

# Podstawy genetyki III

---

Genetyka człowieka

# Zaburzenia chromosomowe

---

Większość prowadzi do bardzo poważnych zaburzeń i jest letalna – **spontaniczne poronienia**

Wada	Częstość
triploidia	10%
tetraploidia	5%
trisomia	30%
Zespół Turnera (XO)	10%
inne	5%
Razem	60%

# Trisomie autosomów

---

- **Trisomia 21 – zespół Downa**
  - ~1/800 urodzeń, zależnie od wieku matki
  - Częste poronienia samoistne (75%)
  - Zaburzenia rozwojowe, opóźnienie umysłowe
  - Choroby serca, otyłość, cukrzyca, Alzheimer

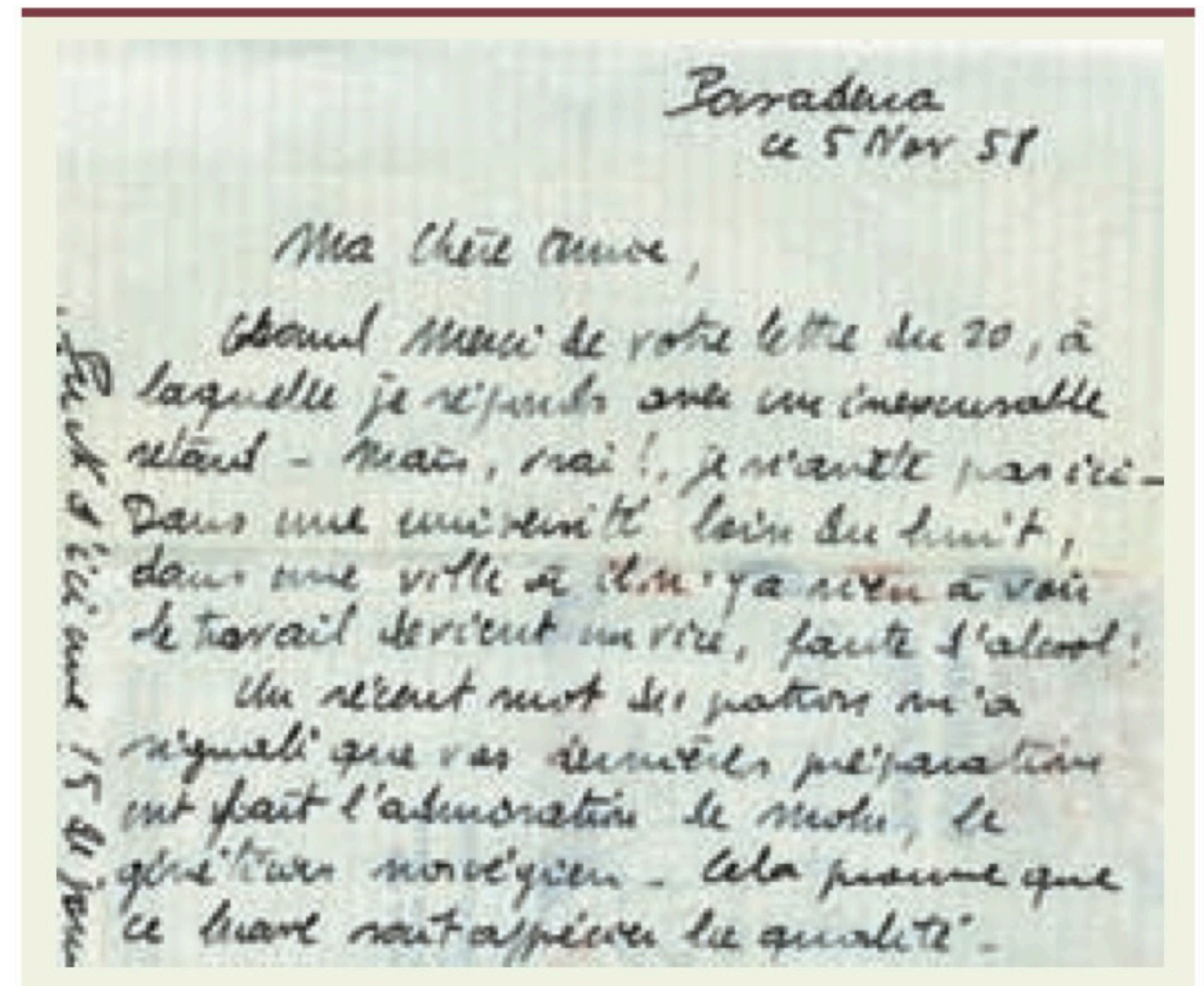
# Trisomie autosomów

---

- **Trisomia 21 – zespół Downa**
- Odkrycie: 1958 - Marthe Gautier
  - niesłusznie przypisywane Jérôme Lejeune



- W październiku 1958 Lejeune udaje się na konferencję w Kanadzie (McGill), gdzie przedstawia wyniki trisomii 21 jako swoje
- Wbrew ostrzeżeniom prof. Turpin, żeby nie ujawniać zbyt wielu nieopublikowanych wyników
- W tym samym czasie Patricia Jacobs, młoda badaczka w MRC (Wielka Brytania) odkrywa dodatkowy chromosom X w zespole Klinefeltera
- Zespół Turpin musi jak najszybciej publikować



**Figure 2. Photocopie d'une lettre envoyée par J.L. pendant son voyage aux États-Unis.** Il m'écrit « vos préparations... » c'est-à-dire les lames que j'avais obtenues avec les premières mitoses à 47 chromosomes.

MEDECINE/SCIENCES 2009 ; 25 : 311-6

# 1959

---

- Raymond Turpin ustalił kolejność autorów w publikacji
- Tradycyjnie pierwsze miejsce przyznawane jest głównemu odkrywcy, a ostatnie kierownikowi zespołu
- Turpin proponuje, by to Lejeune był pierwszym autorem, planuje by praca stała się podstawą dalszej kariery Lejeune'a
- Nazwisko Gautier na drugim miejscu, zapisane z błędem

GÉNÉTIQUE. — *Les chromosomes humains en culture de tissus*. Note de **M. JÉRÔME LEJEUNE**, M<sup>lle</sup> **MARTHE GAUTHIER** et **M. RAYMOND TURPIN**, présentée par M. Léon Binet.

Une technique de culture de fibroblastes à court terme permet d'étudier systématiquement les 46 chromosomes humains. La présence, chez la Femme, de quatre très petits chromosomes à centromère quasi terminal, et de cinq du même type chez l'Homme, autorise un diagnostic du sexe chromosomique. Chez trois garçons mongoliens, ce critère a été mis en échec du fait de la présence de 47 chromosomes.

*Technique de culture.* — Un fragment de tissu conjonctif non adipeux (*fascia lata*) est prélevé aseptiquement et cultivé sur lamelle micros-

# Zapomniana

---

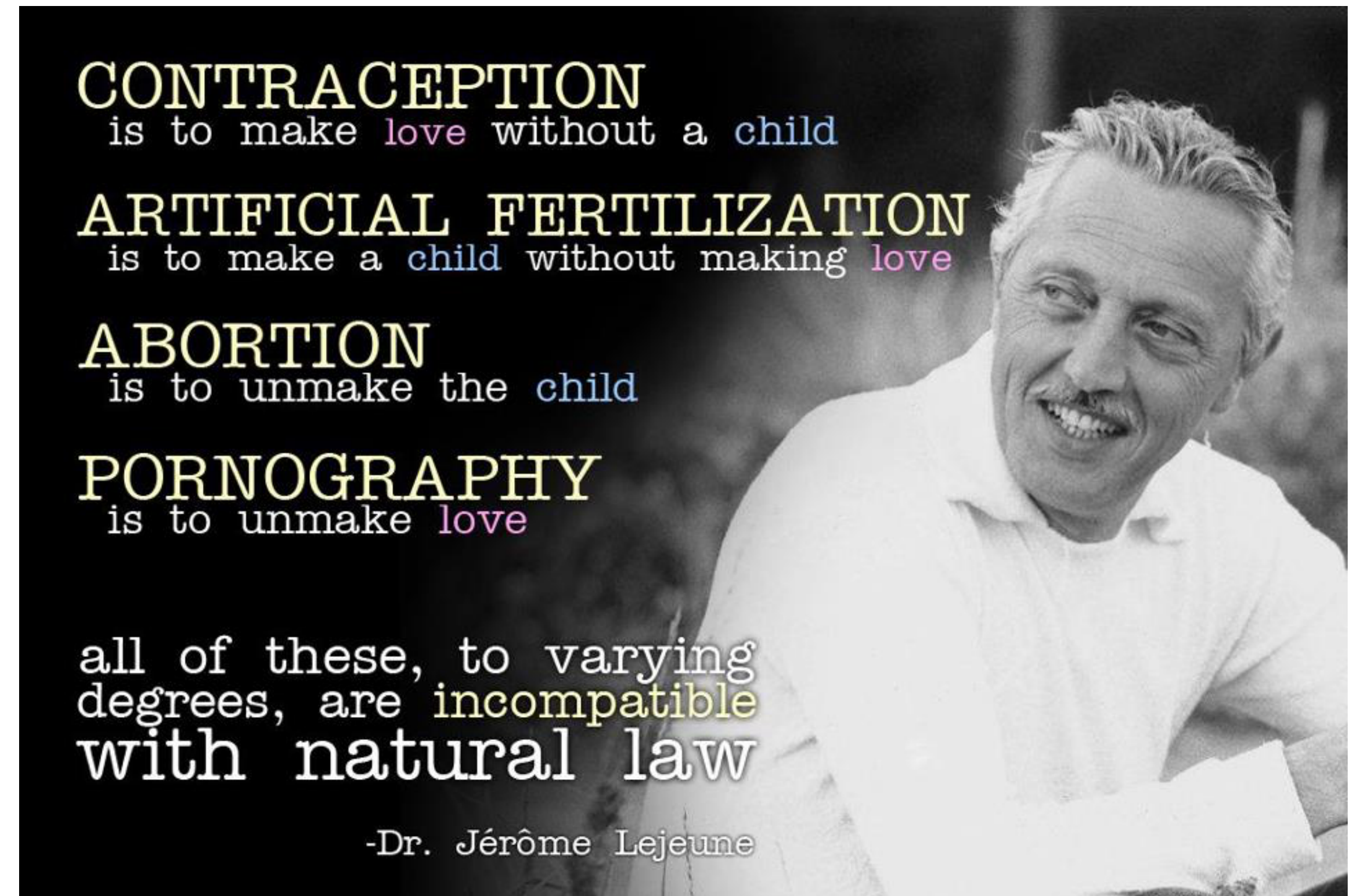
- Po 1960 Marthe Gautier odchodzi z laboratorium prof. Turpin i rezygnuje z kariery naukowej
- Poświęca się kardiologii pediatricznej, pracując w szpitalu Kremlin Bicêtre pod Paryżem
- Obecnie na emeryturze



# Jérôme Lejeune i jego działalność

---

- Poza karierą naukową Lejeune poświęca się działaniom w tzw. “ochronie życia poczętego”
- Pod koniec lat 60. opracowana została diagnostyka prenatalna, umożliwiająca wykrycie wad genetycznych płodu, takich jak trisomia 21
- W 1967 sprzeciwia się legalizacji antykoncepcji
- W 1970 sprzeciw wobec “prawa Peyret” dopuszczającego aborcję płodów obciążonych wadami wrodzonymi
- W 1975 organizuje sprzeciw wobec “prawa Veil” dopuszczającego aborcję na żądanie





# Trisomie autosomów

---

- **Trisomia 13 – zespół Patau**

- ~1/8000 – 1/120000 urodzeń
- Wady rozwojowe (przepukliny, serce, czaszka i mózg)
- Średnia przeżywalność: 2 dni, mniej niż 6 miesięcy, bardzo rzadko kilkanaście lat

