

ČLOVEŠKE DEDNE BOLEZNI, NJIHOVO IZRAŽANJE IN NAPOVEDOVANJE PRIHODNOSTI

Radovan Komel

Univerza v Ljubljani, Medicinski center za molekularno biologijo – MCMB, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, radovan.komel@mf.uni-lj.si

HUMAN HEREDITARY DISEASES, THEIR EXPRESSION AND PREDICTION

Radovan Komel

University of Ljubljana, Medical centre for Molecular Biology, Faculty of Medicine, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenia, radovan.komel@mf.uni-lj.si

Povzetek

Genetske nepravilnosti nastanejo zaradi nepravilnosti v genih ali kromosomih. Nekatere med njimi, kot je npr. rak, so posledica poškodb dednine, ki se v življenju zgodijo v določenih celicah našega organizma, sam izraz "genetske bolezni" pa v splošnem raje uporabljamo v primerih bolezni, pri katerih gre za poškodbe genetskega materiala v vseh celicah organizma, kar pomeni, da je poškodba navzoča od spočetja in da smo jo podedovali od staršev. Zato govorimo o **dednih boleznih**, ki lahko nastopijo naključno, v primerih, ko sta starša prenašalca okvarjenih alelov recesivnega gena, ali pa kot posledica podedovanja dominantnega okvarjenega gena. Večina izmed 4.000 danes poznanih genetskih nepravilnosti je zelo redkih, saj se pojavijo po enkrat na nekaj tisoč ali celo milijonov prebivalcev, vseeno pa so številne, kot so npr. družinska hiperlipidemija ali hiperholesterolemija, cistična fibroza, policistične ledvice in Huntingtonova bolezen, tudi mnogo bolj pogoste, tako da je po približni oceni kar 1–3 % otrok rojenih s prirojeno oz. genetsko pogojeno nepravilnostjo. Če pa k temu prištejemo še vse bolezni, pri katerih gre za kakršno koli vpletenost poškodb genetskega materiala, potem je seveda število ljudi z genetskimi poškodbami mnogo mnogo večje. Medicinska molekularna diagnostika skupaj z genetskim svetovanjem je zato zelo pomembna za napovedovanje, nadzor in omejevanje genetskih bolezni kot tudi pri razvoju strategij za njihovo zdravljenje. Novo področje sodobne medicine je genotipiziranje za ugotavljanje nagnjenosti do kompleksnih bolezni, kar vsekakor odpira številna etična vprašanja in skrb za prihodnji razvoj.

Abstract

A **genetic disorder** is caused by abnormalities in genes or chromosomes. Some of them, such as cancer, are due to impairments of genetic material acquired in a few cells during life. However, the term "genetic disease" most commonly refers to diseases present in all

cells of the body and present since conception, which means that defective genes are inherited from the parents. In this case, the genetic disorder is known as a **hereditary disease**. This can happen unexpectedly when two healthy carriers of a defective recessive gene reproduce, but can also happen when the defective gene is dominant. Most of the 4,000 genetic disorders as known at present, are quite rare and affect one person in every several thousands or millions. However, a number of them, such as familial hyperlipidaemia or hypercholesterolaemia, cystic fibrosis, polycystic kidney disease and Huntington's disease are common enough to raise estimation that 2–3% of births result in babies with either congenital or genetically-determined abnormalities. The number of genetically affected people is even much higher if we include all conditions in which genetic material plays some role. For these reasons medical molecular diagnosis together with genetic counseling plays important role in prediction, elimination and/or in developing strategies for treatment of genetic disorders. Genotyping predispositions for genetically based conditions is a new field of the current medicine which opens ethical questions and concerns for future development.

Uvod

Človeške dedne bolezni so bile in so velik zdravstveni, čustveni in socialni problem tako za posameznika in njegove svojce kot tudi za medicino in javno zdravstvo ter družbo v celoti. Ocenjujejo, da te bolezni in z njimi povezani zdravstveni problemi po svetu zasedajo kar trideset odstotkov razpoložljivih zmožnosti v pediatričnih oddelkih zdravstvenih ustanov. Če k temu prištejemo še razne genske okvare, ki se zgodijo v življenju in imajo za posledico pojav zapletenih bolezni, kot so rak, sladkorna bolezen, bolezni osrednjega živčevja, bolezni žilja in srca, potem lahko ugotovimo, da so nepravilnosti, povezane z geni, kar osrednji problem sodobne medicine. In ne nazadnje, celo infekcijske bolezni so pogojene s sposobnostjo posameznika, da jih obvlada, z močjo svojega imunskega sistema, ki je seveda tudi, tako kot vse naše lastnosti, gen(et)sko pogojen. Zato ne preseneča, da je (zgodnje) odkrivanje gensko pogojenih bolezni tako pomembno, saj je to osnova za njihovo preprečevanje ali nadzorovanje, lajšanje in v bližnji prihodnosti tudi zdravljenje.

