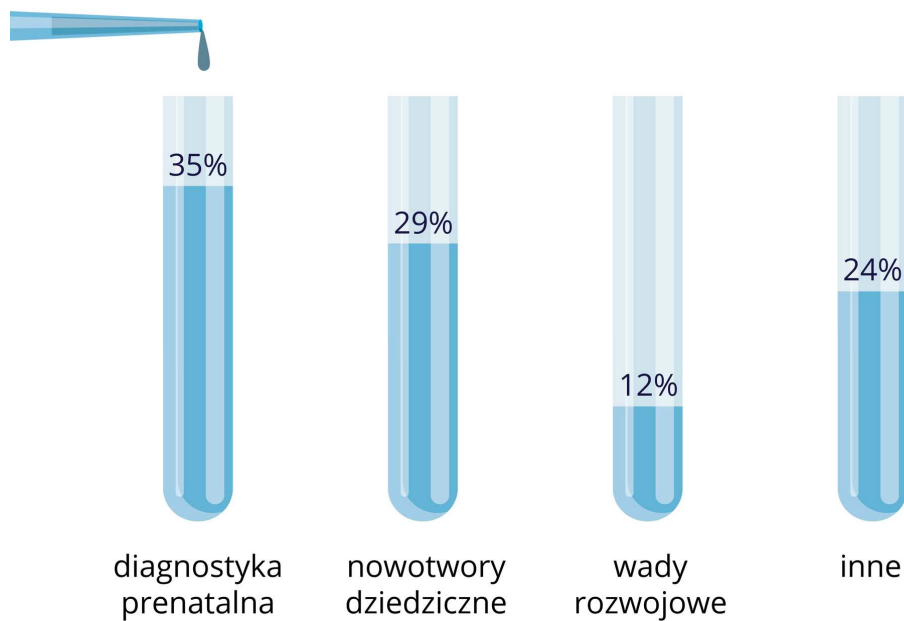


Poradnictwo genetyczne

Poradnictwo genetyczne

Choroby dziedziczne i skłonności do nich zakodowane są w ludzkich genach. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia próbuje się szacować np. na podstawie wywiadu rodzinnego dotyczącego chorób występujących u krewnych. Bardziej ścisłych danych dostarcza diagnostyka prenatalna.



Problemy analizowane w poradniach genetycznych.

Źródło: Anita Mowczan, licencja: CC BY 3.0.

Aby zrozumieć poruszane w tym materiale zagadnienia, przypomnij sobie:

- budowę chromosomu.
- zasady dziedziczenia cech.

Twoje cele

- Sklasyfikujesz rodzaje mutacji.
- Wyjaśnisz, na czym polegają mutacje punktowe i chromosomowe.

- Omówisz przykłady chorób genetycznych spowodowanych mutacjami genowymi i chromosomowymi.
- Wykażesz rolę poradnictwa genetycznego w planowaniu rodziny.
- Opiszysz techniki stosowane w diagnostyce chorób genetycznych.

1. Choroby dziedziczne

Choroby dziedziczne są przekazywane przez gamety. Powstają w wyniku **mutacji**, powodujących nieprawidłowości w budowie lub funkcjonowaniu organizmu. Schorzenia te mogą być wywołane różnymi rodzajami uszkodzeń materiału genetycznego, wśród których wyróżniamy mutacje **genowe** i **chromosomowe**.

Mutacje genowe dotyczą zmian w sekwencji nukleotydowej łańcucha DNA. Wyróżnia się trzy podstawowe rodzaje mutacji genowych:

- **substytucje**, czyli mutacje polegające na zamianie jednego nukleotydu na inny; jeśli zamianie ulega puryna (adenina lub guanina) na purynę (adeninę lub guaninę), mówimy o **tranzycji**, natomiast jeśli zamianie ulega puryna (adenina lub guanina) na pirymidynę (cytozynę lub tyminę) lub pirymidyna (cytozyna lub tymina) na purynę (adeninę lub guaninę), mówimy o **transwersji**;
- **delecje** polegające na utracie jednego lub kilku nukleotydów; przykładami chorób wywołanych delecjami są zespół Di George'a czy zespół Angelmana;
- **insercje** polegające na dodaniu jednego lub kilku nukleotydów.