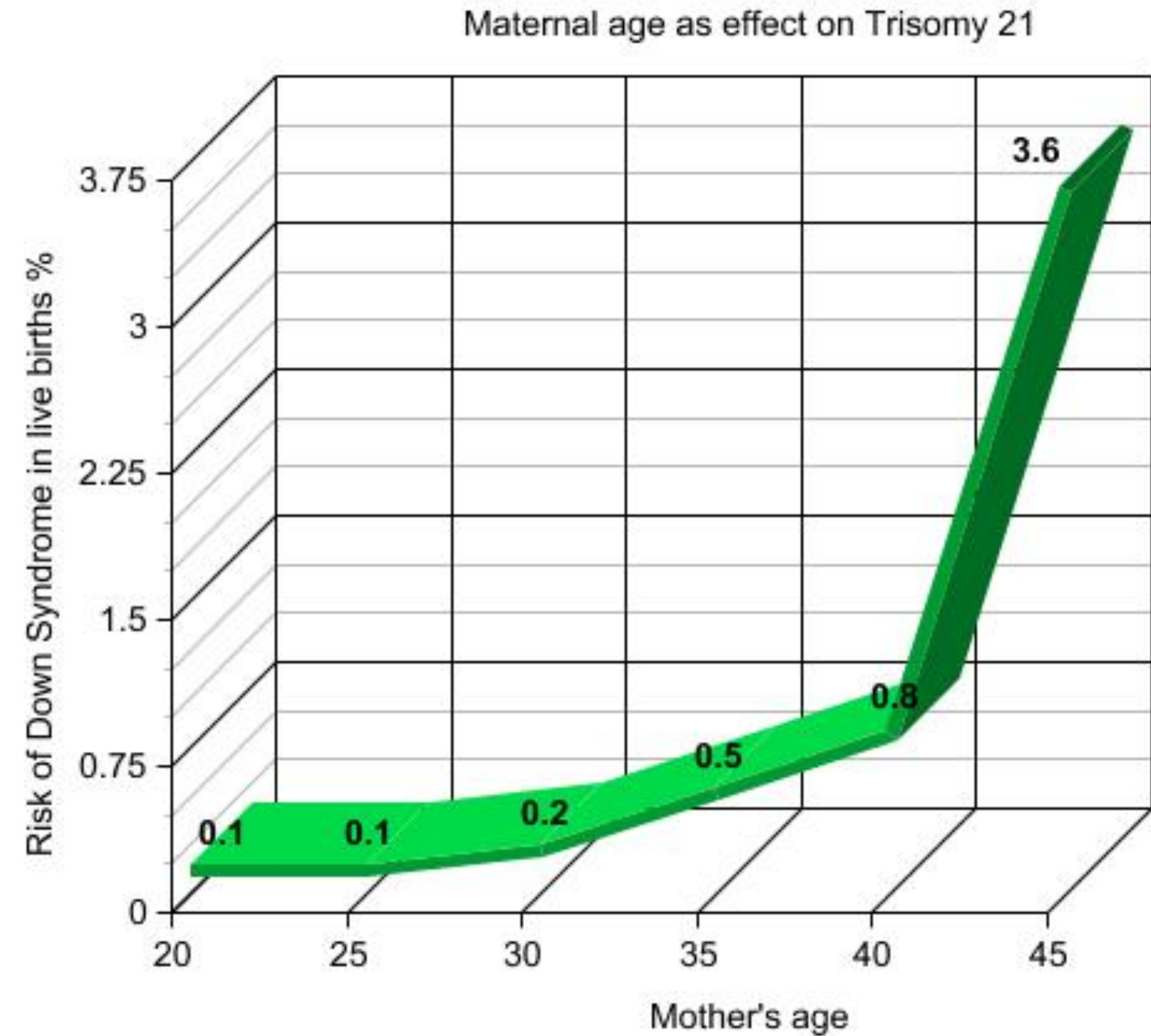
- **Trisomia 18 – zespół Edwardsa**

- 1/3000 – 1/8000 urodzeń
- Liczne wady rozwojowe, niedorozwój, mikrocefalia, wady serca
- 5% szans na przeżycie 1 r. ż.

- Pozostałe trisomie - letalne (nie dochodzi do urodzeń)!

# Wiek matki a zespół Downa

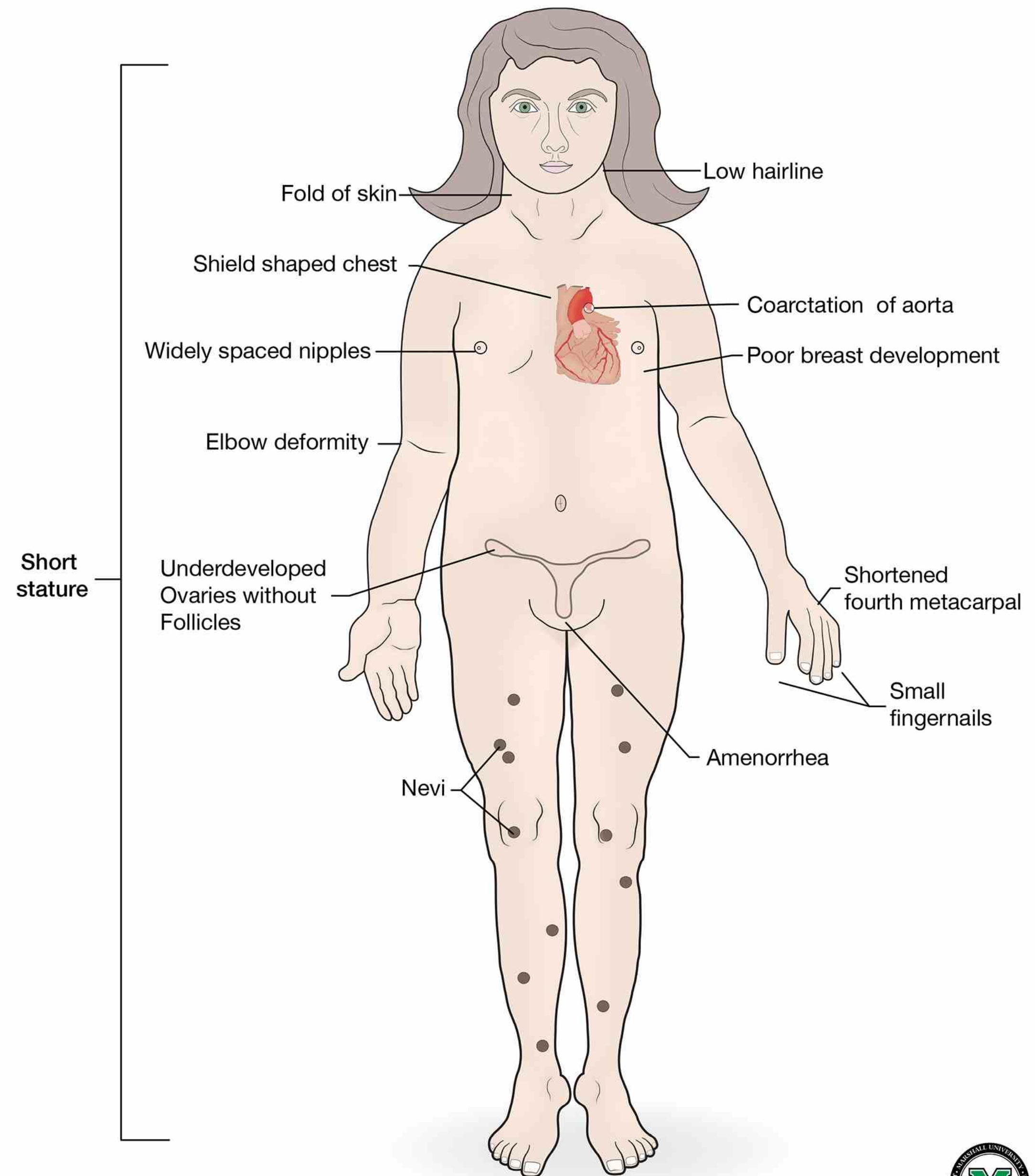
- W ok. 85% nierozdzielone chromosomy w oogenezie
- Mimo tego, większość przypadków to dzieci młodych matek!



American Family Physician: Aug 15, 2000

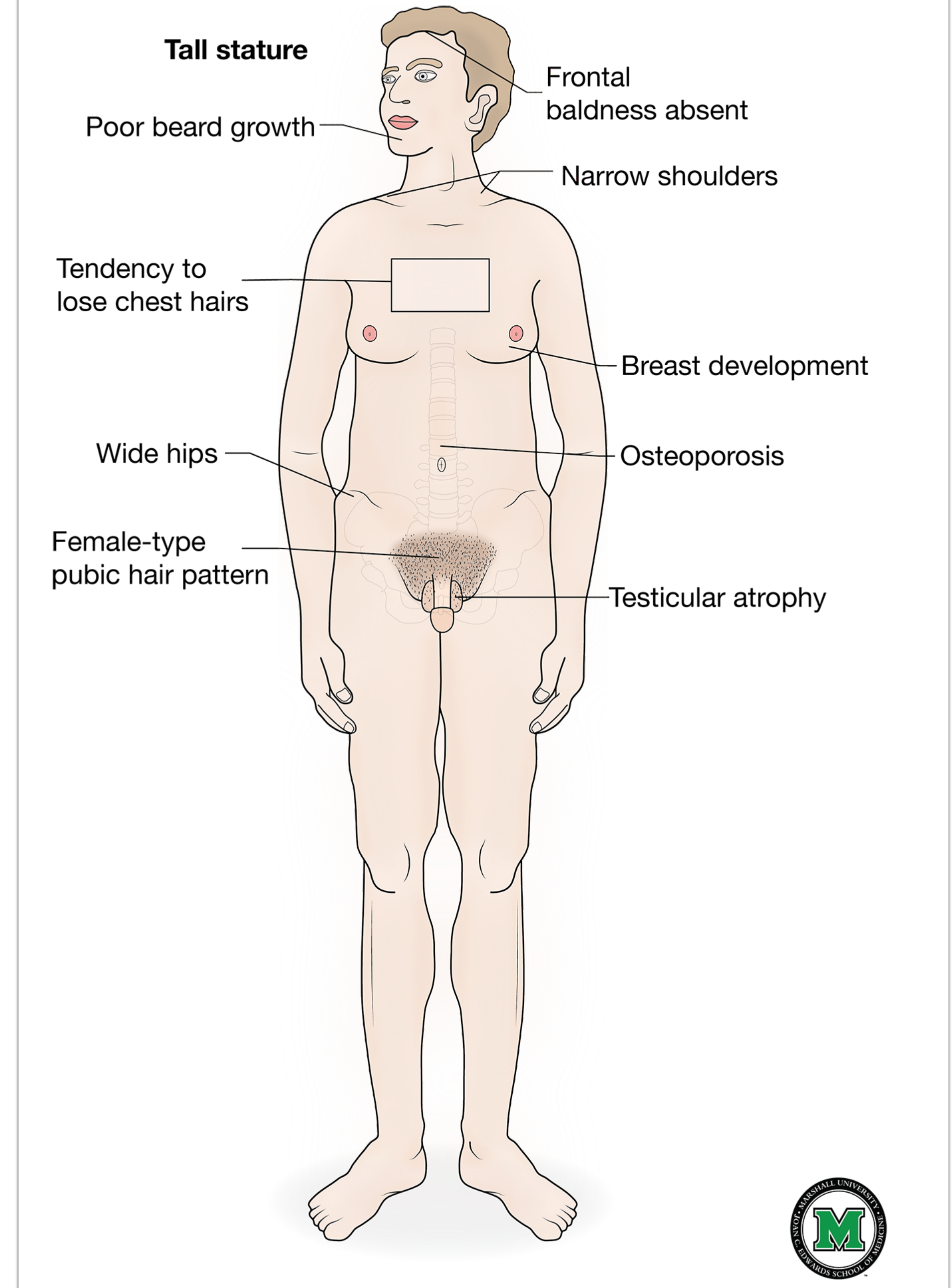
# Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- X0 – zespół Turnera
  - ~1/2500 dziewczynek
  - Cukrzyca 2 x częściej, nadciśnienie, osteoporoza, niedoczynność tarczycy
  - Normalna długość życia
  - IQ na ogół normalne



# Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- XXY – zespół Klinefeltera
  - ~1/1000 chłopców
  - Długie ręce i nogi
  - 70% drobne problemy rozwojowe i z uczeniem
  - Piersi, żeńskie owłosienie, bezpłodność



# Zaburzenia chromosomów płci - lekkie

---

- **XXX**
  - Lekkie objawy ze względu na inaktywację X, zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów
  - Niekiedy zaburzenia cyklu menstruacyjnego i umiarkowane problemy rozwoju intelektualnego, wysoki wzrost
  - ~1/1000 dziewczynek
  - bardzo rzadko XXXX i XXXXX (kilkaset przypadków w historii, cięższe objawy)
- **XYY**
  - Zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów, >90% nie wie, że ma ten kariotyp
  - ~1/1000 chłopców
  - Nieco zwiększone ryzyko opóźnień w nauce, wysoki wzrost, normalny poziom testosteronu
  - Wcześniejsze doniesienia o korelacji z zachowaniem agresywnym - fałszywe

