

Osnove medicinske genetike za studente logopedije

Pereza, Nina; Dević Pavlić, Sanja; Barišić, Anita; Mladenić, Tea; Ostojić, Saša

Authored book / Autorska knjiga

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Publication year / Godina izdavanja: **2022**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:231:657662>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-16**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka University Studies, Centers and Services - RICENT Repository](#)



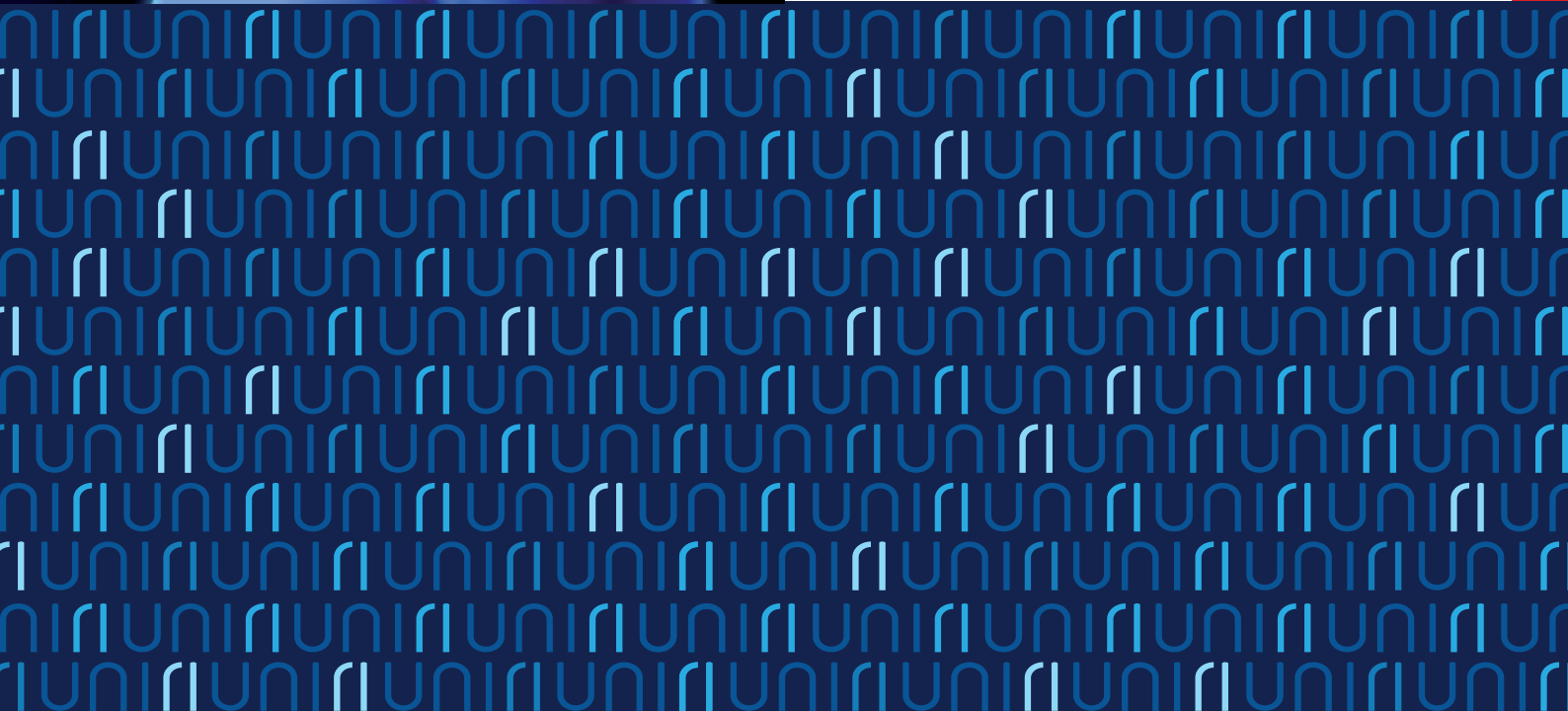


Doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.
urednica

OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE ZA STUDENTE LOGOPEDIJE

(priručnik s problemskim zadacima)

Prvo izdanje
2022.