Mutacje jednogenowe dziedziczy się zgodnie z prawami Mendla. Wyróżniamy wśród nich takie, do których wystąpienia wystarczy jeden allel (dominujący), np. w płasawicy Huntingtona. W przypadku mukowiscydozy heterozygoty są zdrowe i mogą przekazywać zmutowany gen potomstwu, a chorują homozygoty recesywne. Mutacje występujące na chromosomie X ujawniają się zawsze u potomków męskich, natomiast dziewczęta chorują tylko wtedy, gdy oba chromosomy X zawierają wadliwy gen.

Choroby wielogenowe, jak schizofrenia, są wynikiem współdziałania wielu nieprawidłowych genów oraz środowiska, i nie dziedziczą się zgodnie z prawami Mendla.

Mutacje chromosomowe polegają na zmianach w **liczbie** lub **strukturze** chromosomów.

Do **mutacji chromosomowych strukturalnych** zalicza się:

- **delecję**, czyli mutację polegającą na utracie fragmentu chromosomu;
- **duplikację**, czyli mutację polegającą na podwojeniu fragmentu chromosomu;
- **inwersję**, czyli mutację polegającą na odwróceniu fragmentu chromosomu o 180°;
- **translokację**, czyli mutację polegającą na przemieszczeniu fragmentu chromosomu na inny chromosom niehomologiczny.

Do **mutacji chromosomowych liczbowych** zalicza się:

- **aneuploidie**, czyli mutacje, które polegają na zmianie liczby chromosomów w obrębie jednej pary; mutacje polegające na braku jednego chromosomu z danej pary to **monosomie**, zaś mutacje polegające na obecności jednego dodatkowego chromosomu w danej parze to **trisomie**;
- **euploidie**, czyli mutacje, które polegają na zmianie liczby zestawów chromosomów; jeśli w organizmie występuje pojedynczy zestaw chromosomów, mówimy o **monoploidii**, a jeśli potrojony, mówimy o **triploidii**.

Skutki mutacji chromosomowych dotyczą równocześnie wielu narządów i procesów. Choroby przez nie wywołane określane są jako zespoły schorzeń i zwykle nazywane od nazwisk badaczy, którzy je po raz pierwszy opisali. Należą do nich np. zespół Downa, zespół Patau, zespół Edwardsa, zespół Turnera, zespół Klinefeltera.

Mutacje dynamiczne polegają na powielaniu się z pokolenia na pokolenie fragmentu jednego genu (od kilkudziesięciu do kilkuset razy), co prowadzi do powstania np. toksycznego białka; w zależności od tego, jak długi jest odcinek genu zawierający

powtarzające się nukleotydy, wady wrodzone występują w różnym nasileniu; tak jest w przypadku płąsawicy Huntingtona czy zespołu łamliwego chromosomu X.

W wypadku uszkodzenia **DNA mitochondrialnego** objawy choroby dotyczą tkanek, które zużywają dużo energii (mięśni szkieletowych, serca, mózgu). Te wady genetyczne są przyczyną różnych chorób mięśni – miopatii i uszkodzenia nerwów. Przekazywane są potomstwu przez matkę wraz z cytoplazmą komórki jajowej.

Zespół Patau to jeden z przykładów ciężkiej genetycznej choroby dziedzicznej, występującej raz na ok. 10 tysięcy urodzeń. Jego przyczyną jest [trisomia 13](#) chromosomu, która powstaje w wyniku opóźnionego rozchodzenia się chromosomów podczas podziału mejotycznego prowadzącego do wytworzenia gamety. Wada ta wiąże się z dużym ryzykiem poronienia lub urodzenia martwego dziecka. Czasami jednak zdarza się, że dziecko przeżyje. Najczęściej spotykanymi objawami u dzieci chorych na zespół Patau są:

- wady narządu wzroku, nerek, serca;
- przepukliny;
- rozszczep wargi, nieprawidłowo wykształcony nos i małżowiny uszne;
- napady drgawek;
- upośledzenie umysłowe i opóźnienie rozwoju.

Ponieważ większość chorych na zespół Patau umiera w wieku dziecięcym (niezmiernie rzadko mamy do czynienia z sytuacją, gdy chory dożywa późnego dzieciństwa), następuje przerwanie dziedziczenia. Chory nie przekazuje potomstwu nieprawidłowych genów.

Inaczej jest w przypadku **zespołu kociego krzyku** spowodowanego utratą krótszego ramienia 5 chromosomu. Chorzy mogą dożyć późnego wieku i przekazać swojemu potomstwu wadliwe geny. Choroba ta swoją nazwę zawdzięcza charakterystycznym dźwiękom przypominającym miauczenie kota, wydawanym przez noworodki. Inne objawy to: małogłowie, wady nerek i serca, asymetryczna twarz. Dzieci chore na zespół kociego krzyku czasami umierają na skutek wad organów wewnętrznych,

jednak wiele z nich dożywa dorosłości. Dzięki skutecznej rehabilitacji mogą chodzić, mówić, stają się częściowo samodzielne.