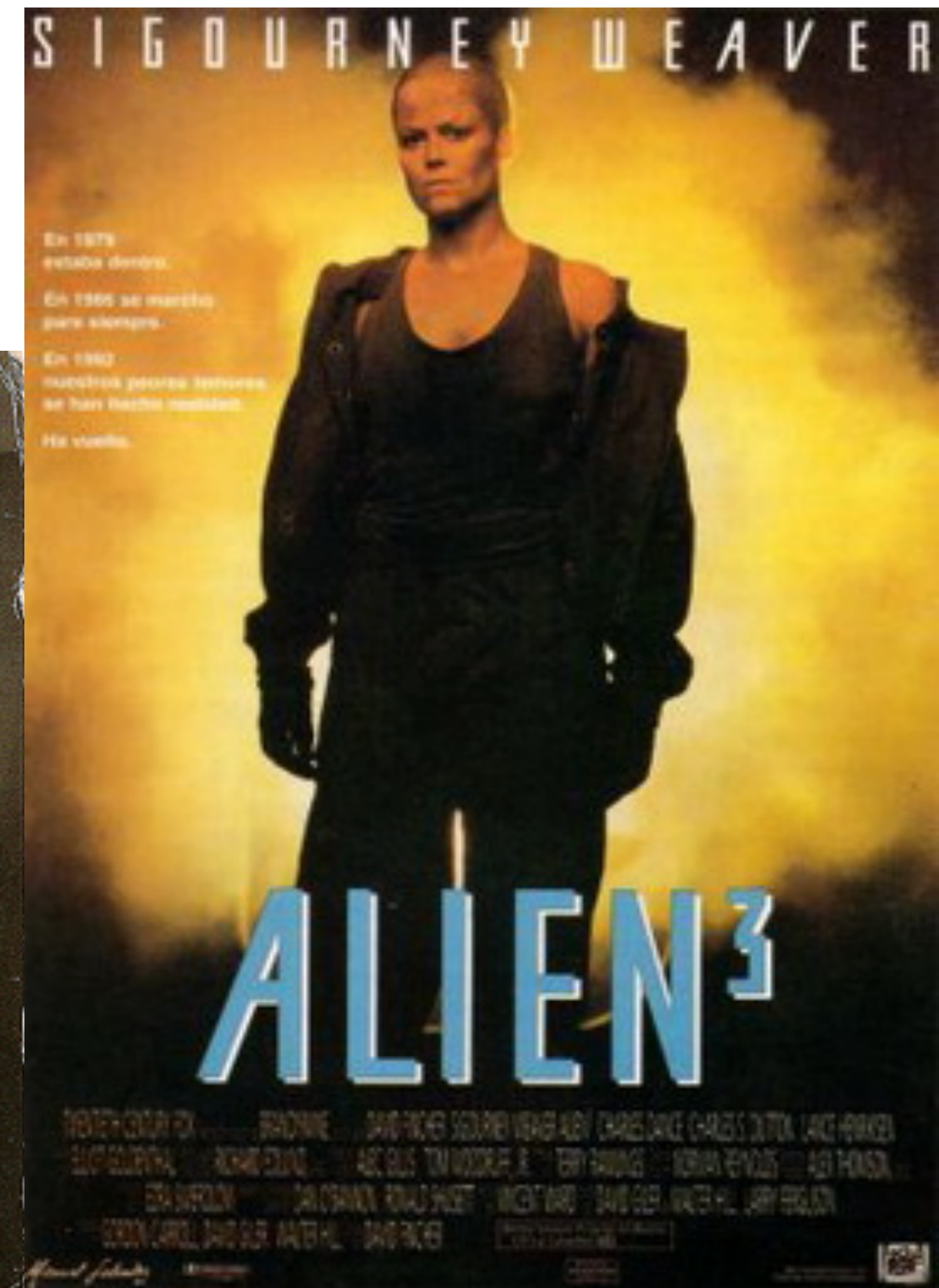
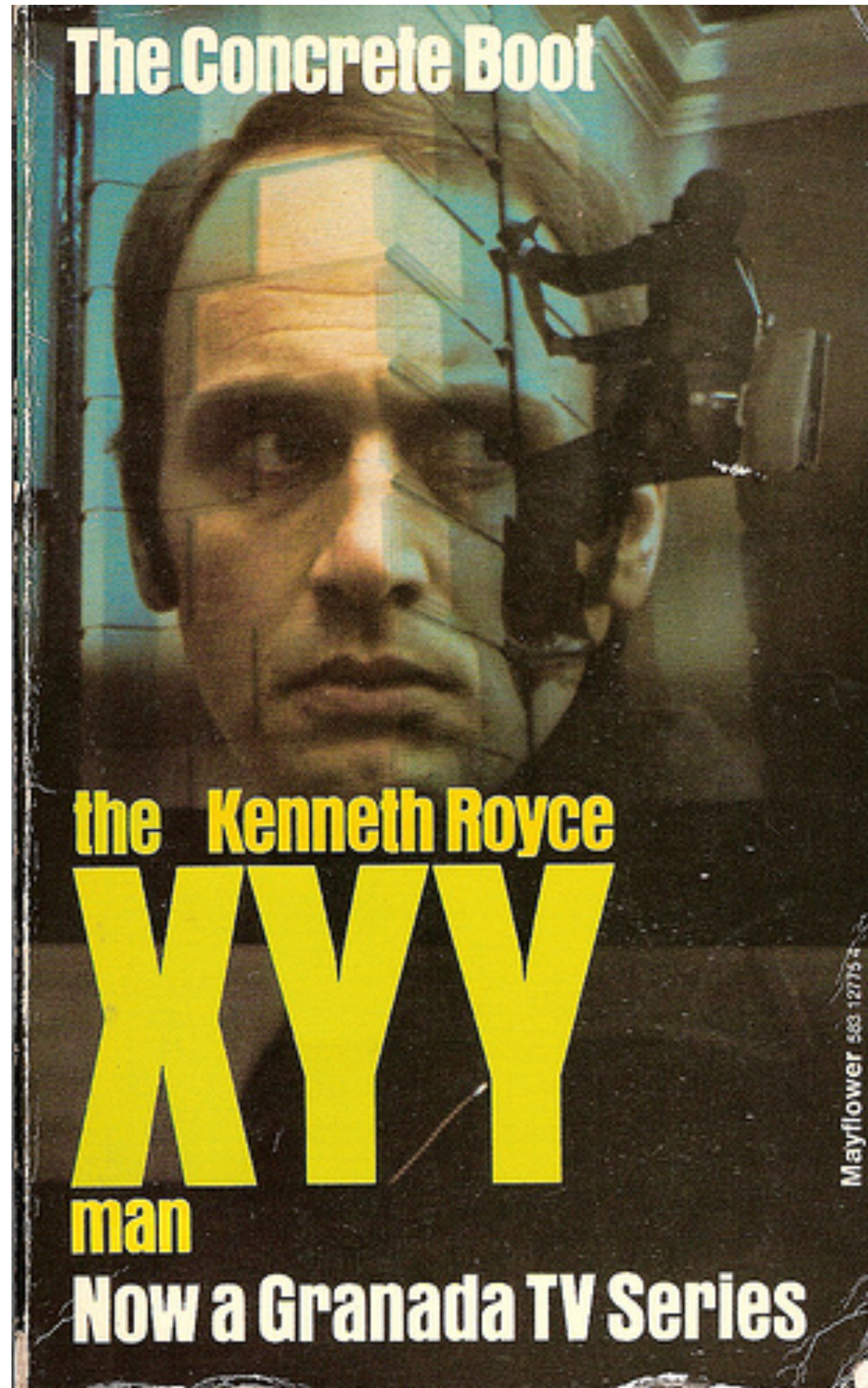
# Geny i osobowość

---

- Przypadek kariotypu XYY
- Zaburzenie liczby chromosomów
- Występuje u  $\sim 1/1000$  mężczyzn
- $>80\%$  nie ma żadnych objawów i nie szuka porady genetycznej
- Badania z lat 60.-70. - postulowana korelacja z agresją, skłonnością do brutalnych zbrodni, itp.
- Na podstawie badań osadzonych w jednym zakładzie psychiatrycznym dla niebezpiecznych przestępców (Wielka Brytania)

# XYY - “supersamiec”

- Wyniki pierwszych badań przeniknęły do kultury masowej
- Były próby wykorzystania w sądzie (sprawa Richarda Specka)



## XYY - rzeczywistość

---

- Badania na dużych grupach wybieranych losowo nie potwierdziły korelacji XYY ze skłonnością do popełniania zbrodni i brutalnością
- Korelacja z wysokim wzrostem i skłonnością do trądziku młodzieńczego
- Normalna inteligencja
- Środowisko i wychowanie mają decydujący wpływ na zachowania kryminalne



# Cechy jednogenowe

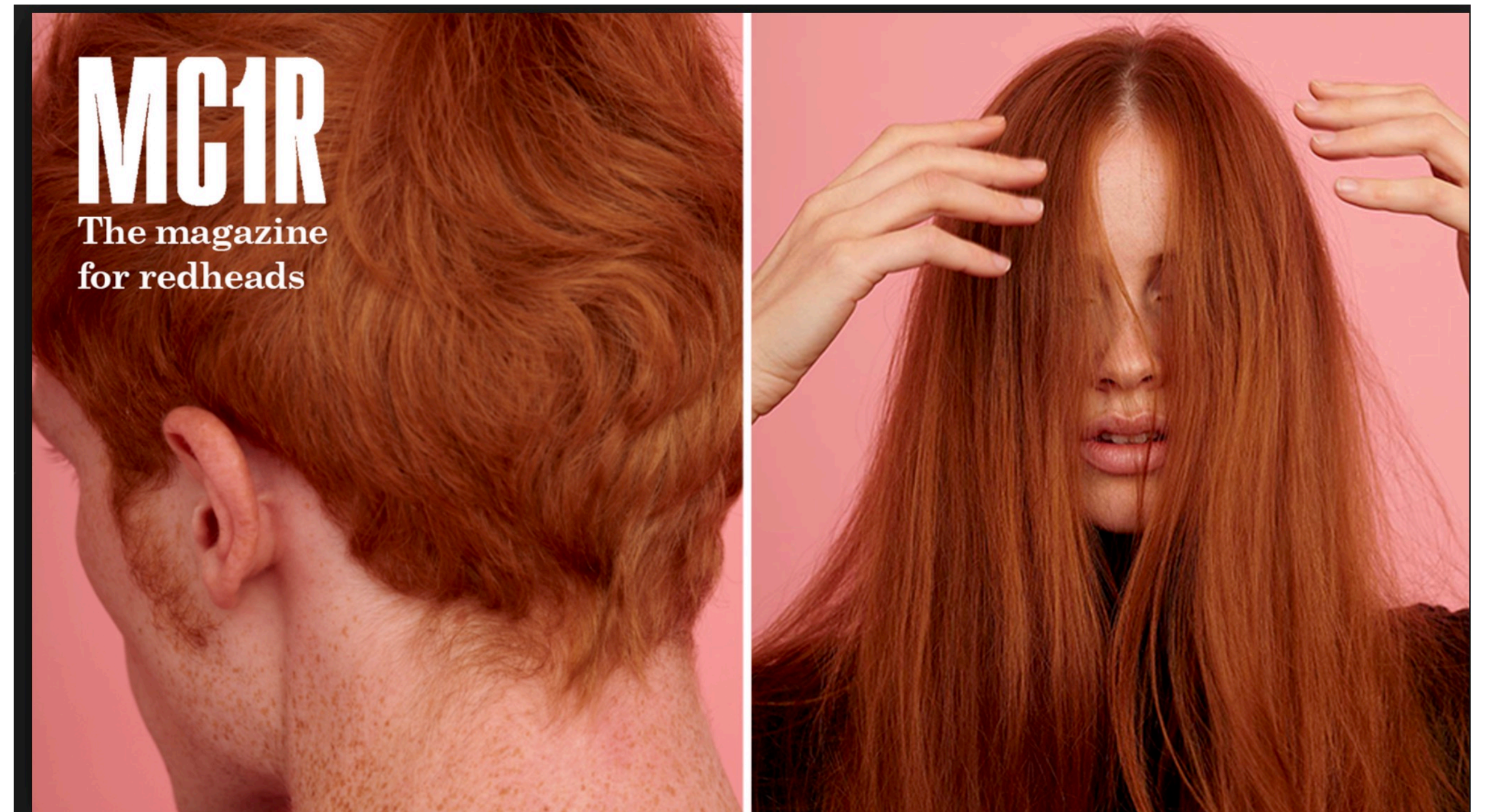
---

- Prosty wzór dziedziczenia
- Oprócz chorób
  - nieliczne cechy o charakterze anegdotycznym
    - rude włosy (80% - recesywny allel genu MC1R)
  - markery immunologiczne (grupy krwi)
    - układ ABO, czynnik Rh
- markery molekularne

# Cechy jednogenowe zmienności prawidłowej

---

- Bardzo nieliczne przykłady
- Większość “podręcznikowych” przykładów to uproszczenia (np. płatek ucha, zwijanie języka)
- Przykłady:
  - M1CR - receptor melanokortyny 1 (receptor MSH), rude włosy, jasna skóra, piegi, podatność na czerniaka
  - OR6A2 - wariant genu (~17% w Europie) powoduje negatywną reakcję smakową na związki (aldehydy) występujące w świeżej naci kolendry