Sveučilište u Rijeci, studij Logopedija

Doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.
Urednica

OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE ZA STUDENTE LOGOPEDIJE

(priručnik s problemskim zadatcima)

Prvo izdanje

Rijeka, 2022.



Nina Pereza – urednica

Osnove medicinske genetike za studente logopedije

(priručnik s problemskim zadacima)

Izdavač:

Sveučilište u Rijeci, studij Logopedija

Autori:

Doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.

Dr. sc. Anita Barišić, dr. med.

Tea Mladenić, mag. biotech. med.

Prof. dr. sc. Saša Ostojić, dr. med.

Recenzenti:

Prof. dr. sc. Jasenka Wagner-Kostadinović

Doc. dr. sc. Maja Kelić

Lektura:

Doc. dr. sc. Sanja Grakalić Plenković

Grafičko oblikovanje:

Tempora, Rijeka

Ilustracija na naslovnici:

https://www.freepik.com/free-vector/3d-medical-render-with-dna-strands-and-male-head_1116783.htm;

slobodna licenca

Rijeka, 2022.

Odlukom Senata Sveučilišta u Rijeci (KLASA: 007-01/22-03/02, URBROJ: 2170-57-01-22-384, od 25. listopada 2022. godine) ovo se djelo objavljuje kao izdanje Sveučilišta u Rijeci.

ISBN 978-953-7720-61-2

PREDGOVOR

Medicinska genetika je medicinska specijalizacija u kojoj se primjenjuju principi i znanja o nasljeđivanju u prepoznavanju, dijagnostici, prevenciji i liječenju bolesti te unaprjeđivanju zdravlja. Uloga medicinskog genetičara je organizacija skrbi za pacijente s genetičkim poremećajima, što uključuje prepoznavanje indikacija za genetičko testiranje, provođenje genetičkog testiranja i organizaciju cjeloživotne skrbi. S obzirom na to da je medicinska genetika izuzetno multidisciplinarna specijalizacija, medicinski genetičari koordiniraju skrb za pacijenta s drugim specijalistima, logopedima, psiholozima, udrugama pacijenata. Medicinska genetika i logopedija izrazito su isprepletene brojnim poveznicama, od činjenice da je ljudska vrsta jedinstvena po postojanju jezika, koji je barem djelomično genetički kodiran, do toga da su pacijenti s genetičkim uzrocima razvojnih govorno-jezičnih poremećaja neizbježno uključeni u zajedničku skrb obiju vrsti stručnjaka. Stoga je izuzetno važno osvjestiti ulogu logopeda u području medicinske genetike, koja uključuje, s jedne strane, povezivanje nalaza genetičkog testiranja s očekivanim kliničkim obilježjima i ispravnim pristupom pacijentu s potvrđenim genetičkim uzrokom razvojnog govorno-jezičnog poremećaja te, s druge strane, prepoznavanje pacijenata s mogućim genetičkim uzrokom razvojnog govorno-jezičnog poremećaja.

Priručnik *Osnove medicinske genetike za studente logopedije* obvezna je literatura za obvezni kolegij Osnove medicinske genetike na drugoj godini studija Logopedija. Osnovni su ciljevi priručnika i kolegija opisati i objasniti (1) osnovne pojmove iz genetike čovjeka potrebne za razumijevanje nastajanja i nasljeđivanja genetičkih poremećaja, (2) genetičke uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja te (3) osnove interpretacije nalaza genetičkog testiranja u kontekstu povezivanja s očekivanim kliničkim obilježjima i ispravnim pristupom pacijentu s razvojnim govorno-jezičnim poremećajem.