Pred dobrimi petdesetimi leti je bila odkrita zgradba dvojne vijačnice DNK, ki je razložila njene biološke posledice – genetsko informacijo in njen prenos iz generacije v generacijo, tako celic kot vsega organizma. Rodila se je veda molekularna biologija oz. molekularna genetika, ki je lahko pojasnjevala molekulske vzroke bolezni in je pred tridesetimi leti povzročila skokovit napredek v medicinski diagnostiki, tako da smo že lahko začeli govoriti o “molekularni medicini”. Takratna ocena je bila, da ima približno 4.000 bolezni gen(et)ski izvor, vendar so bile biokemijske osnove bolj ali manj poznane le za nekaj sto bolezni. Proteinski (predvsem encimski) testi v večni primerov niso bili zelo zanesljivi (40–60-odstotna zanesljivost) in jih je bilo mogoče izvajati pri že zelo napredovali bolezni, pri predrojstveni diagnostiki pa šele pozno v nosečnosti. Molekularna diagnostika na osnovi preiskave DNK, ki smo jo začeli imenovati kar DNK-diagnostika, pa je pomenila velik prelom, saj so temeljne raziskave v molekularni biologiji/genetiki omogočile skoraj stodontno zanesljivost odkrivanja omenjenih bolezni in njihovo zgodnje napovedovanje.

Nadaljnji razvoj je prinesel možnosti razkrivanja molekularnih osnov tudi zelo zapletenih bolezni, kar je skupaj z izsledki projekta "Človeški genom", ki je v začetku novega tisočletja razkril temeljno zgradbo človeškega genoma, prineslo možnosti napovedovanja nagnjenja k boleznim, pa tudi njihovega genskega zdravljenja. Kloniranje ovce Dolly je na široko odprlo vrata boljšemu razumevanju biologije celice in njenega razvoja ter s tem povezanim raziskavam izvornih celic, ki skupaj z obeti genskega zdravljenja pomenijo veliko upanje sodobne medicine in dvig kakovosti našega življenja. Seveda pa ves ta napredek prinaša številna etična in družbena vprašanja, ki jih je treba reševati sporazumno, z udeležbo vseh družbenih dejavnikov, vendar strokovno in poučeno. Vloga sredstev javnega obveščanja in predvsem šolskega sistema, da bodo ljudje dobro razumeli temeljne biološke osnove življenja in izsledke, ki jih prinaša znanost, je tukaj izjemno pomembna, saj samo poučena javnost lahko razumno razpravlja o vprašanjih naše sedanjosti in prihodnosti, kar posledično privede do demokratičnih in pametnih odločitev, pomembnih za naše življenje.

Dedne bolezni so genetske bolezni

Dedne bolezni so gen(et)ske bolezni, saj se prenašajo iz generacije v generacijo in so zato genetsko pogojene. Izraz "genske bolezni" navadno uporabljamo, ko želimo poudariti, da gre za posledice poškodb na ravni genov. Obenem so genske bolezni seveda tudi "genetske bolezni", saj so geni deli našega genetskega materiala. Beseda "genetske" pokriva tudi širšo paleto bolezenskih vzrokov, ki so poleg genskih sprememb lahko tudi spremembe v nekodirajočih predelih genoma ali na ravni posameznih kromosomov. Nekatero genetsko nepravilnost, kot je npr. rak, so posledica poškodb dednine, ki se v življenju zgodijo v določenih celicah našega organizma. To pomeni, da je bolezen posledica okvar genov, ki jih nismo prejeli od prednikov, temveč je do njih prišlo v našem življenju; seveda se mora taka okvara zgoditi v dovolj velikem številu celic, da lahko čutimo posledice, oz. se mora zgoditi v celicah, ki se hitro delijo in s tem povečajo njen učinek. Navadno ima taka okvara patološki učinek pri osebah, ki so nagnjene k bolezni, kar pomeni, da so ti ljudje podedovali okvare v nekaterih ključnih genih, vendar do bolezni ne pride, če nekateri drugi geni ne doživijo poškodb v nekem življenjskem obdobju. V tem primeru zato uporabljamo izraze, kot so *gen(et)ska poškodba* ali *okvara* ali *nepravilnost*, sam izraz "genetske bolezni" pa v splošnem raje uporabljamo v primerih bolezni, pri katerih gre za poškodbe genetskega materiala v vseh celicah organizma, kar pomeni, da je poškodba navzoča od spočetja in da smo jo podedovali od staršev. Zato govorimo o **dednih boleznih**, ki lahko nastopijo naključno, v primerih, ko sta roditelja prenašalca okvarjenih alelov recesivnega gena, ali pa kot posledica podedovanja dominantnega okvarjenega gena.