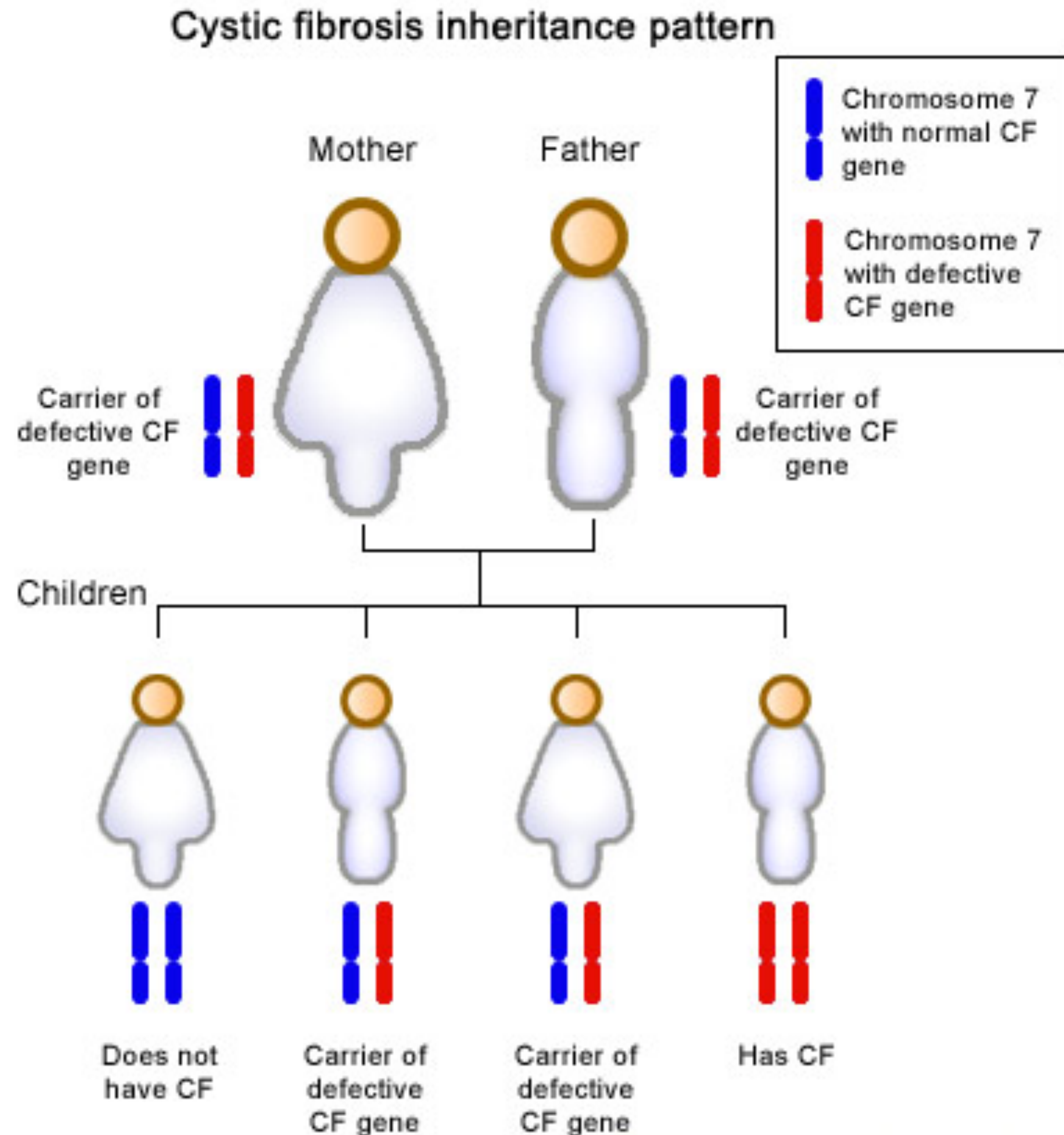
# Choroby jednogenowe

---

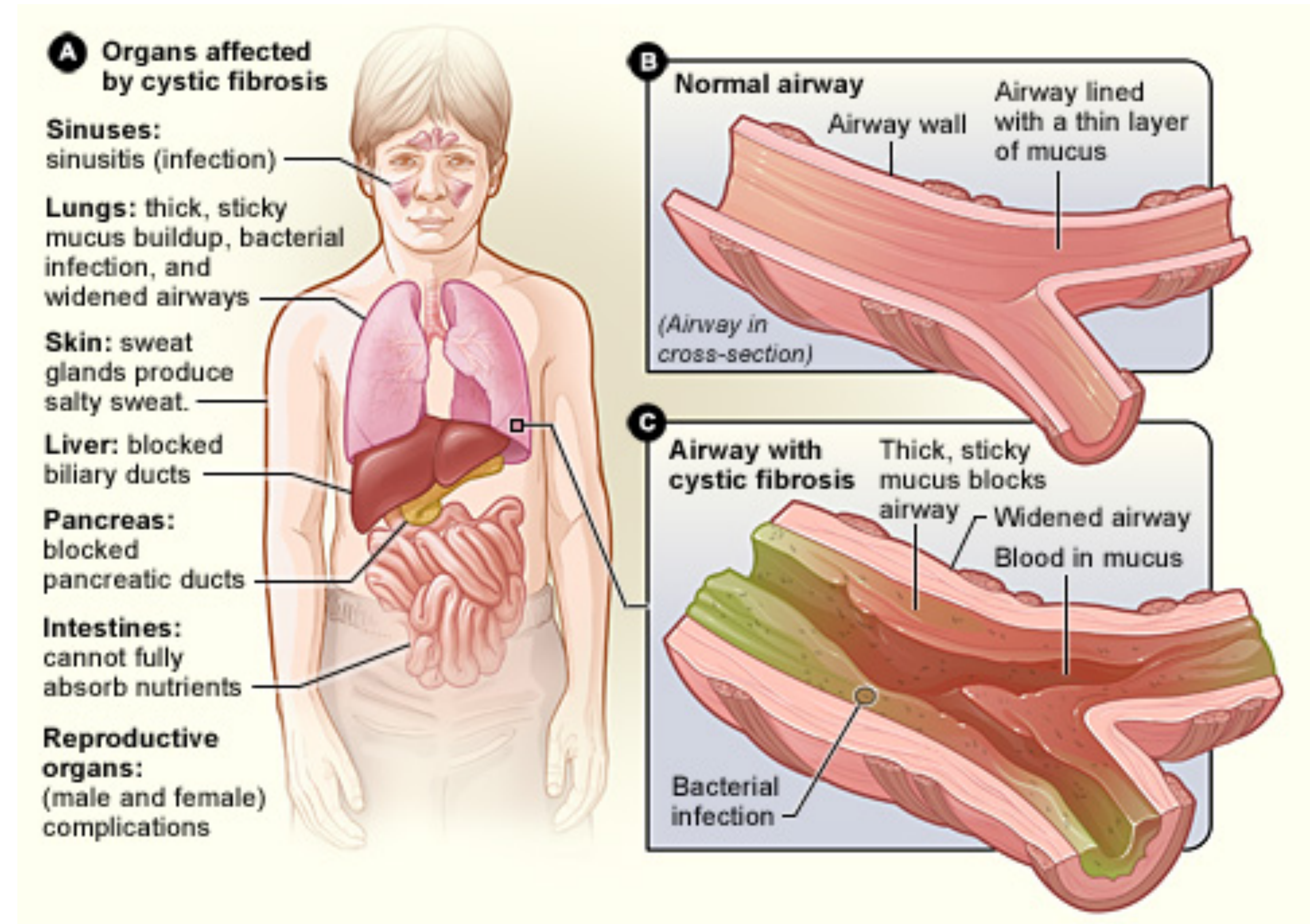
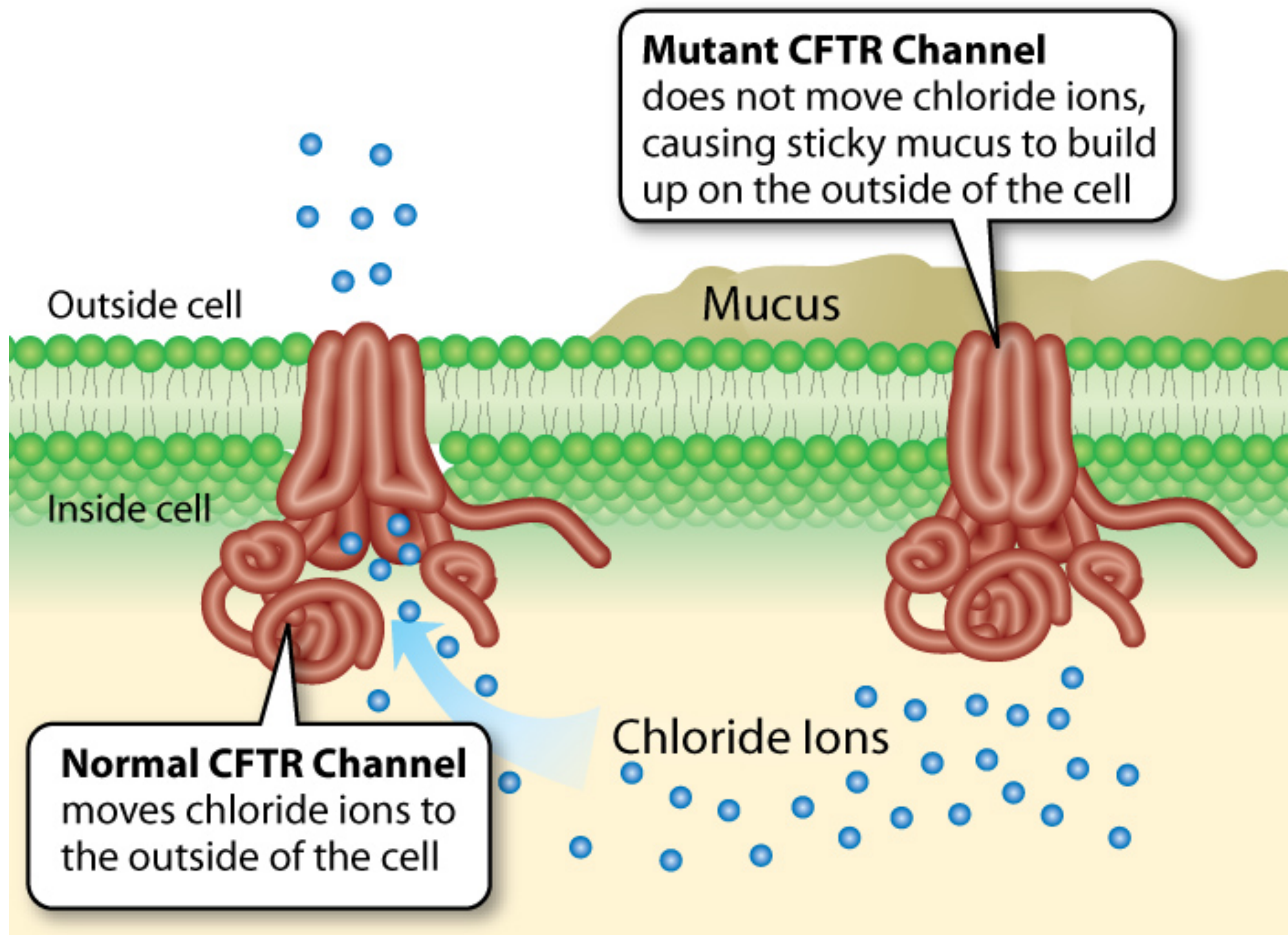
- Znanych jest bardzo wiele (~5800) chorób jednogenowych
  - Większość jest bardzo rzadka (najczęstsze ~1/1000 - 1/2000 urodzeń)
  - W sumie ~4/1000 żywych urodzeń

# Mukowiscydoza

- Uważana za najczęstszą chorobę jednogenową w Europie Północnej (w tym Polska)
- ~1/2000 urodzeń
- Cecha recesywna - rodzice to heterozygoty - **nosiciele**

