



## KOMENTARZ KLINICZNY 4.1

**Mukowiscydoza**

Mukowiscydoza jest jedną z najczęstszych chorób monogenowych w Ameryce Północnej, która dotyka 1 na 2000 do 1 na 4000 noworodków amerykańskich pochodzenia europejskiego. Jest mniej częsta w innych grupach etnicznych. Częstość wśród Afroamerykanów wynosi 1 na 15 000 urodzeń, a w populacji pochodzenia azjatyckiego jest mniejsza niż 1 na 30 000. Szacunkowo około 30 000 Amerykanów cierpi na tę chorobę.

Mukowiscydoza została po raz pierwszy zidentyfikowana jako oddzielna jednostka nozologiczna w 1938 r. i określona jako torbielowate zwłóknienie trzustki. Odnosi się to do obecności zwyrodnienia włóknistego w jednym z narządów dotkniętych przez chorobę – w trzustce. Około 85% pacjentów z mukowiscydozą wykazuje niewydolność trzustki (trzustka nie wydziela wystarczającej ilości soków trawiennych, co powoduje przewlekły zespół złego wchłaniania). Przewód pokarmowy również ulega zaburzeniom w procesie chorobowym, 15% do 20% noworodków chorych na mukowiscydozę wykazuje smólkową niedrożność jelit. Gruczoły potowe osób z mukowiscydozą są nieprawidłowe, co powoduje duże stężenie chlorków w pocie. Stało się to podstawą testu chlorkowego potu, powszechnie używanego w rozpoznawaniu choroby. Ponad 95% mężczyzn z mukowiscydozą jest bezpłodna, ze względu na brak lub niedrożność nasieniowodów.

Główną przyczyną zachorowalności na mukowiscydozę oraz główną przyczyną śmierci jest choroba płuc. Pacjenci z mukowiscydozą mają częste infekcje dolnych dróg oddechowych oraz przewlekłe infekcje płuc, które przechodzą w skrajną chorobę płuc, charakteryzującą się rozległymi uszkodzeniami tkanki płuc i włóknieniem. Uważa się, że zmiany obturacyjne oraz uszkodzenie tkanki płucnej wynikają z odwodnienia powierzchni dróg oddechowych, zmniejszonego samoczynnego oczyszczania, powodowanego przez gęstą śluzową wydzielinę. Związane jest to również z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi, takimi jak zakażenia *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Połączenie zmian obturacyjnych, zmian zapalnych oraz infekcji prowadzi do zniszczenia dróg oddechowych oraz płuc i powoduje śmierć z przyczyn płucnych u ponad 90% chorych na mukowiscydozę.

W efekcie lepszego leczenia żywieniowego, technik wspomaganie oczyszczania drzewa oskrzelowego oraz antybiotykoterapii przeżycie pacjentów z mukowiscydozą znacznie się poprawiło w ostatnich trzech dekadach. Mediana czasu przeżycia wynosi obecnie prawie 40 lat. Choroba ta ma zmienną ekspresję, niektórzy pacjenci cierpią tylko na niewielkiego stopnia niewydolność oddechową, a ich przeżycie jest prawie takie samo jak zdrowej części społeczeństwa. Inni natomiast wykazują ciężką niewydolność oddechową i umierają przed drugą dekadą życia.

Mukowiscydoza jest spowodowana mutacją w genie *CFTR*<sup>\*</sup>, który koduje białko przezbłonowe, będące kanałem chlorkowym regulowanym przez cykliczny AMP, znajdujące się w wyspecjalizowanych komórkach nabłonkowych, obecnych między innymi w jelitach i płucach. Ponadto,

białko CFTR jest zaangażowane w transport chloru i sodu przez błony komórek nabłonkowych. Udział białka CFTR w transporcie jonów pozwala na zrozumienie mnogich efektów mutacji w *locus* mukowiscydozy. Nieprawidłowy transport jonów prowadzi do nierównowagi elektrolitowej, zmniejszając uwodnienie dróg oddechowych oraz powodując powstanie gęstej, lepkiej wydzieliny. Trzustka również ulega obturacji przez gęstą wydzielinę, co prowadzi do jej włóknienia i niewydolności zewnątrzwydzielniczej. Zaburzenia transportu chloru wyjaśniają duże stężenie jonów chlorkowych w pocie – chlorki nie mogą ulec reabsorpcji ze światła gruczołu potowego.

