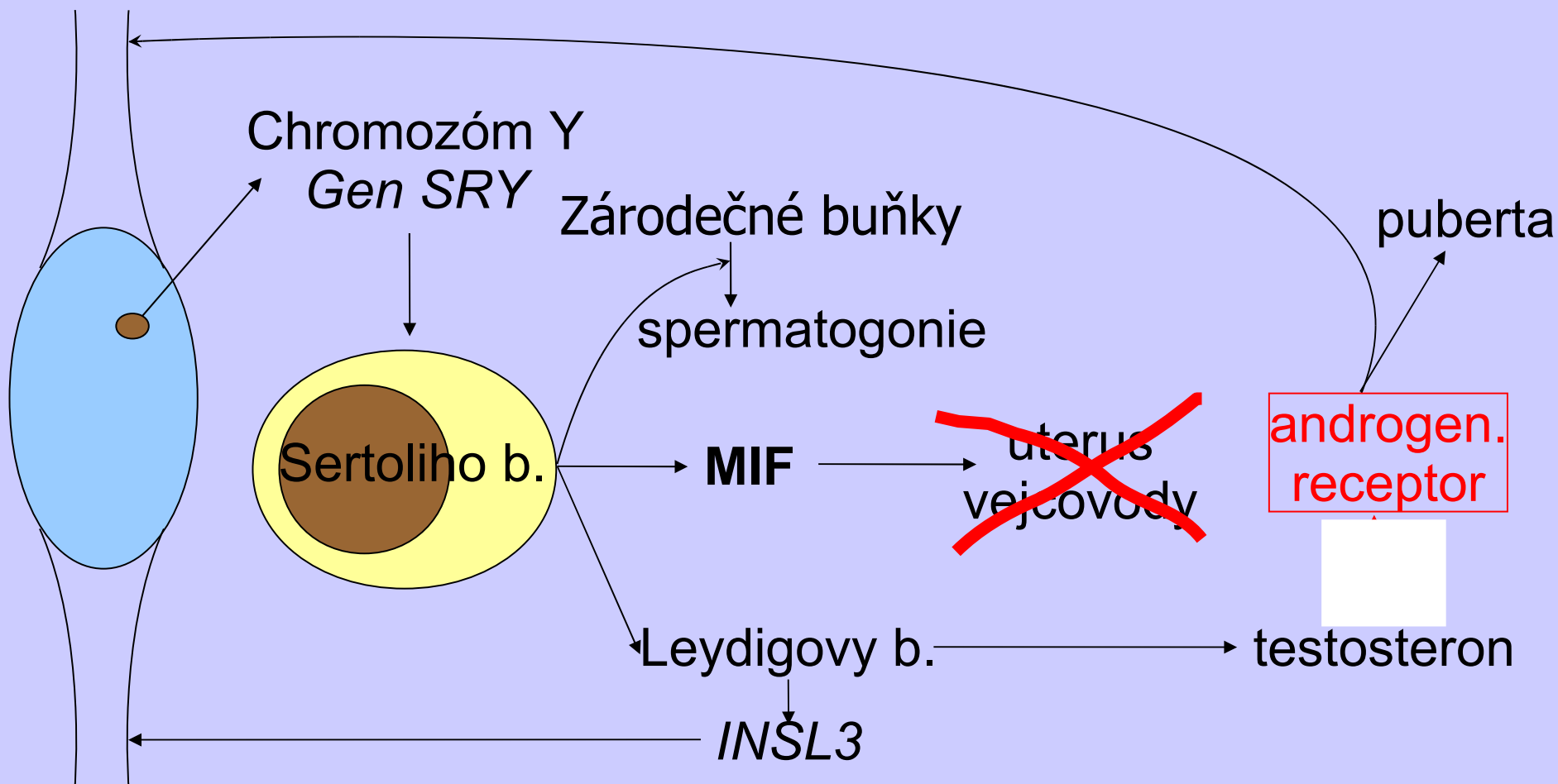
Gonozomálně Recesivní

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

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

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)