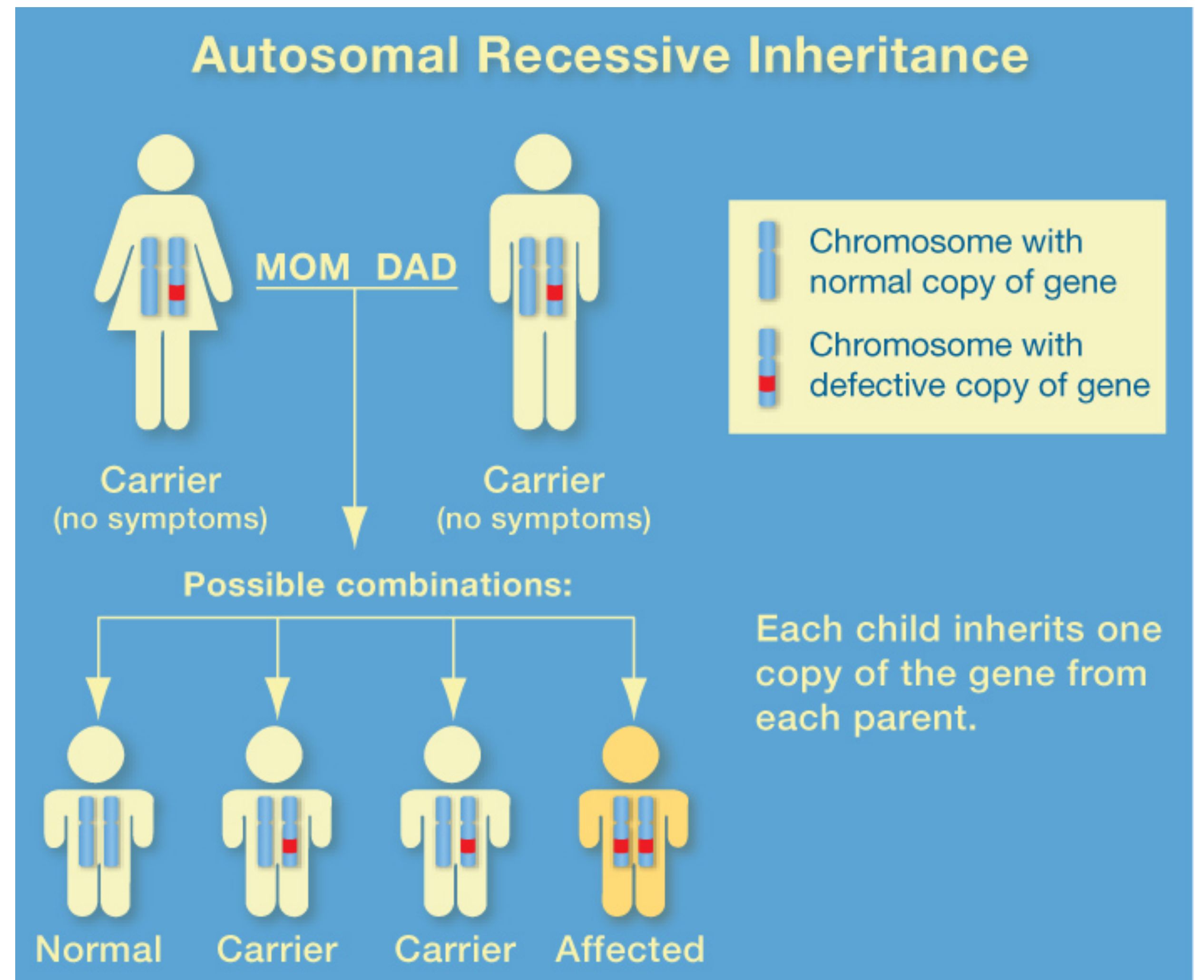


# Mukowiscydoza



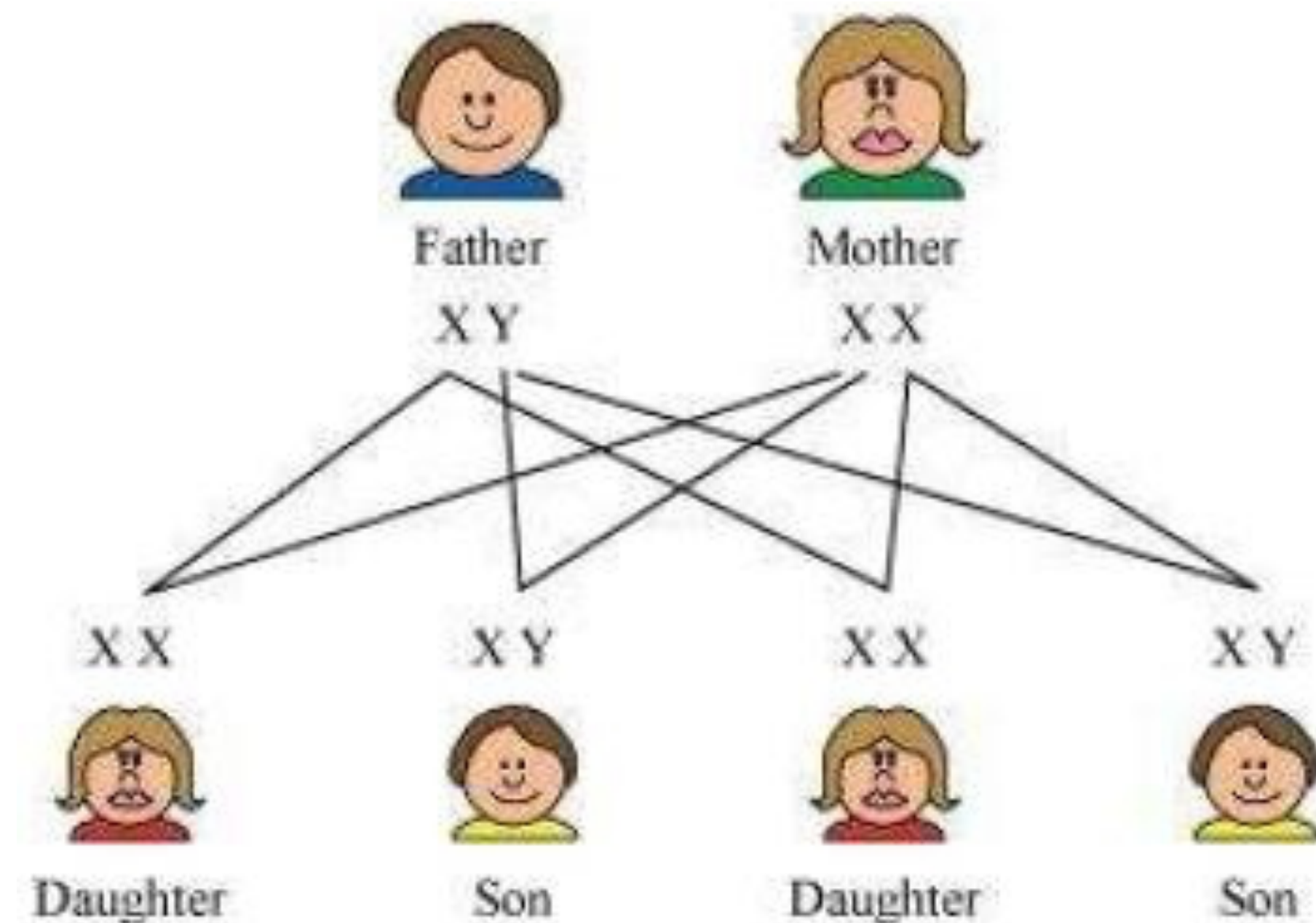
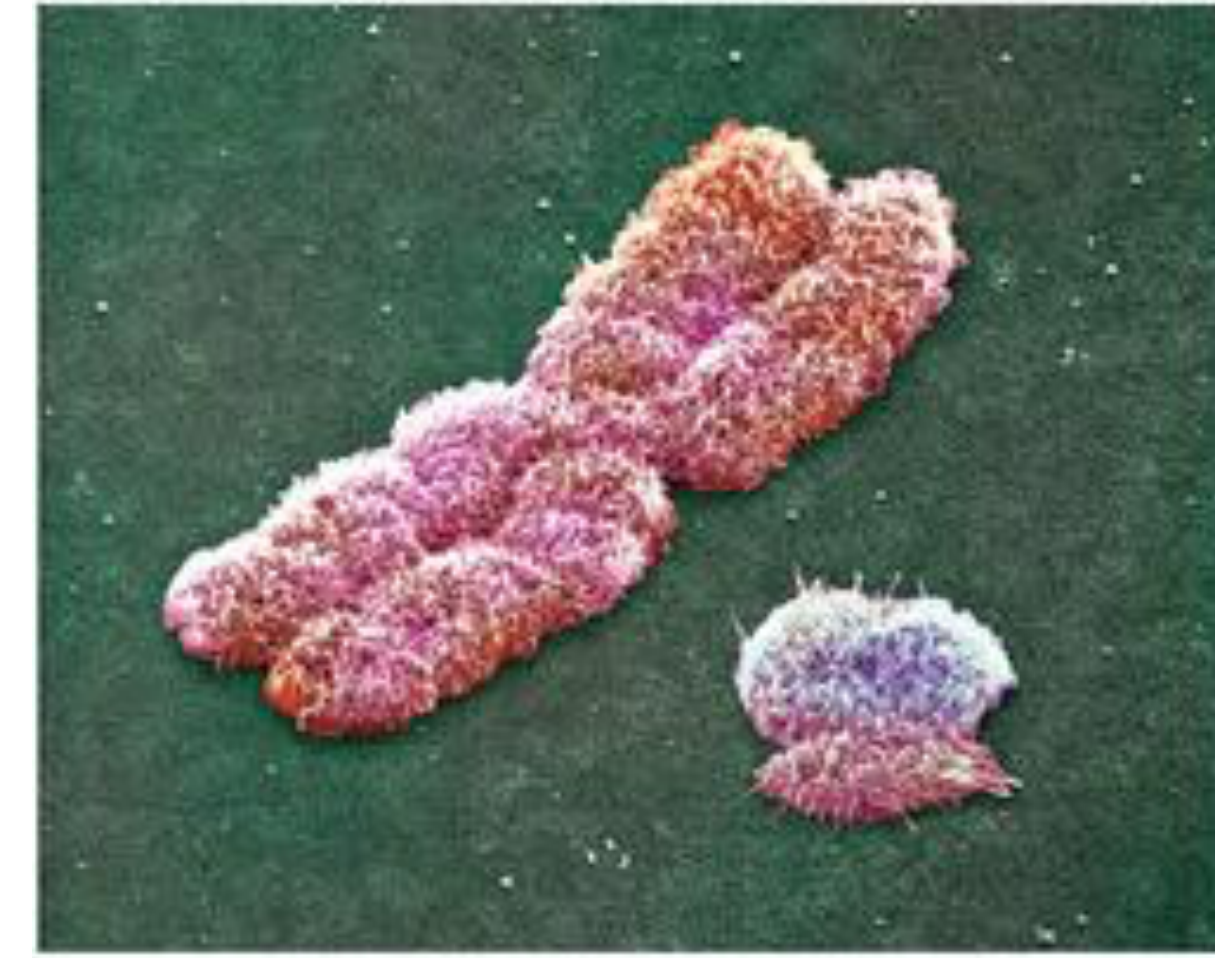
# Mukowiscydoza - ilu jest nosicieli?

- Rodzi się 1/2000 chorych
- Oboje rodzice muszą być nosicielami
- Jeżeli nosicieli jest w populacji  $n$  to
- par 2 nosicieli jest  $n^2$
- choruje  $\frac{1}{4}$  dzieci nosicieli,
- zatem  $\frac{1}{4} \times n^2 = 1/2000$
- $n \approx 1/22$
- Nosicieli jest o wiele więcej niż chorych!



# Cechy sprzężone z płcią

- Płeć chromosomowa człowieka: typowo kobiety XX, mężczyźni XY
- odstępstwa od binarności stosunkowo częste (1-2:100)
- Na chromosomie X znajduje się wiele genów
- Na chromosomie Y kilkanaście genów, w tym *SRY* kierujący rozwojem jąder
- Geny leżące na chromosomie X - sprzężenie z płcią



# Inaktywacja X

---

- Kobiety *cis* (typowo) mają dwie kopie chromosomu X, mężczyźni jedną
- Regulacja genów człowieka jest bardzo wrażliwa na liczbę kopii
  - np. zespół Downa - trzecia kopia chromosomu 21
- U kobiet (i samic innych ssaków) jedna z dwóch kopii X jest nieaktywna
  - losowo, w różnych komórkach różna



# Mozaikowatość inaktywacji X

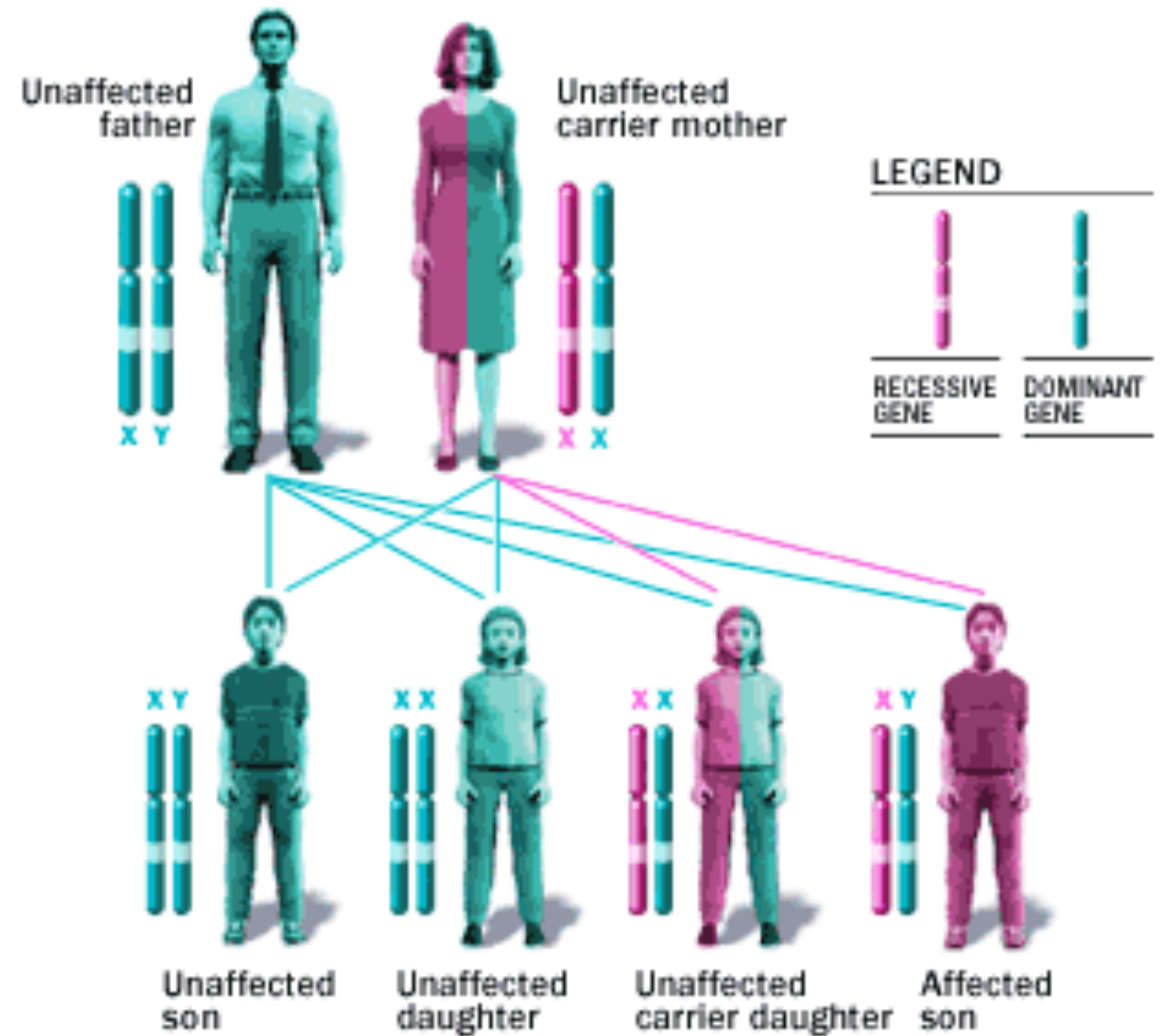
---

- Gen odpowiadający za barwę futra (czarne lub rude) na chromosomie X
- U samic łaty czarne i rude zależnie od inaktywacji
- Samce albo czarne, albo rude
  - wyjątki - odpowiednik zespołu Klinefeltera (XXY)