Ovaj priručnik nastao je kao odgovor na nekoliko činjeničnih stanja u području medicinske genetike u svijetu, posebice u njezinu spoju s logopedijom. Prije svega, osnovna vizija i ideja za čitav kolegij bila je da se, s ciljem stjecanja specifičnih znanja, vještina i vrijednosti/stavova, svi oblici nastave (predavanja, seminari i vježbe) provode kroz metode aktivnog učenja temeljene na problemskom i iskustvenom učenju, potičući razvijanje otvorenog, analitičkog i kritičkog razmišljanja. Ovakvim pristupom učenju i poučavanju, obrnutnim od klasičnog načina, potiče se jednostavnije i svrhovitije savladavanje i primjena osnovnih teorijskih znanja, kao i razmišljanje o pacijentu u obrascima kliničkih obilježja. Nadalje, u postojećoj literaturi trenutno nema sličnih nastavnih priručnika koji bi omogućili učenje medicinske genetike u području logopedije, pa je navedeni koncept aktivnog učenja ključan za simulaciju stvarnog oblika djelovanja u kliničkoj praksi. U priručniku se nalaze brojni zadatci za savladavanje različitih razina znanja (kognitivna domena), vještina (psihomotorna domena) i vrijednosti i stavova (afektivna domena). Zadatci omogućavaju timski ili samostalni rad, vođenu argumentiranu raspravu i istraživanje rješenja problema, što osim postavljenih ishoda učenja za kolegij omogućava razvijanje i općih kompetencija, poput znanja i vještina za praksu te osjećaj samostalnosti i uvažavanja kolega. Naposljetku, s obzirom na to da je medicinska genetika jedna od najbrže razvijajućih medicinskih specijalizacija, pa većina gradiva u udžbenicima zastarijeva već prilikom njihova izdavanja, ovaj priručnik omogućava brzu prilagodbu i nadopunjavanje najnovijim spoznajama kroz jednostavne promjene sadržaja.

Nastavnici polaznike tijekom nastave cijelo vrijeme strukturirano vode kroz priručnik na predavanjima, seminarima i vježbama. Predavanja, seminari i vježbe su u priručniku označeni različitim bojama naslova, što uvelike pridonosi brzom snalaženju i preglednosti. U prvom dijelu priručnika i nastave, gradivo je posvećeno osnovama genetike čovjeka, a drugi dio osnovama medicinske genetike, uz posebnu pažnju usmjerenu na analizu slučajeva. Primjeri genetičkih bolesti i poremećaja koji su prikazani u priručniku isključivo su oni s kojima se logopedi najčešće susreću po završenom studiju.

Naposljetku, tijekom kolegija Osnove medicinske genetike poseban je naglasak stavljen na razvijanje afektivne domene, jer je ključno da, osim navedenih specifičnih znanja i vještina, budući logopedi razviju osviještenost za multidimenzionalnost genetičkih bolesti i poremećaja, kao i važnosti djelovanja u multidisciplinarnom timu, za dobrobit pacijenata s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima.

Doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med., urednica

ISHODI UČENJA KOLEGIJA OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE

Nakon položenog ispita student će biti osposobljen za sljedeće:

A. KOGNITIVNA DOMENA – ZNANJE

1. opisati strukturu dijelova eukariotske stanice i povezati ih s odgovarajućom funkcijom
2. opisati strukturu i funkciju nukleinskih kiselina, (epi)genoma i kromosoma čovjeka
3. definirati i objasniti temeljne biološke i genetičke procese u eukariotskoj stanici
4. nabrojiti, opisati i razlikovati vrste genetičkih poremećaja kao uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
5. povezati genetičke uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja s odgovarajućom cjelokupnom kliničkom slikom pacijenta
6. nabrojiti i razlikovati metode genetičkog testiranja
7. osnovno procijeniti rizik ponovnog javljanja genetičkih poremećaja
8. koristiti standardiziranu terminologiju prilikom opisivanja dismorfnih obilježja.