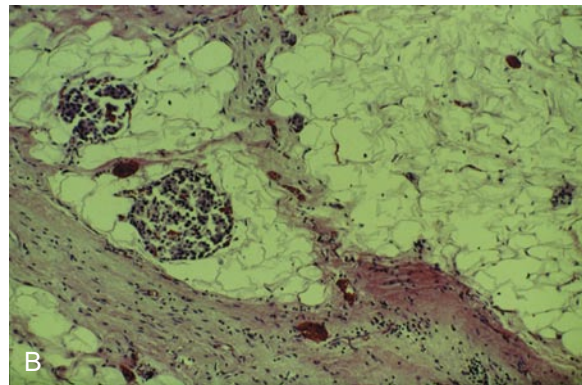
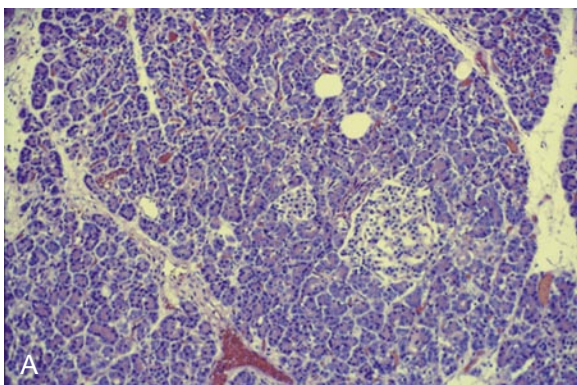
Analiza sekwencji DNA wykazała ponad 1500 różnych mutacji w genie *CFTR*. Najczęstszą z nich jest delecja trzech par zasad, powodująca utratę fenyloalaniny w pozycji 508 łańcucha polipeptydowego. Mutacja ta jest określana jako  $\Delta F508$  i stanowi prawie 70% wszystkich mutacji. Ta mutacja, wraz z kilkudziesięcioma względnie częstymi mutacjami, jest rutynowo badana w celach diagnostycznych (zob. rozdz. 13).

Identyfikacja określonych mutacji odpowiedzialnych za chorobę może pozwalać na rokowanie co do jej przebiegu. Na przykład, najcięższa klasa mutacji (do której należy  $\Delta F508$ ) powoduje całkowity brak wytwarzania białka kanału chlorkowego lub uniemożliwia jego migrację do błony komórki nabłonkowej. Pacjenci będący homozygotami pod względem tej mutacji zawsze wykazują niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki. W przeciwieństwie do pacjentów z tymi mutacjami, pacjenci, u których kanał chlorkowy jest obecny w błonie komórkowej, jednak słabo reagujący na cykliczny AMP (np. mutacja zmiany sensu R117H) i nie jest otwarty tak długo, jak powinien, wykazują łżejszy przebieg choroby i rzadko stwierdza się u nich niewydolność trzustki. Pacjenci z innymi łagodnymi mutacjami (klasą IV i V) mają mniej zaawansowaną chorobę płucną oraz dłuższe przeżycie. Niektórzy mężczyźni z łagodnymi mutacjami wykazują jedynie obustronny wrodzony brak nasieniowodów (CBAVD, *congenital bilateral absence of the vas deferens*). Korelacja genotypowo-fenotypowa nie jest jeszcze idealna, co wskazuje na obecność *loci* modyfikatorowych oraz wpływ czynników środowiskowych. Generalnie wykazano dobrą korelację między genotypem a czynnością trzustki i trochę słabszą z chorobą płucną.