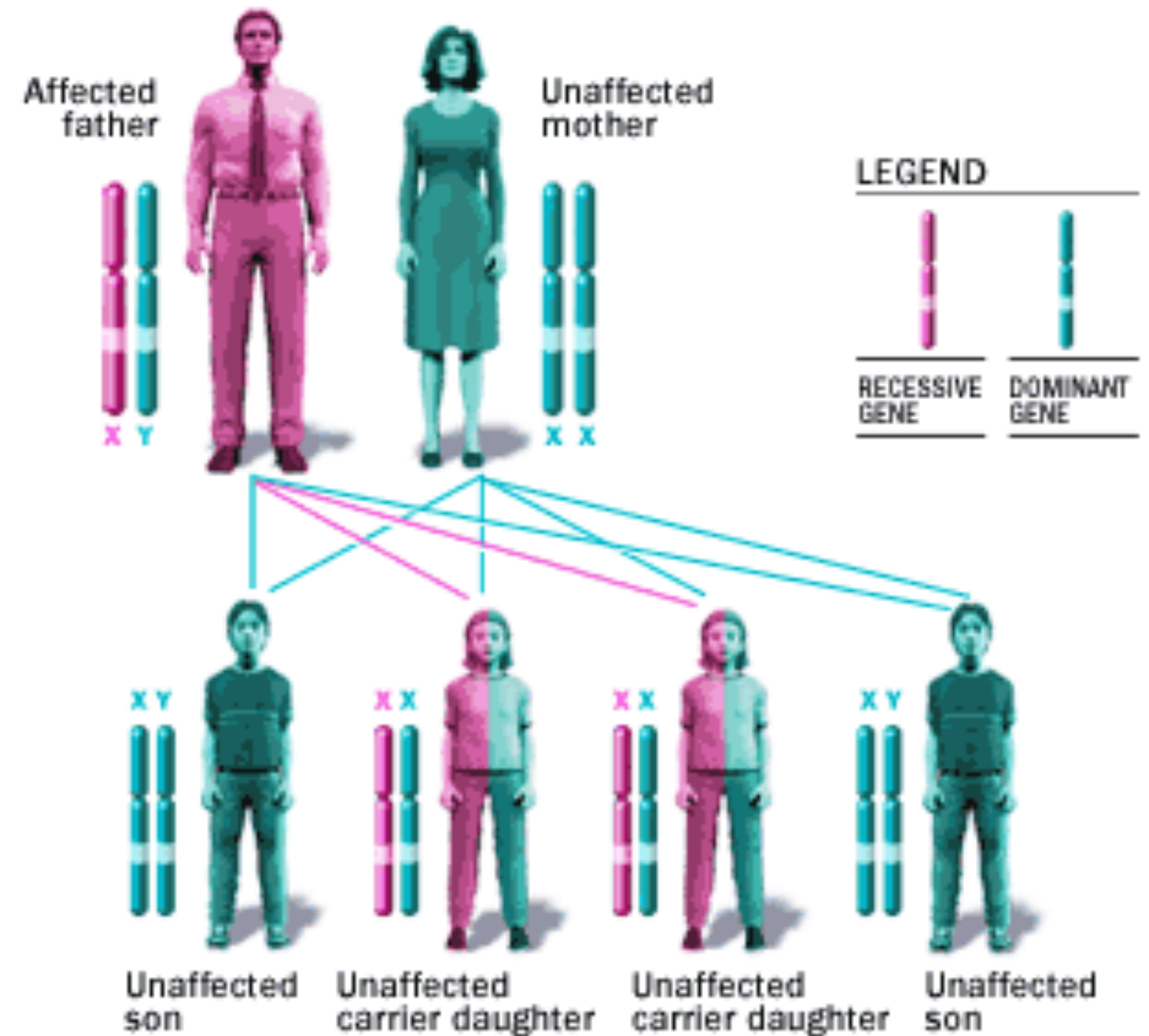
# Choroby sprzężone z X

- Jeżeli matka jest nosicielką, to zachoruje średnio  $\frac{1}{2}$  synów (a  $\frac{1}{2}$  córek będzie nosicielkami)



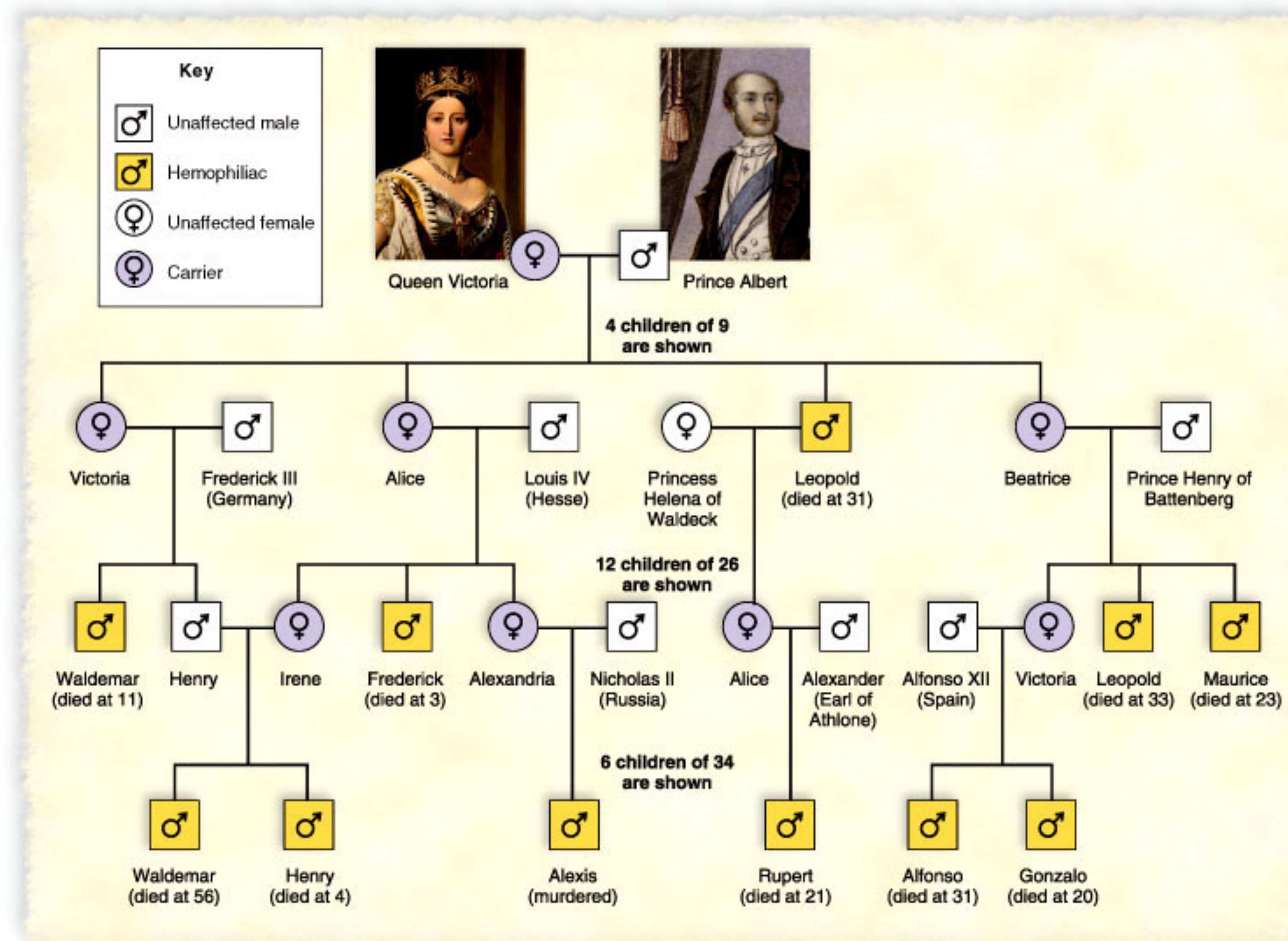
# Choroby sprzężone z X

- Jeżeli ojciec jest chory, to wszystkie córki będą nosicielkami, ale żaden syn nie zachoruje



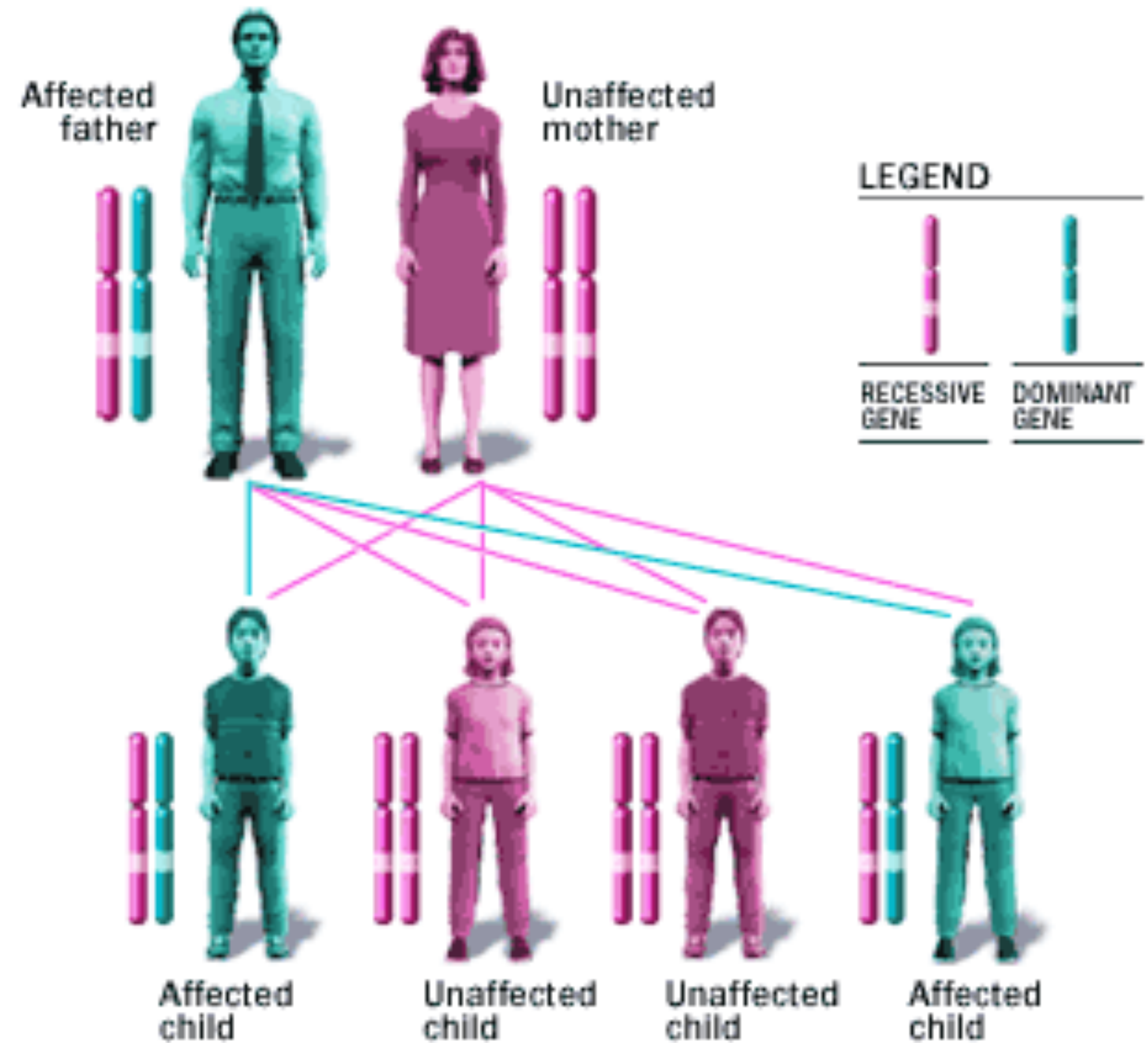
# “Królewska” hemofilia

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



# Cechy dominujące

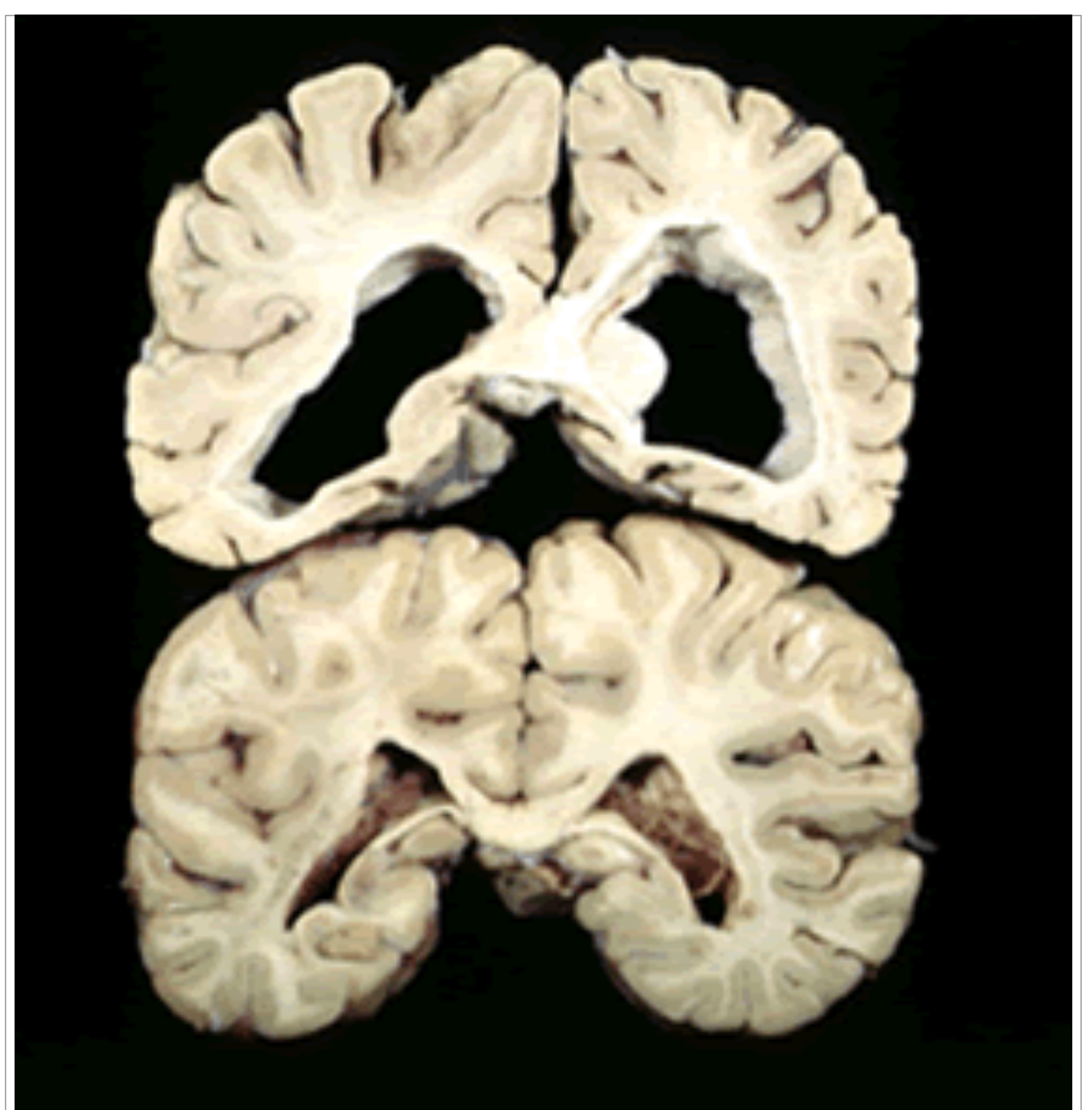
- Wystarczy jeden zmutowany allel, by zachorować
- Choruje średnio  $\frac{1}{2}$  dzieci chorych rodziców
- Np. choroba Huntingtona