Vzrok za dedne bolezni so poškodbe in podedovane spremembe genov oz. kromosomov

Nekatere dedne bolezni povzročajo **spremembe kromosomov**, ki so posledica napak v gametogenezi oz. v mejozi, pri nastajanju spolnih celic (jajčeca, spermiji). Kromosomske nepravilnosti se v celici odražajo kot spremembe v številu ali v sestavi/strukturi posameznih kromosomov. Do njih lahko pride spontano, zaradi napake pri delitvi celice, lahko pa jih tudi povzročijo reaktivne kemijske spojine ali ionizirajoče sevanje. Zajamejo

lahko cele kromosome, lahko pa tudi samo dele posameznih kromosomov. Razlikujemo predvsem: delecije (izgube večjih odsekov DNK), duplikacije (podvajanje večjih odsekov DNK), inverzije (zamenjava smeri nekega odseka DNK v kromosomu, ne da bi pri tem prišlo do izgube DNK) in translokacije (premestitev odseka DNK iz enega kromosoma v drugega ali iz enega mesta na drugo mesto istega kromosoma). Jasno je, da vse omenjene spremembe prizadenejo tudi gene, ki so v/ob spremenjenih kromosomskih odsekih: na mestih prelomov lahko pride tudi do prekinitve nukleotidnega zaporedja nekega gena; v primeru inverzije ali translokacije se cela vrsta genov naenkrat znajde v drugačnem molekularnem okolju, zato bo spremenjeno tudi uravnavanje njihovega izražanja; pri duplikacijah kromosomskih segmentov ali pri povečanju števila kromosomov se seveda poveča tudi število kopij genov, udeleženih pri tem (govorimo o "povišani genski dozi"), kar v prizadeti celici lahko pomeni tudi močno povečano koncentracijo njihovih proteinskih produktov; v primeru delecij ali znižanega števila kromosomov pa se lahko izgubi cel niz genov, kar seveda v prizadeti celici povzroči izostanek oz. zmanjšanje koncentracije pomembnih proteinskih produktov. Večina kromosomskih sprememb ima hude, lahko celo smrtne posledice za celico oz. organizem. Primer kromosomske dedne bolezni je Downov sindrom, ki je posledica pojava dodatnega kromosoma 21.

Trajne spremembe na ravni posameznih genov pa obravnavamo kot **genske mutacije**. Te (predvsem delecije ali insercije) lahko zajamejo večji predel gena in tudi v teh primerih so posledice večinoma hude, vseeno pa v genih največkrat najdemo točkaste mutacije, ki povzročajo tudi večino genskih (dednih) bolezni. Če v kodirajočem predelu gena pride do spremembe ene baze oz. nadomestitve običajne baze z neko drugo, govorimo o *substitucijski* (nadomeščajoči) *mutaciji* in njena posledica je sprememba v tripletu baz (kodonu), ki kodira za eno aminokislino. To pomeni, da bo po prevedbi genske informacije v zaporedju aminokislin, ki sestavljajo protein, ena od aminokislin drugačna. Če bo to neka "manj pomembna" aminokislina, morda nekje na obrobju proteina, bo učinek omenjene mutacije zanemarljiv, razen kadar takšna obrobna aminokislina pomembno sodeluje pri zvitju proteina v prostorsko strukturo, ki je osnova njegove prepoznavnosti in delovanja. Nasprotno od tega pa bi mutacija neke "pomembnejše" aminokislina, ki jo najdemo v aktivnem predelu proteina, imela neprimerno večji učinek – pride lahko do močnega znižanja ali celo izgube aktivnosti proteina. Ni pa vedno nujno, da zamenjava ene baze pomeni tudi spremembo aminokislina, saj vemo, da je genetski kod "degeneriran"; pri točkasti mutaciji sicer pride do zamenjave ene baze, s tem se spremeni kodonski triplet, vendar je ta še vedno eden od alternativnih kodonov za omenjeno aminokislino – v tem primeru govorimo o "tihih mutacijah". Še ena možnost je: zamenjava ene baze iz nekega kodonskega tripleta lahko ustvari tudi stop-kodon, kar pomeni, da bo na tem mestu prišlo do (prezgodnjega) konca prevajanja genske informacije v zaporedje aminokislin; nastali protein bo krajši in zato tudi funkcijsko slabši.