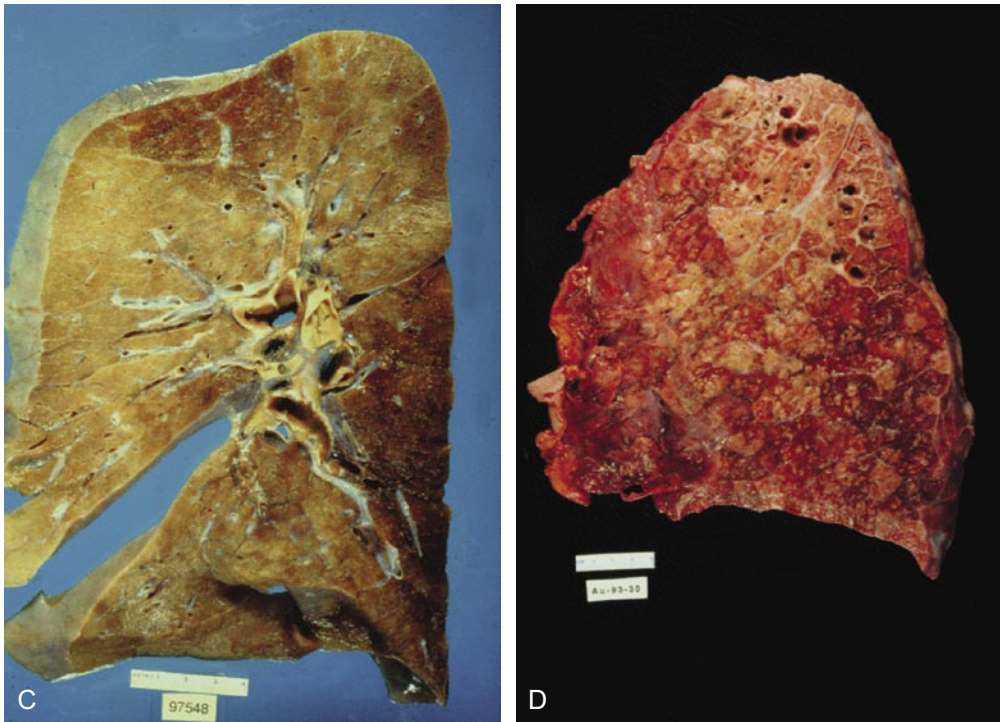
Umiejętność identyfikowania mutacji genu *CFTR* stanowiła podłoże do badań osób, które nie wykazują typowych objawów mukowiscydozy, mimo że posiadają pojedynczą mutację genu *CFTR* (heterozygoty) lub mutację w obu kopiach genu (homozygoty). Osoby takie wykazują podwyższone ryzyko wystąpienia wielu nieprawidłowości, w tym CBAVD, rozstrzeni oskrzeli oraz zapalenia trzustki.

Wraz z rozwojem zrozumienia patofizjologii mukowiscydozy, identyfikacja genu odpowiedzialnego za chorobę otworzyła możliwości jej leczenia. Przykładami takich terapii jest użycie gentamycyny, antybiotyku powodującego zaburzenie czynności rybosomów, które „przeskakują” przedwczesne kodony stop, odpowiedzialne za około 7% mutacji genu *CFTR*. Inne leki mogą zwiększać aktywność kanałów chlorkowych u pacjentów z mutacjami klasy III i IV. Możliwości wykorzystania terapii genowej są intensywnie badane (zob. rozdz. 13). Strategia ta jednak napotyka wiele trudności, ponieważ stosowane wektory wirusowe powodują często odpowiedź zapalną.

\* Symbole genów, jak *CFTR*, pisze się pismem pochylonym, zaś symbole białek – pismem prostym.