Ciekawostka

Niektórzy malarze portreciści utrwalili na płótnach obraz osób z oznakami chorób genetycznych. Wśród portretowanych znajdziemy: osoby niskorosłe (głównie odgrywające na dworach rolę błaznów), chłopca z zespołem Downa, przedstawionego przez flamandzkiego malarza pod postacią anioła czy osoby z płasawicą Huntingtona (kobiety oskarżane o opętanie).



Giovanni Caroto przedstawił dziecko z zespołem Angelmana. Objawy tego schorzenia nazywano kiedyś syndromem śmiejącej się marionetki, ponieważ chorzy, wykonując ruchy, przypominają lalkę kierowaną przez aktora. Mają napady śmiechu, szerokie usta i najczęściej niebieskie oczy. Natomiast główne symptomy neurologiczne to niepełnosprawność intelektualna i padaczka.

Źródło: Giovanni Francesco Caroto, *Portrait of a Child with a Drawing*, Castelvecchio Museum, licencja: CC BY 3.0.

Ćwiczenie 1

Wyszukaj w Internecie przykłady chorób dziedzicznych sprzężonych z płcią.

Źródło: GroMar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Ważne!

Nie wszystkie choroby genetyczne są chorobami dziedzicznymi. Choroby dziedziczne przekazywane są przez gamety, a więc są dziedziczone po rodzicach, natomiast inne choroby genetyczne powstają na skutek przypadkowych, nowych mutacji.

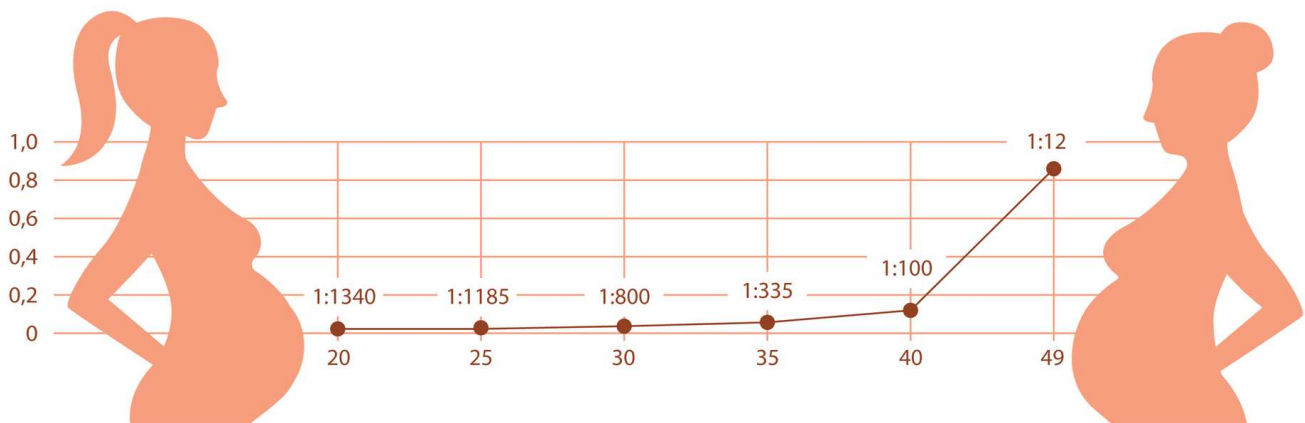
2. Poradnictwo genetyczne

[Poradnictwo genetyczne](#) ma na celu objęcie specjalistyczną pomocą osoby z chorobą genetyczną lub wrodzoną wadą rozwojową (defekt w budowie anatomicznej organizmu) oraz jej rodziny. Zadania poradni genetycznej to m.in. przeprowadzenie wywiadu rodzinnego, określenie ryzyka wystąpienia choroby oraz wykonanie testów genetycznej predyspozycji do określonych chorób. Z poradnictwa genetycznego mogą również skorzystać pary starające się o dziecko, szczególnie jeśli w ich rodzinach występowały choroby genetyczne lub wiek kobiety przekracza 35 lat. Głównymi zadaniami specjalistów z poradni są:

- ustalenie, czy u dziecka, które ma się urodzić, może wystąpić choroba dziedziczna;
- określenie szans na urodzenie zdrowego potomka w przypadku, gdy rodzice mają już jedno chore dziecko – oszacowanie ryzyka wystąpienia choroby genetycznej u kolejnych dzieci;
- diagnostyka pod kątem choroby genetycznej u dziecka wykazującego zaburzenia w funkcjonowaniu organizmu lub nieprawidłową budowę ciała;
- sformułowanie zaleceń dotyczących profilaktyki zdrowotnej dla matki i mającego się urodzić dziecka lub dziecka chorego, a w szczególności wskazanie czynników ryzyka i sposobów minimalizowania ich wpływu na organizm;
- udzielenie wsparcia psychologicznego osobom z chorobą genetyczną i ich rodzinom.