Precej drugačen učinek imata *delecija* in *insercija* ene baze oziroma baznega para. V tem primeru pride od mesta mutacije v nukleotidnem zaporedju do premika za en nukleotid nazaj (pri deleciji) oziroma naprej (pri inserciji). Kot posledica se vzpostavi zaporedje novih, popolnoma drugačnih tripletov in seveda bodo zato od tu naprej v proteinu vse aminokislina drugačne od tistih, ki jih je gen kodiral pred poškodbo. Govorimo o "premiku bralnega okvira", katerega posledice so za protein usodne, saj ga popolnoma spremenijo,

razen morda v primerih, če bi do take mutacije prišlo čisto na koncu genskega nukleotidnega zaporedja, pa še takrat bi nastale težave, saj bi se zamaknil in izginil tudi stop-kodon, ki označuje konec prevajanja genske informacije.

Genske mutacije se lahko zgodijo tudi v regulacijskih predelih genov, pred njihovimi "strukturnimi zaporedji". Lahko povečajo ali zmanjšajo/uničijo moč promotorja. V prvem primeru bo posledica preveliko izražanje gena in zato preveč njegovega proteinskega produkta, kar je za celico lahko tudi slabo, saj se s tem poruši "hierarhija" njenih proteinov, ki sicer soodvisno sodelujejo v natančno uravnavani mreži interakcij. Porušeno proteinsko ravnotežje lahko celico sili v pretiran metabolizem, rast in delitev, kar je lahko uvod v razvoj rakavega obolenja. Po drugi strani pa je tudi uničenje promotorja nekega gena za celico lahko usodno, saj je zaradi izostanka ustreznega proteina njeno delovanje okrnjeno.

V nastanek genskih bolezni je lahko vpletenih tudi več genov

Genske bolezni so *enogenske (monogenske)*, kadar gre za poškodbo enega samega gena. Za nekatere je značilno, da jih v vseh primerih povzroča ena in ista mutacija - primer take bolezni je *anemija srpastih celic*. Normalna rdeča krvnička (eritrocit) je napolnjena s proteinom hemoglobinom. Ta je sestavljen iz štirih proteinskih podenot: dveh - in dveh - podenot. Hemoglobin 22 veže štiri molekule kisika, in ker je v eritrocitu veliko število njegovih molekul, je ta celica zelo dober oskrbnik telesnih tkiv s kisikom. V normalnem stanju ima lepo obliko nekoliko vgreznjene ploščice, diska. Mutacija v genu za -podenoti spremeni kodon 6. aminokislino, tako da ta ne kodira več polarne aminokislino (Glu), temveč nepolarne, hidrofobne valin (Val). Posledica te spremembe je, da pomembno območje v obeh -podenotah hemoglobina postane hidrofobno, "beži stran od vode" in se zato celotna struktura hemoglobina nekako skrči sama vase in skrčeni hemoglobini se med seboj sprimejo v skupke. Ker se to zgodi vsem hemoglobinom eritrocita, ta pridobi spremenjeno, srpasto obliko, ki se pri potovanju po kapilarah zatika, eritrociti se na ožinah med seboj zlepijo, mašijo kapilare, to pa zaradi zmanjšane oskrbe s kisikom povzroča hude poškodbe tkiv.

Številne enogenske bolezni pa so lahko posledica različnih mutacij v nekem kritičnem genu. Primer take bolezni je *cistična fibroza*, pri kateri so do sedaj našli že vč kot tri tisoč različnih vrst mutacij v genu za protein celičnega membranskega kanalčka za kloridne ione, ki povzročajo blažje in težje oblike te bolezni. Posledica omenjenih mutacij je bolj ali manj okvarjen kloridni kanalček in s tem oviran oz. nepravilen transport kloridnih ionov v epitelijskih celicah pljuč in prebavil, kar se odraža v obliki gostega viskoznega izločka, ki maši izvodila omenjenih organov in predstavlja leglo stalno ponavljajočih se okužb, iz tega izhajajoče degenerativne spremembe pa na koncu povzročijo odpoved organa. V odvisnosti od vrste mutacije oz. njenega položaja v genu se sprememba odraža v večji ali manjši okvari proteina in s tem tudi v hujši ali bolj blagi obliki in poteku bolezni.