# Choroba Huntingtona

---

- Postępująca degeneracja tkanki mózgu
- Pierwsze objawy zwykle w wieku 35-45 lat
- Zaburzenia behawioralne, zaburzenia ruchu (płaszawica), postępująca ciężka demencja
- Oczekiwany czas życia - ~20 lat od pojawienia się objawów



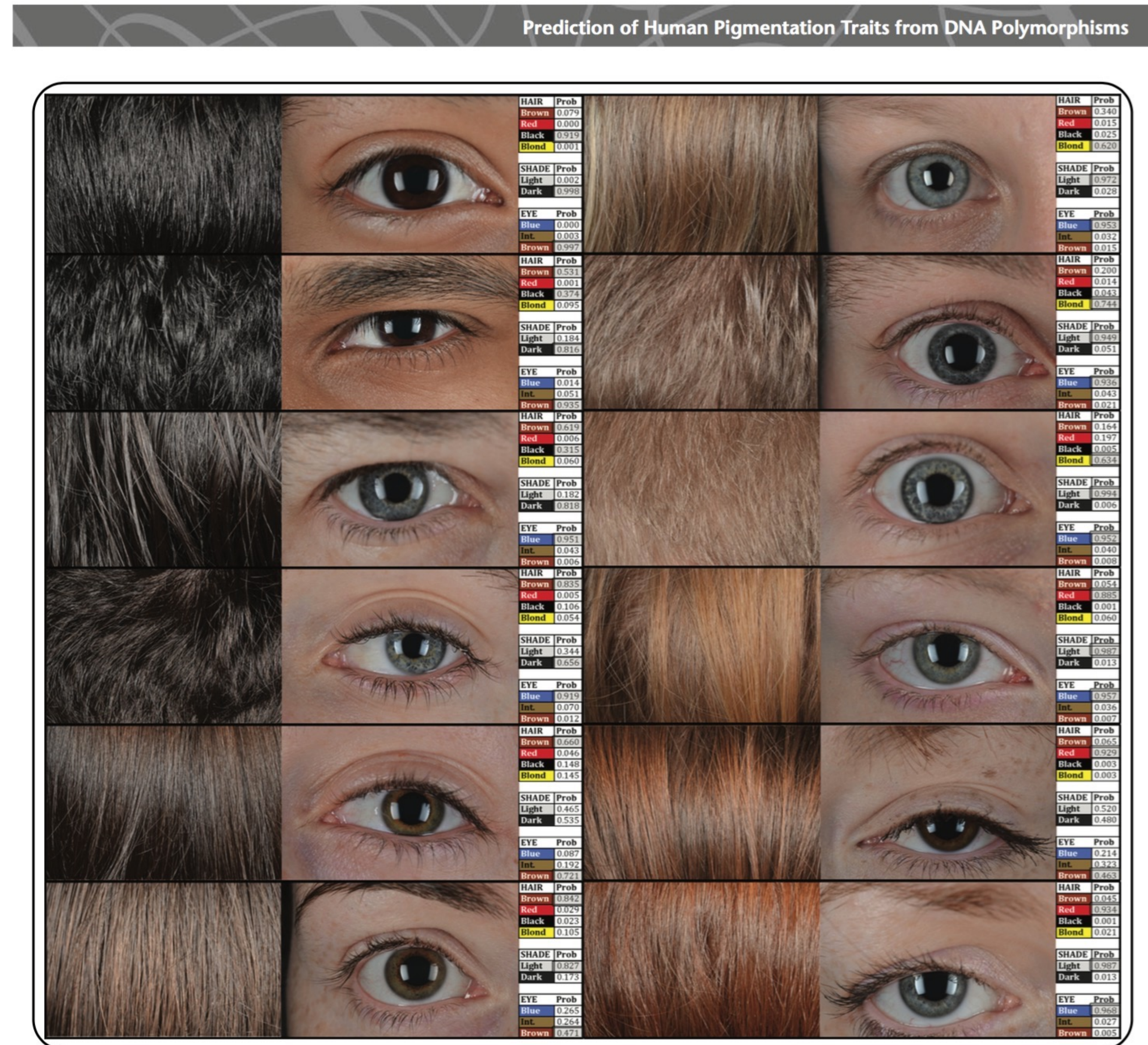
**The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).**

<http://kobiljak.msu.edu>

# Cechy wielogenowe zależne od niewielkiej liczby genów - pigmentacja

- System HirisPlex
- 24 geny
- przewidywanie koloru oczu, włosów i pigmentacji skóry
- >86% dokładność
  - najwyższa dla włosów rudych, najniższa dla jasnych
- Genetyczny rysopis
  - można też przewidywać:
    - skłonność do łysienia
    - wiek (na podstawie metylacji DNA)

Branicki & Keyser, 2015



# Cechy wieloczynnikowe

---

- Choroby jednogenowe są rzadkie lub bardzo rzadkie
- Jednogenowych cech zmienności prawidłowej jest bardzo niewiele
- Podstawą do zrozumienia i przewidywania fenotypu (prawidłowego i chorób) u człowieka są cechy wieloczynnikowe
  - np. nowotwory (nie dziedziczne)
  - choroby serca i układu naczyniowego
  - cukrzyca
  - choroby psychiczne
  - prawidłowa zmienność fenotypowa



# Odziedziczalność

---

- Za każdy fenotyp odpowiada interakcja genotypu ze środowiskiem
- Odziedziczalność: **proporcja zmienności fenotypowej wyjaśnianej zmiennością genetyczną w populacji**
  - badania bliźniąt
    - monozygotyczne (MZ) vs. dizygotyczne (DZ)
  - agregacja rodzinna
    - częstość objawów u krewnych I stopnia przewyższa obserwowaną u dalszych krewnych i osób niespokrewnionych

# Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

---

- Nie jest to miara udziału cech dziedzicznych w fenotypie
  - jest to miara udziału cech dziedzicznych w zmienności fenotypu

# Nieporozumienia dotyczące dziedziczalności

---

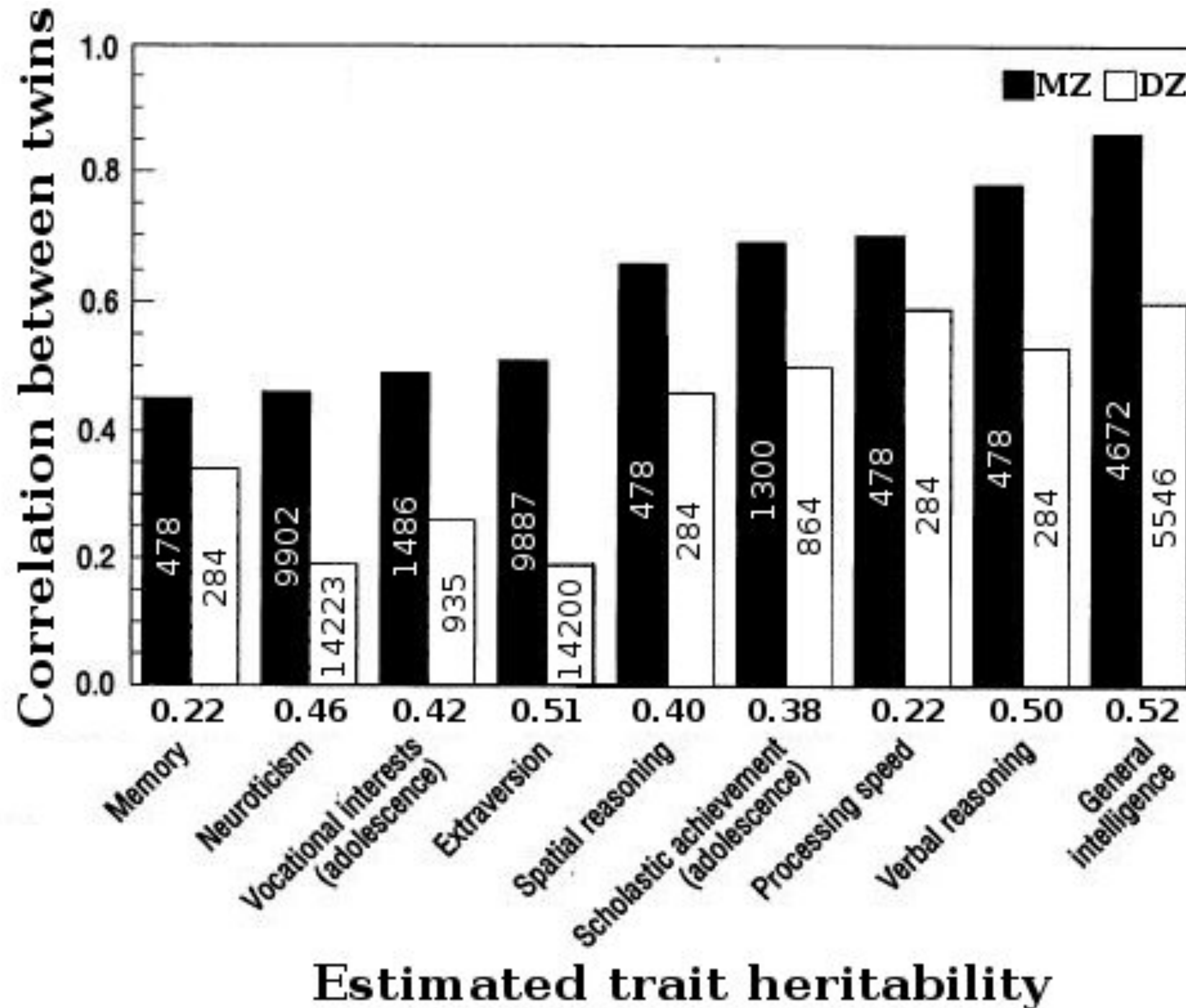
- Nie jest to miara podobieństwa potomstwa i rodziców
  - np. typowe choroby autosomalne recesywne: chore dzieci zdrowych rodziców, 100% dziedziczalność

# Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

---

- Nie jest to własność cechy
  - zależy od struktury populacji, środowiska itp.
- W populacji jednolitej genetycznie (klony) całość zmienności cechy jest spowodowana zmianami środowiska - 0% odziedziczalności

# Badania bliźniąt - przykład



# Agregacja rodzinna

---

- Choroby afektywne (ostre cykliczne zaburzenia nastroju)
  - jednobiegunowa (epizody depresyjne)
  - dwubiegunowa (epizody maniakalne i depresyjne)

# Aggregacja rodzinna

---

- Choroba jednobiegunowa
  - ryzyko w populacji ~3 % (mężczyźni) ~5-9% (kobiety)
  - krewni I stopnia osoby chorej – ryzyko ~10%
  - stosunkowo mała odziedziczalność
- Choroba dwubiegunowa
  - ryzyko w populacji ~1%
  - krewni I stopnia osoby chorej – ryzyko ~ 20%
  - istotna odziedziczalność

# Asocjacja

---

- Nieprzypadkowe współwystępowanie czynników (alleli i fenotypów) na poziomie populacji - korelacja
  - Czy zawsze asocjacja oznacza zależność przyczynową?
  - Czy każda asocjacja ma wartość diagnostyczną?
  - Czy asocjacja odkrywa “gen na ....”?



# Asocjacja

---

- Typowe badania asocjacyjne: określony wariant danego genu zwiększa/zmniejsza ryzyko choroby X
- Błędne interpretacje:
  - To nie znaczy, że każdy z tym wariantem zachoruje!
  - To nie znaczy, że na podstawie zbadania tego wariantu można powiedzieć, że ktoś zachoruje!
  - To nie znaczy, że mechanizm choroby w jakikolwiek sposób jest powiązany z tym genem.