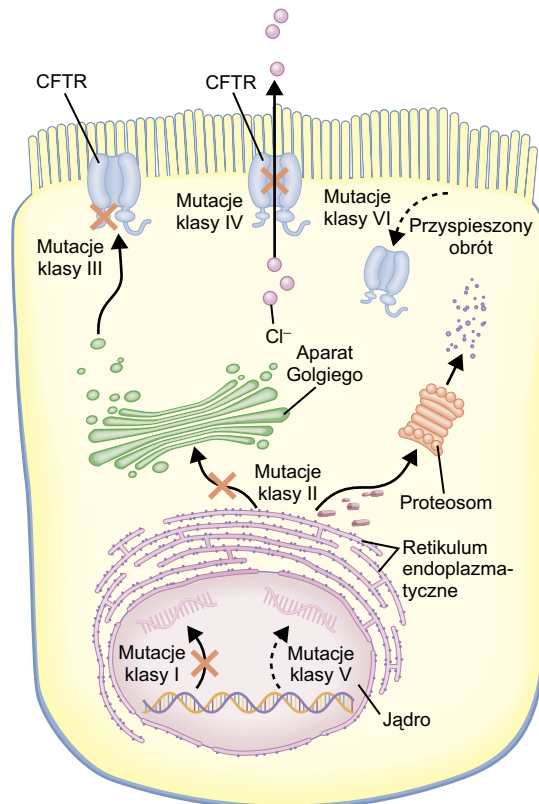


(A) Prawidłowa trzustka. (B) Trzustka pacjenta z mukowiscydozą, wykazująca zmiany zwłóknieniowe oraz stłuszczenie.



(C) Prawidłowe płuco. (D) Płuco pacjenta chorego na mukowiscydozę, wykazujące duże zniszczenie w wyniku zmian obturacyjnych i nawracających infekcji.

(Dzięki uprzejmości: Dr. Edward Klatt, Florida State University School of Medicine).



Klasy mutacji w genie *CFTR* oraz ich komórkowy efekt. Mutacje klasy I powodują brak syntezy produktu białkowego. Mutacje klasy II powodują defekt produktu białkowego, który zostaje zniszczony w proteasomie. Mutacje klasy III powodują powstanie produktu białkowego, który dostaje się na powierzchnię komórki, jednak regulacja jego działania jest nieprawidłowa. Mutacje klasy IV powodują nieprawidłowy transport jonów chloru. Mutacje klasy V są najczęściej spowodowane mutacjami promotorowymi lub miejsc splicingowych i powodują zmniejszoną ilość mRNA, jednak zachowują obecność pewnej liczby cząsteczek białka w komórce. Mutacje klasy VI powodują przyspieszony obrót kanału chlorkowego.

wana w około 1 na 10 000 urodzeń w populacji europejskiej. Obecność mutacji w *locus* kodującym enzym hydroksylazę fenyloalaninową powoduje, że homozygoty nie są zdolne do metabolizowania aminokwasu fenyloalaniny. Mimo że u dzieci z PKU nie stwierdza się nieprawidłowości przy urodzeniu, niedobór enzymatyczny powoduje narastające stężenie fenyloalaniny i jej toksycznych metabolitów. Proces ten jest wysoce szkodliwy dla ośrodkowego układu nerwowego i w konsekwencji powoduje głęboką niepełnosprawność intelektualną. Szacuje się, że dzieci z nieleczoną PKU tracą od 1 do 2 punktów IQ na każdy tydzień podczas pierwszego roku życia. Jak więc widać, genotyp PKU może powodować fenotyp ciężkiej choroby. Istnieje jednak bezpośrednia możliwość prowadzenia badań przesiewowych w kierunku PKU tuż po urodzeniu (zob. rozdz. 13), a rozwój niepełnosprawności intelektualnej może być zatrzymany przez wprowadzenie diety ubogofenyloalaninowej w pierwszym miesiącu życia dziecka. Dziecko wciąż posiada genotyp PKU, jednak modyfikacja czynników środowiskowych miała poważny wpływ na wykształcony fenotyp.