Za razliko od zgoraj omenjenih enogenskih bolezni pa je za nastanek *večgenskih (poligenških)* bolezni odgovorno večje število različnih genov, nekaj ali nekaj deset, lahko pa tudi več sto ali tisoč genov. Navadno so učinki sprememb v posameznih genih majhni ali celo neopazni, vendar prispevajo k skupnemu učinku, ki je tako vsota prispevkov vseh vpletenih genov oz. genskih sprememb. Ker se izražanje genov in delovanje njihovih

proteinskih produktov dogajata v zapleteni mreži soodvisnosti, je preučevanje teh "kompleksnih" bolezni zapleteno, tudi zato ker je večina med njimi tudi *multifaktorskih*, kar pomeni, da na njihov nastanek razen genov in njihovih sprememb vplivajo tudi drugi dejavniki, npr. dejavniki iz okolja. Med omenjene bolezni sodijo psihosomatske motnje (npr. alkoholizem, nagnjenost k samomoru, bolezni hranjenja kot so bulimija in anoreksija, shizofrenija ipd.), bolezni osrednjega živčevja (npr. Parkinsonova bolezen, multipla skleroza), bolezni srca in ožilja ter rak, skratka bolezni, ki so osrednji problem sodobne medicine in zdravstva.

Vzorci dedovanja genskih bolezni

Dedne bolezni, torej bolezni oz. nagnjenja do bolezni, ki jih podedujemo, lahko v več skupin razdelimo tudi v pogledu načina njihovega dedovanja. *Recesivne* so tiste bolezni, pri katerih je bolnik podedoval genski različici (alela), ki sta obe poškodovani. Celice človeškega telesa, razen spolnih, namreč vsebujejo dve kopiji genoma, tj. dva niza kromosomov (s proteini obdanih molekul DNK); en niz podedujemo od matere in drugega od očeta. Spolne celice (jajčece, spermij) pa imajo le po en niz kromosomov; ko pride do oploditve se v zigoto združita oba niza, pride do delitve te izvorne in nadaljnjih celic in med razvojem zarodka do diferenciacije teh celic v različne celične vrste (in s tem v različna tkiva in organe), vendar imajo vse celice telesa isti izvorni dvojni niz kromosomov. Ker so v kromosomih geni (omejeni odseki DNK, ki nosijo zapise za določene lastnosti – proteine), imamo v celicah dvojne genske garniture (skupine alelov), ki se v podrobni sestavi lahko nekoliko razlikujejo. Če sedaj pogledamo neki določen gen (ki nosi zapis za določen protein), ima lahko sprememba v njegovi sestavi (mutacija) za posledico spremenjen protein. Tak protein je lahko manj ali celo nič aktiven, lahko je preveč aktiven, lahko da ga posledično v celici sploh ni, lahko ga je preveč ali pa se je zaradi spremenjenega izražanja gena pojavil na nepravem mestu in v nepravem času. Vse to ima lahko za posledico pojav genetske bolezni, saj je moteno delovanje celic z okvarjenim genom, vendar imamo v primeru recesivnosti na voljo še drugi genski alel, ki zagotavlja dovolj normalnega proteinskega produkta, da celica deluje. Oseba, ki ima okvarjen samo en alel, je tako zdrava, je pa prenašalka okvarjenega alela. Približno polovica njenih spolnih celic bo imelo okvarjeni alel, druga polovica pa zdravega. Če sta oba spolna partnerja prenašalca in se pri oploditvi slučajno združita jajčece in semenčica z okvarjenima genskima aleloma, bo imel otrok v svojih celicah oba alela okvarjena in posledica je pojav recesivne genetske bolezni. Ko se torej poročita glede omenjenega gena *heterozigotna* starša (en alel normalen, drugi poškodovan), torej prenašalca mutacije v kritičnem genu, je verjetnost, da se bo rodil bolan (za okvaro *homozigotni*) otrok, 25-%, da bo popolnoma zdrav oz. genetsko »normalen« (homozigot z normalnima aleloma) tudi 25-%, da bo zdrav, vendar (heterozigotni) prenašalec bolezni, pa 50-%. Primer *enogenske recesivne dedne bolezni* je že omenjena cistična fibroza, ki se v povprečni evropski ali ameriški populaciji pojavlja s pogostostjo 1 : 1500 rojstev.