B. PSIHOMOTORIČKA DOMENA – VJEŠTINE

1. prepoznati pacijente s (mogućim) genetičkim uzrokom razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
2. osnovno interpretirati i povezati nalaz genetičkog testiranja s očekivanim kliničkim obilježjima i ispravnim pristupom pacijentu s razvojnim govorno-jezičnim poremećajem
3. nacrtati i osnovno interpretirati rodoslovno stablo
4. razlikovati razine znanstvenih dokaza u biomedicini i zdravstvu za primjenu spoznaja u vlastitoj praksi
5. primijeniti osnovne komunikacijske vještine u prenošenju genetičke informacije
6. pretraživati dijagnostičke i edukativne baze podataka genetičkih bolesti i poremećaja (OMIM, GeneReviews, Orphanet, Face2Gene).

C. AFEKTIVNA DOMENA – VRIJEDNOSTI I STAVOVI

1. prosuditi i identificirati važnost postavljanja genetičke dijagnoze
2. usvojiti posebnosti pristupa pacijentu s genetičkim poremećajem u odnosu na ostale uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
3. uvažavati emotivne, psihičke i socijalne posljedice nalaza genetičkog testiranja na čitavu obitelj pacijenta
4. prepoznati potrebu za cjeloživotnom edukacijom iz medicinske genetike.

SADRŽAJ KOLEGIJA OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE

S ciljem svrhovitog i smislenog ostvarivanja ishoda učenja, nastava je organizirana u dvije velike tematske cjeline:

OSNOVE GENETIKE ČOVJEKA	
<i>P1</i>	Važnost medicinske genetike u logopediji. Izvedbeni nastavni plan i program
<i>S1</i>	Hijerarhijska organizacija višestaničnog organizma čovjeka. Struktura i funkcija dijelova eukariotske stanice
<i>P2</i>	Struktura i funkcija nukleinskih kiselina
<i>P3</i>	Organizacija genoma čovjeka
<i>S2</i>	Od DNA do kromosoma: struktura i klasifikacija kromosoma čovjeka
<i>S3</i>	Vrste staničnih dioba i nasljeđivanje genetičkog materijala
<i>P4</i>	Protok genetičke informacije u stanici: replikacija DNA, transkripcija, translacija
<i>S4</i>	Protok genetičke informacije u stanici: replikacija DNA, transkripcija, translacija
<i>P5</i>	Osnove epigenetike
<i>V1</i>	Integracija gradiva iz osnova genetike čovjeka
OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE U LOGOPEDIJI	
Spektar kliničkih obilježja pacijenata s genetičkim bolestima u logopediji	
<i>P6</i>	Pristup pacijentu s genetičkim poremećajem: organizacija skrbi u medicinskoj genetici
<i>V2</i>	Vrste genetičkih poremećaja. Razlikovanje genetičkih i negenetičkih uzroka razvojnih govorno-jezičnih poremećaja.
<i>V3</i>	Izrada i interpretacija rodoslovnog stabla
<i>S5</i>	Prenatalni i postnatalni razvoj čovjeka: klasifikacija razvojnih anomalija
<i>S6</i>	Osnove kliničke dismorfologije
Genetički poremećaji na razini gena	
<i>P7</i>	Uzroci genskih bolesti
<i>V4</i>	Vrste genskih bolesti
<i>S7</i>	Genske bolesti povezane s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima I
<i>S7</i>	Genske bolesti povezane s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima II
<i>P8</i>	Metode genetičkog testiranja genskih poremećaja
<i>V5</i>	Osnove interpretacije nalaza genetičkog testiranja genskih poremećaja (problem obrade pacijenta)
<i>S8</i>	Znanstvena istraživanja genske podložnosti za razvojne govorno-jezične poremećaje. Medicina temeljena na dokazima
Genetički poremećaji na razini kromosoma	
<i>P9</i>	Uzroci i vrste kromosomskih poremećaja
<i>S9</i>	Kromosomski poremećaji povezani s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima
<i>P10</i>	Metode genetičkog testiranja kromosomskih poremećaja
<i>V6</i>	Osnove interpretacije nalaza genetičkog testiranja kromosomskih poremećaja (problem obrade pacijenta)
Genetički poremećaji na razini epigenoma	
<i>S10</i>	Epigenetički uzroci razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
Integracija gradiva iz osnova medicinske genetike u logopediji	
<i>V7</i>	Integracija gradiva iz osnova medicinske genetike u logopediji: (Epi)genetički uzroci razvojnih govorno-jezičnih poremećaja, razvojnog i intelektualnog zaostajanja i poremećaja autističnog spektra
<i>V8</i>	Pretraživanje genetičkih internetskih baza podataka
Osnove komunikacijskih vještina u medicinskoj genetici	
<i>P11</i>	Genetičko savjetovanje
<i>V9</i>	Osnove komunikacijskih vještina u medicinskoj genetici za logopede