Przykład ten pokazuje, że fenotyp jest wynikiem interakcji genotypu i czynników środowiskowych. Trzeba podkreślić, że przymiotnik „środowiskowy” może również dotyczyć wpływu innych czynników genetycznych (na przykład genów w innych *loci*, których produkty wchodzą w interakcję z produktem określonego genu).

**Fenotyp jest możliwym do zaobserwowania wynikiem interakcji między genotypem i środowiskiem.**

### Podstawy konstrukcji rodowodu

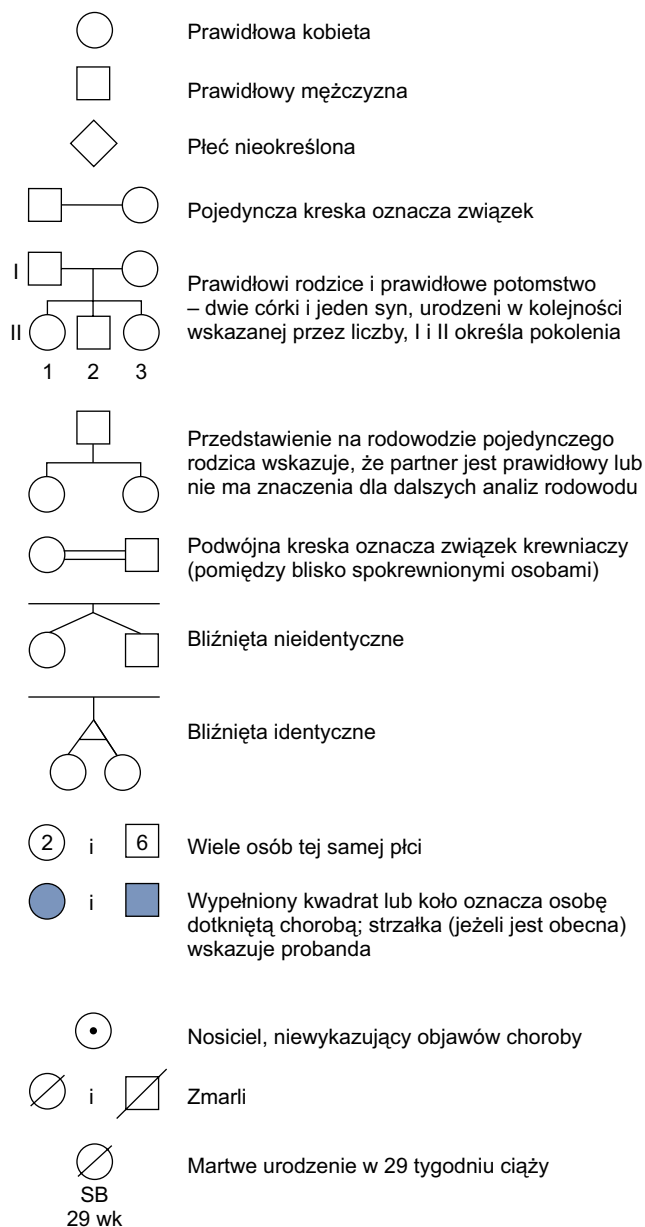
**Rodowód** jest jednym z najczęściej stosowanych narzędzi w genetyce klinicznej. Ilustruje on stosunki pokrewieństwa w rodzinie oraz pokazuje, którzy członkowie rodziny są dotknięci chorobą genetyczną. Najczęściej strzałka wskazuje **probanda**, pierwszą osobę, u której choroba została rozpoznana. Proband jest czasami określany jako *propositus* (*proposita* dla kobiet) lub angielskim terminem *index case*. Na ryc. 4.1 przedstawiono symbole stosowane przy konstrukcji rodowodów.