Drugo skupino genetskih bolezni predstavljajo *dominantne* genetske bolezni. Pri njih je dovolj, da podedujemo en sam poškodovani genski alel, saj drugi, normalni, ne more zagotoviti dovolj normalnega proteinskega produkta, da bi ta izničil učinek poškodovanega gena, kot je npr. pomanjkanje proteina, škodljivost spremenjenega proteina in podobno. Problem, ki se pojavlja pri teh boleznih, je, da se v številnih primerih oz. vsaj

v začetku izražajo neznačilno in nastopijo šele v kasnejšem življenjskem obdobju; prizadeti starši imajo otroke, še preden so se zavedli, da so bolniki, in bolezen se tako prenaša v naslednjo generacijo. V družini, v kateri je eden od staršev bolnik, je verjetnost, da se bo rodil bolan otrok, kar 50-%. Primer *enogenske dominantne dedne bolezni* je Huntingtonova bolezen, degenerativna nevrološka bolezen, ki se v evropskih populacijah pojavlja s pogostnostjo 1 : 20.000 prebivalcev. Povzroča jo preveliko število ponavljajočih se nukleotidnih tripletov (kodonov), ki v genu za protein huntingtin kodirajo aminokislino glutamin. Domnevajo, da je huntingtin regulator izražanja nekaterih genov, pomembnih za življenje živčnih celic. Spremenjeni protein se verjetno teže razgrajuje od normalnega, zato v preveliki količini in s podaljšanim učinkom negativno deluje na izražanje nekaterih drugih proteinov, ki so pomembni za delovanje celice; posledica je propadanje nevronov, ki se odraža v izgubljanju skladnosti telesnega gibanja in v končni posledici izgubi nadzora pri gibanju, govoru, prehranjevanju ...

Tretja skupina so *spolno vezane* genetske bolezni, pri katerih gre za poškodbe genov, ki so v spolnih kromosomih, in med njimi prevladujejo tiste, ki so povezane s kromosomom X. Ker imajo ženske dva kromosoma oz. kromosomski par XX, moški pa XY, pri dekletu s samo enim poškodovanim X-alelom še ne bo prišlo do genske bolezni, saj je poškodba tega alela prikrita z dominantnim učinkom drugega alela (na drugem kromosomu) za isto lastnost. Zbolela bi šele v primeru, ko bi imela prizadeta oba alela istega gena (recesivna oblika bolezni). V nasprotju z njimi pa se bo pri fantih napaka v katerem koli genu na kromosomu X lahko izrazila v obliki bolezni. Primer *X-vezane dedne bolezni* je hemofilija A (motnja strjevanja krvi), pri kateri so v družinah s to boleznijo ženske prenašalke mutacije v genu za protein strjevanja krvi, so pa sicer zdrave. Zbolijo lahko njihovi sinovi. in sicer s 50- % verjetnostjo (v primeru da so dobili prizadeti alel njenega kromosoma X), nikakor pa ne tudi hčerke. V povprečni populaciji najdemo 1 hemofilika na približno 10.000 prebivalcev moškega spola.

V nasprotju s tem so *Y-vezane dedne bolezni* posledica mutacij genov v kromosomu Y. Bolniki so samo moški in vsi njihovi sinovi tudi zbolijo. Ker je kromosom Y zelo majhen, mutacije v njegovih genih povzročajo moško neplodnost, vendar genetski vzrok prispeva majhen delež k splošni moški neplodnosti, ki je navzoča v dobrih 4 % prebivalstva oz. skoraj 10 % prebivalcev moškega spola.

Posebna skupina so tako imenovane *mitohondrijske bolezni*, ki odstopajo od Mendlovega vzorca dedovanja, saj na potomce prehaja izključno materina mitohondrijska DNK. Pri oploditvi se namreč združita jajčece, ki ima v citoplazmi zelo veliko število mitohondrijev (od katerih ima vsak več kopij mitohondrijskega kromosoma), in semenčica, ki je tako rekoč brez citoplazme in tako tudi brez mitohondrijske DNK. To pomeni, da se mitohondrijska DNK za razliko od jedrne kromosomske DNK zelo malo spreminja iz generacije v generacijo, saj pri njej ne prihaja do prerazporeditev kromosomov. Zato je pri mnogih vrstah mogoče raziskovati "sorodstvo po materini liniji" mnoge generacije nazaj. Po drugi strani pa se moramo zavedati, da se pri delitvi mitohondrijev kopije posameznih kopij mitohondrijskega kromosoma naključno razporedijo med oba nova, hčerinska mitohondrija. Pri nadaljnjih delitvah se tako od matere podedovana mitohondrijska mutacija (navzoča v omejenem številu kopij mitohondrijskega kromosoma) lahko porazgubi in do bolezni sploh ne pride; do nje bi prišlo samo v primeru, ko število mitohondrijev, v katerih prevladujejo poškodovani kromosomi, doseže kritično raven.