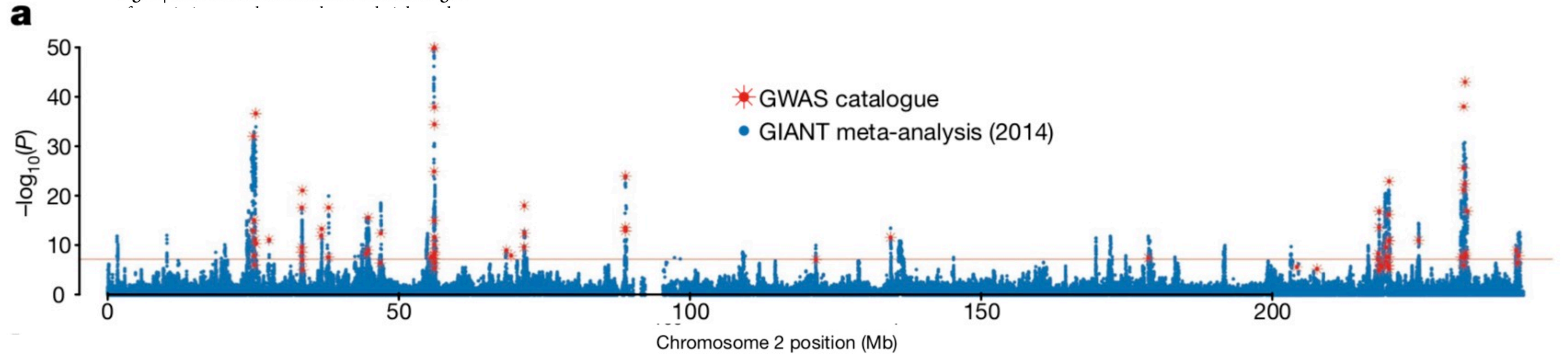
# Genetyczne czynniki ryzyka

---

- Badania GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) – asocjacje na skalę genomu
- Korelacja wariantów genetycznych z ryzykiem choroby
- Znajduje się wiele korelacji, ale żadna nie może być decydującym czynnikiem
- Tajemnica brakującej odziedziczalności

# Wizualizacja GWAS - Manhattan plot

Fig. 4 | Association statistics for human height.

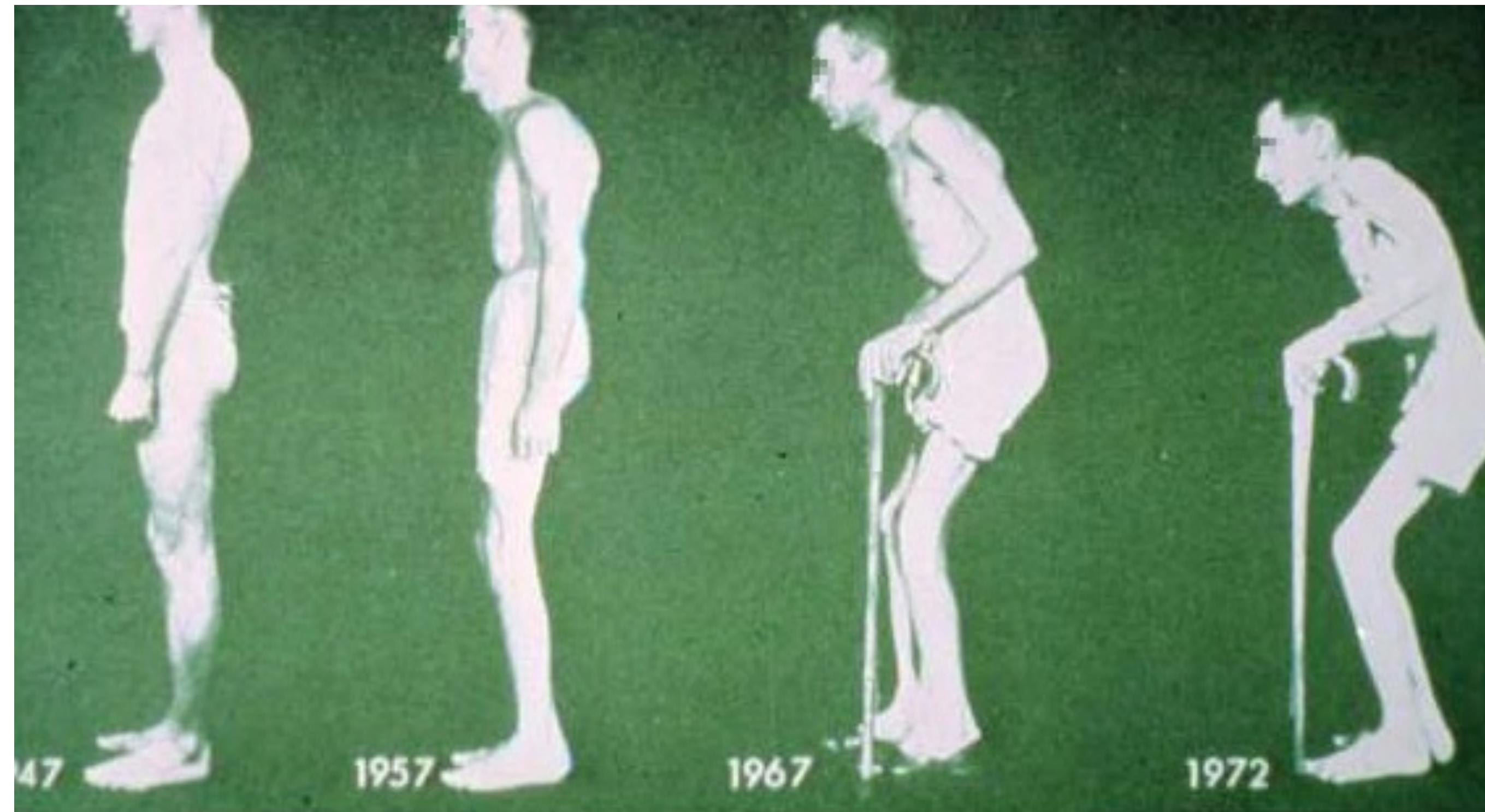


## The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data

Clare Bycroft<sup>1,13</sup>, Colin Freeman<sup>1,13</sup>, Desislava Petkova<sup>1,12,13</sup>, Gavin Band<sup>1</sup>, Lloyd T. Elliott<sup>2</sup>, Kevin Sharp<sup>2</sup>, Allan Motyer<sup>3</sup>, Damjan Vukcevic<sup>3,4</sup>, Olivier Delaneau<sup>5,6,7</sup>, Jared O'Connell<sup>8</sup>, Adrian Cortes<sup>1,9</sup>, Samantha Welsh<sup>10</sup>, Alan Young<sup>11</sup>, Mark Effingham<sup>10</sup>, Gil McVean<sup>1,11</sup>, Stephen Leslie<sup>3,4</sup>, Naomi Allen<sup>11</sup>, Peter Donnelly<sup>1,2,14</sup> & Jonathan Marchini<sup>1,2,14\*</sup>

# Zesztywniające zapalenie stawów

---



# Asocjacja - przykład

---

HLA-B27 i choroby autoimmunologiczne, np. zeszywniające zapalenie stawów

	Chorzy	Zdrowi	
HLA-B27 +	90	1000	Ryzyko 8%
HLA-B27 -	10	9000	Ryzyko 0,11%

test statystyczny Fishera:  $p \approx 2 \cdot 10^{-76}$  - bardzo wysoka istotność

# Zeszywniające zapalenie stawów i HLA-B27

---

- Jedna z najmocniejszych znanych asocjacji
  - ryzyko wzrasta około 80x
  - $p \approx 2 \cdot 10^{-76}$
- Prawdopodobnie jest związek przyczynowy (choroba autoimmunologiczna i układ odpornościowy)
- Ale nadal posiadanie allelu HLA-B27 nie oznacza, że choroba na pewno wystąpi (wystąpi u ~8% ludzi z HLA-B27)

# Geny na...?

- Asocjacje są błędnie przedstawiane jako mutacje sprawcze
- To tylko korelacja - czynnik ryzyka
- Na tej podstawie tworzone są komercyjne testy

## Odkryto gen odpowiedzialny za choroby psychiczne

rik, IAR

2009-11-26, ostatnia aktualizacja 2009-11-26 17:15

**Naukowcy odkryli gen odpowiedzialny za skłonności do chorób psychicznych. Z badań przeprowadzonych na uniwersytecie w Edynburgu wynika, że ABCA13 jest częściowo nieaktywny u pacjentów cierpiących między innymi na schizofrenię, depresję i chorobę afektywną dwubiegunową.**



Fot. Jarosław Kubalski / AG

### ZOBACZ TAKŻE

- [Likwidują ośrodek. Co się stanie z chorymi?](#)
- [Z zaburzeniami psychicznymi częściej w szpitalu](#)

Gen reguluje te funkcje mózgu, które są zaburzone u osób chorych psychicznie. Naukowcy z Edynburga są przekonani, że to odkrycie jest przełomowe w rozumieniu przyczyn schorzeń psychicznych.

Może też pomóc w opracowaniu nowych leków i metod terapii. Odkrycie jest owocem pracy międzynarodowej grupy badawczej na uniwersytecie w Edynburgu. Naukowcy przebadali 2 tysiące pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i taką samą liczbę zdrowych osób.

**Alert24: Wyślij nam newsa, zdjęcia albo wideo! | SMS/MMS 605242424 | Czekają nagrody**

Ocena:  12 głosów

Najświeższe wiadomości w Twojej komórce [m.Gazeta.pl](#)

# Geny na ...?

**BBC** News Sport Weather Capital TV Radio More... Search BBC News

**NEWS** **LIVE BBC NEWS CHANNEL**

Page last updated at 10:13 GMT, Thursday, 26 November 2009

E-mail this to a friend Printable version

## 'Mental illness gene' discovered by Scots scientists

**Scientists have discovered a gene which may help explain the causes of mental illness.**

The ABCA13 gene is partially inactive in patients with severe psychological conditions such as schizophrenia, bipolar disorder and depression.

It is hoped that identifying genes which make people more likely to develop psychiatric illness may lead to new treatments being developed.



The discovery could lead to new treatments being developed

**SEE ALSO**

- ▶ 'Doctors should stop pushing drugs at depressed people'  
25 Nov 09 | Health
- ▶ Physical problems 'often mental'  
14 Oct 09 | Health

**RELATED BBC LINKS**

- ▶ Mental Health
- ▶ Headroom

**RELATED INTERNET LINKS**

- ▶ Edinburgh University

**News Front Page**



**Africa**

**Americas**

**Asia-Pacific**

**Europe**

**Middle East**

**South Asia**

**UK**

- England
- Northern Ireland
- Scotland**
- Wales
- UK Politics
- Education



# A w rzeczywistości...

---

Copyright © 2009 The American Society of Human Genetics. All rights reserved.  
The American Journal of Human Genetics, 25 November 2009  
doi:10.1016/j.ajhg.2009.11.003

## ARTICLE

### A Cytogenetic Abnormality and Rare Coding Variants Identify *ABCA13* as a Candidate Gene in Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression

#### Abstract

Schizophrenia and bipolar disorder are leading causes of morbidity across all populations, with heritability estimates of ~80% indicating a substantial genetic component. Population genetics and genome-wide association studies suggest an overlap of genetic risk factors between these illnesses but it is unclear how this genetic component is divided between common gene polymorphisms, rare genomic copy number variants, and rare gene sequence mutations. We report evidence that the lipid transporter gene *ABCA13* is a susceptibility factor for both schizophrenia and bipolar disorder. After the initial discovery of its disruption by a chromosome abnormality in a person with schizophrenia, we resequenced *ABCA13* exons in 100 cases with schizophrenia and 100 controls. Multiple rare coding variants were identified including one nonsense and nine missense mutations and compound heterozygosity/homozygosity in six cases. Variants were genotyped in additional schizophrenia, bipolar, depression ( $n > 1600$ ), and control ( $n > 950$ ) cohorts and the frequency of all rare variants combined was greater than controls in schizophrenia (OR = 1.93,  $p = 0.0057$ ) and bipolar disorder (OR = 2.71,  $p = 0.00007$ ). The population attributable risk of these mutations was 2.2% for schizophrenia and 4.0% for bipolar disorder. In a study of 21 families of mutation carriers, we genotyped affected and unaffected relatives and found significant linkage (LOD = 4.3) of rare variants with a phenotype including schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. These data identify a candidate gene, highlight the genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and depression, and suggest that rare coding variants may contribute significantly to risk of these disorders.

Ryzyko wzrasta 2-3-krotnie  
Ryzyko w populacji: 2-4%  
 $p=0,0057 - 0,00007$

# Dla porównania

---

HLA-B27 i choroby autoimmunologiczne, np. zeszywniające zapalenie stawów

	Chorzy	Zdrowi
HLA-B27 +	90	1000
HLA-B27 -	10	9000

Ryzyko 8%

Ryzyko 0,11%

$$p \approx 2 \cdot 10^{-76}$$

$$OR = \frac{\frac{90}{1000}}{\frac{10}{9000}} = 81$$

# Interpretacje

---

- “Ryzyko wzrasta trzykrotnie”, “ryzyko wzrasta o 200%
  - Z 30% do 90% - ważne
  - Z 0,1% do 0,3% - ????
- Porada praktyczna - testy genetyczne są cennym narzędziem w ręku lekarza.
  - test zlecony przez lekarza i przez niego interpretowany - warto
  - test komercyjny oferowany bezpośrednio odbiorcy - nie warto!

## Talent

Jakie zdolności zapisane są w Twoim DNA, w jakim kierunku się doskonalić? Poznaj swój potencjał – sprawdź, jaki talent masz w genach.

**690 zł**

ZOBACZ WIĘCEJ

## Dla Niej

Poznaj tajemnice swoich genów i wykorzystaj je, aby żyć jeszcze lepiej. Bądź sobą – bądź szczęśliwa.

**970 zł**

ZOBACZ WIĘCEJ