Możliwość skorzystania z porad jest szczególnie przydatna dla kobiet planujących ciążę po 35. roku życia. Wtedy ryzyko urodzenia dziecka z wadą genetyczną znacząco wzrasta, podczas gdy w przypadku kobiet młodszych wynosi ok. 3–4%.

W 2022 r. w Polsce było 29 placówek zajmujących się poradnictwem genetycznym. Można w nich przeprowadzić m.in. badania określające predyspozycje do najczęściej występujących nowotworów (np. raka piersi i raka jelita grubego).



Ryzyko wystąpienia zespołu Downa u dziecka w zależności od wieku matki.

Źródło: Anita Mowczan, licencja: CC BY 3.0.

Ćwiczenie 2

Do poradni genetycznej zgłosiło się małżeństwo mające dziecko chore na karłowatość (achondroplazję). W poradni rodzice dowiedzieli się, że ryzyko urodzenia chorego dziecka wynosi 50%, czyli 50:50. Założyli, że ze względu na to i na fakt, że pierwsze dziecko jest chore, kolejne na pewno będzie zdrowe. Wyjaśnij, na czym polega błąd w rozumowaniu rodziców.

Źródło: GroMar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

3. Profilaktyka chorób genetycznych i wrodzonych wad rozwojowych

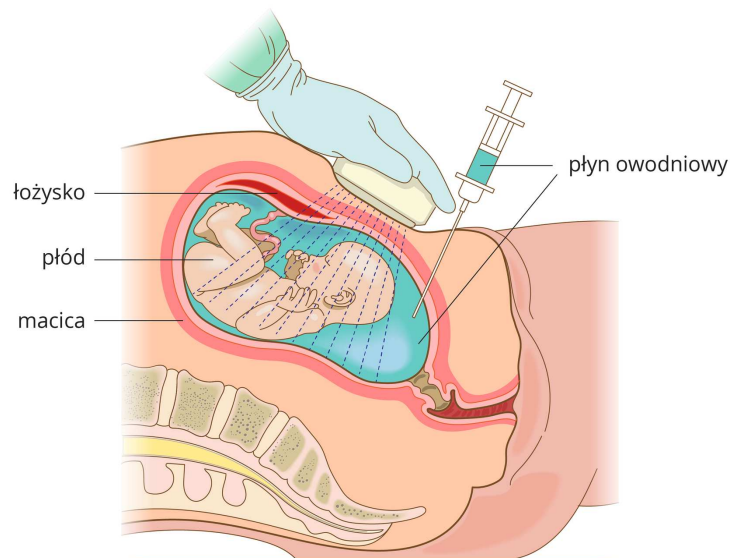
Najczęstszą przyczyną kontaktu z poradnią genetyczną są poronienia lub urodzenie się dziecka z wrodzoną wadą rozwojową. W większości takich przypadków zarówno rodzice, jak i dziecko powinni zostać objęci poradnictwem genetycznym. Szacuje się, że ok. 35% [wrodzonych wad rozwojowych](#) wynika wyłącznie z czynników genetycznych.

Profilaktykę chorób genetycznych możemy podzielić na pierwotną i wtórną. Pierwotna obejmuje działania, których celem jest wyeliminowanie możliwości wystąpienia nieprawidłowego genotypu i wad rozwojowych. W jej ramach m.in. zaleca się kobietom w wieku rozrodczym przyjmowanie witaminy B₉ (kwasu foliowego), by zapobiec nieprawidłowemu rozwojowi układu nerwowego u ich dziecka. Profilaktyka wtórna obejmuje całość poradnictwa genetycznego oraz diagnostykę prenatalną w celu wykrycia wad genetycznych płodu. Badania prenatalne powinny być wykonywane u ciężarnej, jeśli:

- przekroczyła 35. rok życia;
- w poprzednich ciążach stwierdzono u niej wystąpienie aberracji chromosomowych;
- u niej lub ojca dziecka stwierdzono występowanie aberracji chromosomowych;
- na podstawie wywiadu rodzinnego stwierdzono podwyższony poziom ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą genetyczną;
- stwierdzono nieprawidłowości w budowie lub rozwoju płodu w trakcie badania USG.