Oblika neke mitohondrijske bolezni je lahko zelo različna; kot smo že omenili, je vsebnost poškodovane mitohondrijske DNK v telesu zelo raznolika, zato mutacija v nekem genu pri eni osebi lahko povzroči bolezen jeter, pri drugem pa npr. možgansko okvaro, pa tudi resnost obolenja je lahko zelo različna. Mitohondrijske bolezni še najbolj prizadenejo mišice in živčevje, saj so celice omenjenih tkiv najbolj odvisne od nemotene oskrbe z energijo; primer take živčno-mišične bolezni je mitohondrijska mišična slabost (mitohondrijska miopatija).

Pogostnost genetskih bolezni

Večina genetskih bolezni je razmeroma redkih, saj prizadenejo enega na nekaj tisoč ali celo nekaj milijonov posameznikov. Ocenjujejo, da se 2–3 % otrok rodi s prirojeno oz. genetsko pogojeno nepravilnostjo, kar pomeni, da je v velikih evropskih državah vsako leto več kot 10.000 tako prizadetih novorojenčkov. Res je, da se nekatere bolezni izrazijo šele v kasnejšem življenjskem obdobju, vendar na splošno velja, da v nekaterih populacijah kakšna genetska bolezen lahko do 25. leta starosti prizadene tudi do 5 % ljudi, če pa k temu prištejemo še vse bolezni, pri katerih gre za kakršno koli vpletenost poškodb genetskega materiala, potem je seveda število ljudi z genetskimi poškodbami mnogo večje, tudi do 60 % populacije. Za nekatere genetske bolezni pa je značilno, da se v različnih etničnih skupinah pojavljajo različno pogosto. Tako je npr. anemija srpastih celic najbolj pogosta pri ljudeh srednjefriškega porekla in cistična fibroza pri prebivalcih Severne Evrope, kjer kar 5 % populacije predstavljajo prenašalci vsaj ene kopije (alela) poškodovanega gena za protein kloridnega kanalčka epitelijskih celic in približno 1,5 % novorojencev bolezen tudi prizadene. V spodnji tabeli so prikazani podatki za nekaj najbolj pogostih enogenetskih dednih bolezni:

Bolezen	Pogostnost na 1000 rojstev	Bolezen	Pogostnost na 1000 rojstev
<i>Avtosomno dominantne</i>		X-vezane recesivne	
družinska hiperlipidemija	5,0	sindrom fragilnega kromosoma X	0,5
družinska hipeholesterolemija	2,0	Duchennova mišična distrofija	0,3
dominantna otoskleroza	1,0	X-vezana ihtioza	0,2
policistične ledvice	0,8	hemofilija A	0,1
Huntingtonova bolezen	0,5	Beckerjeva mišična distrofija	0,05
nevrofibromatoza	0,4	hemofilija B	0,03
miotonična distrofija	0,2		
<i>Avtosomno recesivne</i>			
cistična fibroza	0,4		
pomanjkanje alfa -1- antitripsina	0,2		
fenilke tonurija	0,1		
adrenalna hiperplazija	0,1		
anemija srpastih celic	0,1		
beta-talasemija	0,05		