Gdy opisuje się pokrewieństwo w rodzinach, używa się często pojęcia stopnia spokrewnienia. Krewni pierwszego stopnia to ci członkowie rodziny, którzy połączeni są relacją rodzic-dziecko, lub będący rodzeństwem. Krewni drugiego stopnia to tacy, którzy są oddzieleni przez jeden dodatkowy poziom (na przykład dziadkowie i ich wnuki, wujek lub ciotka i ich bratankowie lub siostrzenice). Kontynuując tę zasadę, do krewnych trzeciego stopnia będzie należał kuzyn pierwszego stopnia (brat cioteczny) oraz praprawnuk itd.

### DZIEDZICZENIE AUTOSOMALNE DOMINUJĄCE

#### Cechy charakterystyczne dziedziczenia autosomalnego dominującego

Choroby autosomalne dominujące występują mniej więcej u jednej na 200 osób (zob. tab. 1.3 w rozdz. 1). Poszczególne choroby dominujące są jednak rzadkie w populacji, a najczęstsze z nich osiągają częstość 0,001. Z tego powodu związek dwóch osób dotkniętych tą samą chorobą autosomalną dominującą jest nietypowy. Najczęściej dzieci dotknięte chorobą pochodzą ze związku rodzica zdrowego i chorej heterozygoty. **Kwadrat Punnetta** na ryc. 4.2 ilustruje taką



#### RYCINA 4.1

Podstawowe symbole stosowane w rysowaniu rodowodu. Dalsze informacje – zob. Bennett et al: *J Genet Counsel* 2008; 17:424–433.

krzyżówkę. Rodzic dotknięty chorobą może przekazać potomstwu albo prawidłowy allel, albo allel uszkodzony. Każde zdarzenie ma prawdopodobieństwo 0,5. Średnio więc połowa dzieci z takich związków będzie heterozygotami i rozwinię u nich objawy choroby, a połowa będzie zdrowymi homozygotami.

Polidaktylia pozaosiowa, czyli obecność dodatkowego palca za piątym palcem (ryc. 4.3) może być dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca. Niech *A* symbolizuje allel dla polidaktylii, zaś *a* prawidłowy allel. Wyidealizowany rodowód dla tej choroby przedstawiony jest na ryc. 4.4. Rodowód ten ilustruje kilka bardzo istotnych cech dziedziczenia autosomalnego dominującego. Po pierwsze, przedstawiciele obu płci wykształcają cechę w podobnym odsetku, a zarówno kobiety, jak i mężczyźni tak samo często przekazują chorobę potomstwu. Jest tak, gdyż polidaktylia pozaosiowa jest chorobą autosomalną (w przeciwieństwie do chorób



	Rodzic zdrowy		
	a	a	
Rodzic chory	A	Aa	Aa
	a	aa	aa

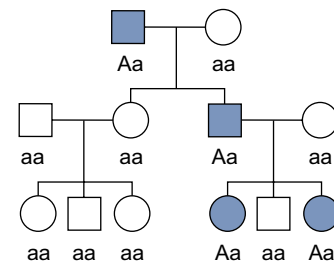
**RYCINA 4.2**

Kwadrat Punnetta ilustrujący krzyżówkę osoby zdrowej (aa) oraz heterozygotycznej pod względem allele choroby autosomalnej dominującej (Aa). Genotypy potomstwa obciążonego chorobą są zacienione.