Wczesne rozpoznanie wady, nawet na etapie rozwoju płodowego, często pozwala na podjęcie terapii jeszcze przed urodzeniem dziecka. Daje to możliwość poprawy stanu płodu oraz zwiększa szanse dziecka na urodzenie się w lepszym stanie ogólnym. W przypadku ciężkich wad rodzice mogą rozważyć usunięcie ciąży.

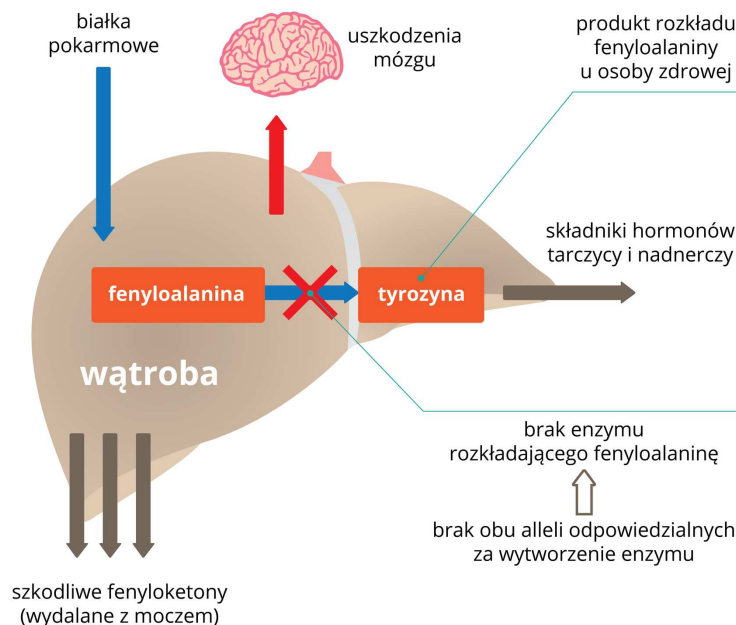
Badania prenatalne mogą być inwazyjne lub nieinwazyjne. Te pierwsze polegają na przerwaniu ciągłości tkanek np. podczas [amniopunkcji](#), czyli pobrania płynu owodniowego, krwi pępowinowej lub tkanek płodu, co niesie pewne ryzyko dla ciężarnej i dziecka. Natomiast badania nieinwazyjne stosowane u kobiet w ciąży, m.in. USG płodu, nie naruszają ciała matki ani jej przyszłego dziecka.



Amniopunkcja – pobieranie płynu owodniowego przez brzuszną powłokę ciała pod kontrolą USG.

Źródło: Andrzej Bogusz, licencja: CC BY 3.0.

Jedną z chorób dziedziczonych w sposób [autosomalny recesywny](#) jest fenyloketonuria. W Europie pojawia się ona raz na ok. 15 tysięcy urodzeń. W wyniku braku enzymu rozkładającego fenyloalaninę dochodzi do nagromadzenia się tego aminokwasu w organizmie. Wywołuje to m.in. upośledzenie rozwoju umysłowego i motoryki. Wczesne wykrycie (w 2. tyg. życia) i zastosowanie diety pozbawionej białka zawierającego fenyloalaninę pozwala na prawidłowy rozwój dziecka.



4. Techniki stosowane w diagnostyce chorób genetycznych

Do wykrywania chorób genetycznych służą takie techniki jak:

- reakcja PCR;
- sekwencjonowanie DNA;
- analiza kariotypu.

PCR – reakcja łańcuchowej polimerazy (z ang. *polymerase chain reaction*) to metoda służąca do powielania wybranych fragmentów DNA przed ich dalszą analizą.

W przypadku diagnostyki chorób genetycznych powielane są fragmenty genu, w których najczęściej dochodzi do mutacji. W metodzie tej porównuje się, czy określone fragmenty DNA występują u badanych osób i czy zawierają mutacje. W ten sposób diagnozuje się m.in. dystrofię mięśniową Duchenne'a.