Raziskave človeškega genoma so omogočile razvoj molekularne diagnostike

Spoznanja iz molekularne biologije, genske tehnologije in raziskav človeškega genoma so v devetdesetih letih 20. stoletja omogočile skokovit razvoj medicinske molekularne diagnostike, ki temelji na preiskavi DNK. Kot že rečeno, danes poznamo približno 4.000 patologij, ki so genetskega izvora, vendar za številne še ne poznamo tudi zanje odgovornih (tako imenovanih *bolezenskih*) genov oz. sprememb v njih, ki so vzrok za bolezen. V teh primerih prihaja v poštev *posredna diagnostika*, ki temelji na preiskavi bližnjih zaporedij DNK, ki so "polimorfna", kar pomeni, da so v njih zaznavne razlike med obema aleloma in da se posamezniki razlikujemo glede vzorca razporeditve različnih alelov. Drugi pogoj pa je, da se mora takšno polimorfno zaporedje v družini, ki jo preiskujemo, dedovati povezano s pojavnostjo bolezni, čeprav samo po sebi nima neposredne zveze z bolezenskim genom. To pomeni, da je omenjeno označevalno zaporedje v bližini kritičnega gena. Označevalno zaporedje je pri neki družini informativno samo v primeru, ko sta oba roditelja zanj heterozigotna, že rojeni bolni otrok pa homozigot; v tem primeru je mogoča tako imenovana *predrojstvena diagnostika* in seveda tudi potrditvena klinična diagnostika nedefiniranih bolezenskih stanj v družini.

V primerih, ko je bolezenski gen poznan in/ali so poznane tudi njegove spremembe, odgovorne za bolezen, pa je mogoča *neposredna diagnostika*, ki pomeni neposredno preiskavo bolnikovega bolezenskega gena.

Molekularna diagnostika, ki ji popularno rečemo kar DNK-diagnostika, je zanesljiva diagnostična metoda, v primeru neposredne diagnostike kar stoddostno zanesljiva. Omogoča zgodnje odkrivanje genskih poškodb in v najboljših primerih tudi napovedovanje njihovih posledic. To velja tako zaklinično diagnostiko, ki pride v poštev kot potrditev nejasnih in nedefiniranih kliničnih znakov, kot tudi za neonatalno in celo prenatalno (predrojstveno) diagnostiko. Čeprav za večino genetskih bolezni še ni učinkovitih metod zdravljenja, je zgodnje odkrivanje pomembno, saj pravočasno paliativno zdravljenje lahko upočasni potek bolezni ali celo odloži njen pojav in s tem močno izboljša kakovost bolnikovega življenja, s podaljšanjem življenjske dobe pa celo ponuja možnost, da bo bolnik doživel prihod učinkovitega genskega zdravljenja svoje bolezni.

Spoznanja na področju raziskav kompleksnih bolezni so prinesla tudi možnosti ugotavljanja nagnjenosti posameznikov do bolezni. To seveda odpira številna etična vprašanja, vsekakor pa v številnih primerih omogoča preventivo, ki med drugim zajema tudi spremembo načina življenja, ob morebitnem pojavu prvih znakov bolezni pa tudi pravočasno zdravniško intervencijo.

Postgenomsko obdobje je prineslo razvoj tako imenovane "funkcijske genomike" in "sistemske biologije", ki celico ne obravnavata več kot skupek posameznih priskovanih molekul oz. dogodkov, temveč kot sistem sočasnosti oz. sopoavnosti in prepletanja tisočeri molekul in dogodkov. Tehnologija mikomrež (biočipov) omogoča preiskave celotnega celičnega transkriptoma (trenutna vsebnost vseh mRNK, ki so posledica izražanja genov, v danih (pato)fizioloških razmerah), metode proteomike enako na ravni proteomov (vsebnost vseh proteinov in njihovih interakcij v celici) in enako na ravni celičnih metabolitov tudi tako imenovana metabolomika. Vse te "-omike" smiselno sliko

povezuje bioinformatika in končni namen je, da bi dobili vpogled v mehanizme zapletenih celičnih dogajanj pri kompleksnih boleznih kot tudi znanje za razvoj tako imenovanih "ciljnih zdravil" z natančno opredeljenimi prijemališči, brez nepotrebnih stranskih učinkov. Funkcijska genomika in sistemska bioogija obetata rojstvo nove, tako imenovane "sistemske molekularne diagnostike" ali celo "osebne molekularne medicine", ki bo zdravljenje prilagajala genetskim posebnostim posameznika oz. njegove bolezni.

Literatura

Brown S. M. 2003. *Essentials of Medical Genomics*. Wiley-Liss, Inc., Hoboken, New Jersey.

Cox T. M., Sinclair J. 1997. *Molecular Biology in Medicine*. Blackwell Science Ltd., Oxford.

Komel R. 2006. *Genetika – od dvojne vijačnice do kloniranja*. Rokus, Ljubljana.

Mueller R. F., Young I. D. 2001. *Emery's Elements of Medical Genetics; 11th ed.* Churchill Livingstone & Harcourt Publishers Ltd., London.