POVEZNICE NA INTERNETSKIE BAZE PODATAKA

OMIM – <https://omim.org/>

GeneReviews – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

Orphanet – <https://www.orpha.net/>

Human Phenotype Ontology – <https://hpo.jax.org/>

Face2Gene – <https://www.face2gene.com/>

PharmGKB – <https://www.pharmgkb.org/>

POKRATE

aCGH (engl. *array comparative genomic hybridization*) – komparativna genomska hibridizacija na mikročipu

DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleinska kiselina

EKG (engl. *electrocardiogram*) – elektrokardiogram

MLPA (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) – metoda istovremenog umnažanja vezanih proba

NGS (engl. *next-generation sequencing*) – sekvenciranje sljedeće generacije

PCR (engl. *polymerase chain reaction*) – lančana reakcija polimerazom

RFLP (engl. *restriction fragment-length polymorphism*) – polimorfizam dužine restrikcijskog fragmenta

RNA (engl. *ribonucleic acid*) – ribonukleinska kiselina

Geni:

CDH23 (engl. *Cadherin Related 23*)

DMD (engl. *Dystrophin*)

DMPK (engl. *Myotonic dystrophy protein kinase*)

FMR1 (engl. *Fragile X Mental Retardation 1*)

FOXP2 (engl. *Forkhead box protein P2*)

GJB2 (engl. *Gap junction beta-2*)

GNPTAB (engl. *N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase*)

GNPTG (engl. *N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase, gamma subunit*)

MeCP2 (engl. *methyl CpG binding protein 2*)

NAGPA (engl. *N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase*)

SMN1 (engl. *Survival of motor neuron 1*)

SMN2 (engl. *Survival of motor neuron 2*)

UBE3A (engl. *Ubiquitin-protein ligase E3A*)