Sekwencjonowanie DNA polega na ustalaniu sekwencji nukleotydowej danego genu lub genomu. Metodę tę stosuje się w celu określenia zmian w kolejności nukleotydów kodujących białka, a tym samym zdefiniowania nieprawidłowości w budowie białek. Dzięki temu możliwe jest wykrycie mutacji genowych oraz zdiagnozowanie rzadkich chorób genetycznych, takich jak zespół Marfana.

Analiza kariotypu ma na celu określenie liczby i struktury chromosomów. Badanie to pozwala na wykrycie nieprawidłowości kariotypu, m.in.: mutacji chromosomowych liczbowych i strukturalnych. Nieprawidłowości kariotypu są przyczyną patologii rozwojowych i zdrowotnych o charakterze zależnym od fragmentu chromosomu, którego dotyczą. Na podstawie analizy kariotypu można np. zdiagnozować: zespół Downa, zespół Patau czy zespół Klinefeltera.

Podsumowanie

- Choroby dziedziczne są wynikiem mutacji.
- Osoby z chorobą genetyczną lub wrodzoną wadą rozwojową oraz ich rodziny mogą korzystać z poradnictwa genetycznego refundowanego przez państwo.
- Przyczyną ok. 35% wrodzonych wad rozwojowych jest czynnik genetyczny.
- Rozpoznanie wad u potomstwa pozwala na wczesne podjęcie terapii, a w niektórych przypadkach na niedopuszczenie do rozwoju choroby.
- Do technik stosowanych w diagnostyce chorób genetycznych zalicza się: reakcję PCR, sekwencjonowanie oraz analizę kariotypu.

Polecenie 1

Wyszukaj informacje na temat czynników, których powinna unikać kobieta planująca macierzyństwo, by urodzić zdrowe dziecko.

Słownik

amniopunkcja

metoda diagnostyczna polegająca na pobraniu płynu owodniowego kobiety w ciąży w celu przeprowadzenia badań genetycznych

dziedziczenie autosomalne recesywne

dziedziczenie cech zapisanych w chromosomach innych niż płciowe; cechy te ujawniają się tylko w przypadku otrzymania od rodziców pary alleli recesywnych kodujących daną cechę

poradnictwo genetyczne

udzielenie porady oraz objęcie pomocą całej rodziny osoby cierpiącej na chorobę genetyczną lub wrodzoną wadę rozwojową

trisomia

aberracja chromosomowa polegająca na obecności dodatkowego (trzeciego) chromosomu

wrodzona wada rozwojowa

nieprawidłowość w budowie zewnętrznej lub wewnętrznej powstająca w czasie rozwoju wewnątrzmacicznego, będąca zwykle przyczyną niepełnosprawności dziecka; może być uwarunkowana przez czynniki genetyczne albo zewnętrzne: wirusy, promieniowanie jonizujące, niektóre leki

Zadania

Ćwiczenie 1



Wskaż poprawne zakończenie zdania.

Choroby dziedziczne

- mogą być spowodowane przez mutacje punktowe.
- są spowodowane mutacjami występującymi wyłącznie w komórkach płciowych człowieka.
- w każdym przypadku skutkują pojawieniem się wad wrodzonych.
- w każdym przypadku jednakowo objawiają się u kobiet i mężczyzn.
- pojawiają się tylko u dzieci urodzonych przez matki liczące co najmniej 35 lat.

Ćwiczenie 2



Wskaż poprawne zakończenie zdania.

Poradnictwo genetyczne

	Prawda	Fałsz
ma na celu objęcie pomocą osób z chorobą genetyczną oraz ich rodzin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
jest szczególnie wskazane dla kobiet planujących urodzenie dziecka po 35. roku życia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
oferuje jedynie porady, zaś diagnostykę trzeba wykonać w innych placówkach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Źródło: Zuzanna Kaźmierczak, licencja: CC BY 3.0.

Ćwiczenie 3



Źródło: GroMar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Ćwiczenie 4



Źródło: GroMar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Ćwiczenie 5



Wskaż poprawne zakończenie zdania.

Pobranie płynu owodniowego pozwala ustalić, czy

- dziecko posiada nieprawidłowo wykształcone chromosomy.
- dziecko posiada geny odpowiedzialne za wykształcenie się hemofilii.
- przyczyną uszkodzenia płodu były leki nieprawidłowo przyjmowane przez ciężarną.
- dziecko, które ma się urodzić, będzie na pewno niepełnosprawne umysłowo.

Źródło: Zuzanna Kaźmierczak, licencja: CC BY 3.0.

Ćwiczenie 6



Źródło: GroMar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Ćwiczenie 7



Źródło: GroMar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Notatnik

Źródło: Gromar Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.