powodowanych przez mutacje genów na chromosomie X [sprzężonych z chromosomem X lub inaczej gonosomalnych – *przyp. tłum.*], w których odsetki te kształtują się inaczej). Po drugie, nie ma przerw w rodowodzie: jeżeli jakiś członek rodziny ma polidaktylię, jedno z rodziców też musi ją mieć. Powoduje to, że model dziedziczenia ma charakter pionowy, w którym fenotyp chorobowy może być zaobserwowany w kolejnych pokoleniach. Po trzecie, istnieje dziedziczenie z ojca na syna. Mimo że istnienie dziedziczenia z ojca na syna nie jest wymagane, aby określić model dziedziczenia jako autosomalny dominujący, jego obecność w rodowodzie wyklucza wiele innych modeli (szczególnie dziedziczenie sprzężone z chromosomem X; zob. rozdz. 5). Ponadto, jak to już zostało wspomniane wcześniej, dotknięta chorobą heterozygota przekazuje cechę do około połowy ze swego potomstwa. Ze względu jednak na to, że przekazywanie genów do gamet jest jak rzut monetą i podlega probabilistycznym fluktuacjom, istnieje możliwość, że żadne dziecko osoby dotkniętej chorobą nie rozwinię danej cechy lub rozwinię ją wszystkie dzieci. Jeżeli badane są duże liczby takich krzyżówek, odsetek chorych dzieci przybliży się do 1/2.

**RYCINA 4.3**

Polidaktylia zaosiowa. Dodatkowy palec jest zlokalizowany po stronie piątego palca.

**RYCINA 4.4**

Rodowód ilustrujący wzór dziedziczenia polidaktylii pozaosiowej, cechy autosomalnej dominującej. Symbole reprezentujące osoby, które wykazują daną cechę, są zacienione.

Charakterystyczne dla dziedziczenia autosomalnego dominującego jest pionowe przekazywanie chorobowego fenotypu, brak przerw w rodowodach, w przybliżeniu równe odsetki dotkniętych chorobą kobiet i mężczyzn. Można zaobserwować dziedziczenie z ojca na syna.

**Ryzyko genetyczne**

Rodzice z rodzin, w których występują choroby genetyczne, często zadają pytanie: „Jakie jest prawdopodobieństwo, że nasze przyszłe dziecko zachoruje na daną chorobę?”. Prawdopodobieństwo, że potomstwo będzie dotknięte określoną chorobą, określa się mianem **ryzyka genetycznego**. Jeżeli jeden z rodziców dotknięty jest chorobą autosomalną dominującą (jest heterozygotą), a drugi jest prawidłowy, ryzyko genetyczne wynosi 1/2. Ważne jest, aby podkreślić, że każde urodzenie jest zdarzeniem niezależnym, jak rzut monetą. Nawet więc, jeżeli rodzice mają już chore dziecko, ryzyko genetyczne dalej pozostaje 1/2. Nawet gdyby mieli kilkoro dzieci, wszystkie chore (lub zdrowe), prawo niezależności prawdopodobieństw określa, że prawdopodobieństwo urodzenia kolejnego dziecka z chorobą wynosi 1/2. Mimo że wydaje się to oczywiste, często jest to przyczyną nieporozumień. Inne aspekty informowania rodziny o ryzyku genetycznym zostaną przedstawione w rozdz. 15.

Ryzyko genetyczne w przypadku chorób autosomalnych dominujących wynosi 50%. Ze względu na niezależność zdarzeń ryzyko to pozostaje bez zmian bez względu na to, ile chorych lub zdrowych dzieci już się urodziło.

**DZIEDZICZENIE AUTOSOMALNE RECESYWNE**

Podobnie jak choroby autosomalne dominujące, choroby autosomalne recesywne są dość rzadkie w populacji. Jak to wspomniano wcześniej, heterozygotyczni nosiciele allele dla chorób autosomalnie recesywnych występują znacznie częściej niż homozygoty. W konsekwencji, rodzice chorych dzieci są najczęściej bezobjawowymi heterozygotycznymi nosicielami. Jak pokazuje to kwadrat Punnetta na ryc. 4.5, jedna czwarta potomstwa dwóch heterozygot będzie chorymi homozygotami, połowa będzie fenotypowo zdrowymi heterozygotami, a jedna czwarta zdrowymi homozygotami (w przybliżeniu).