SADRŽAJ

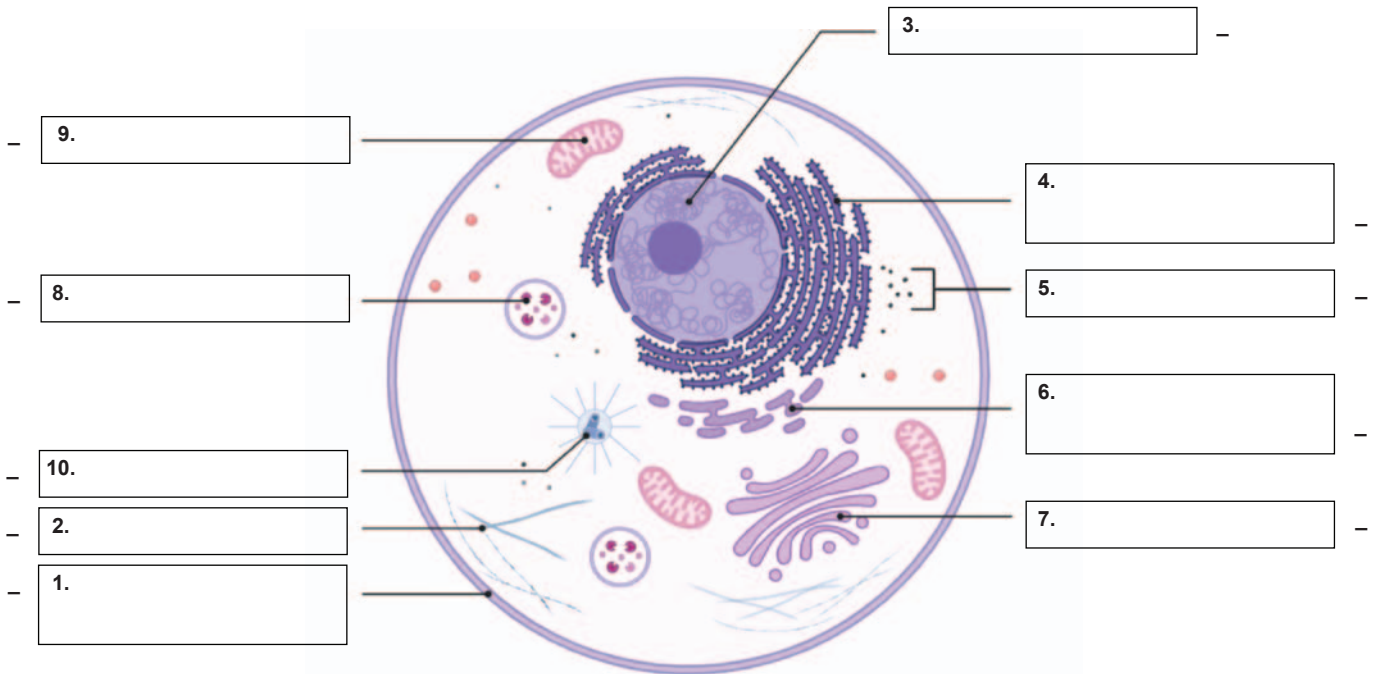
	Stranica
OSNOVE GENETIKE ČOVJEKA	9
<i>S1 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Hijerarhijska organizacija višestaničnog organizma čovjeka. Struktura i funkcija dijelova eukariotske stanice	9
<i>P2 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Struktura i funkcija nukleinskih kiselina	13
<i>P3 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Organizacija genoma čovjeka	14
<i>S2 – Tea Mladenić, mag. biotech. med. / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Od DNA do kromosoma: struktura i klasifikacija kromosoma čovjeka	16
<i>S3 – Tea Mladenić, mag. biotech. med. / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Vrste staničnih dioba i nasljeđivanje genetičkog materijala	20
<i>P4 – prof. dr. sc. Saša Ostojić</i> Protok genetičke informacije u stanici: replikacija DNA, transkripcija, translacija	24
<i>S4 – doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Protok genetičke informacije u stanici: replikacija DNA, transkripcija, translacija	25
<i>V1 – doc. dr. sc. Nina Pereza / doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić</i> Integracija gradiva iz osnova genetike čovjeka	29
OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE U LOGOPEDIJI	37
<i>V2 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Vrste genetičkih poremećaja. Razlikovanje genetičkih i negenetičkih uzroka razvojnih govorno-jezičnih poremećaja	37
<i>V3 – doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Izrada i interpretacija rodoslovnog stabla	44
<i>S5 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Prenatalni i postnatalni razvoj čovjeka: klasifikacija razvojnih anomalija	48
<i>P7 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Uzroci genskih bolesti	50
<i>V4 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Vrste genskih bolesti	52
<i>S7 – dr. sc. Anita Barišić / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Genske bolesti povezane s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima I	62
<i>S7 – dr. sc. Anita Barišić / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Genske bolesti povezane s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima II	66
<i>V5 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Osnove interpretacije nalaza genetičkog testiranja genskih poremećaja (problem obrade pacijenta)	70
<i>S8 – doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić / Tea Mladenić, mag. biotech. med.</i> Znanstvena istraživanja genske podložnosti za razvojne govorno-jezične poremećaje. Medicina temeljena na dokazima.	81
<i>P9 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Uzroci i vrste kromosomskih poremećaja	83
<i>S9 – dr. sc. Anita Barišić / doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Kromosomski poremećaji povezani s razvojnim govorno-jezičnim poremećajima	84
<i>V6 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Osnove interpretacije nalaza genetičkog testiranja kromosomskih poremećaja (problem obrade pacijenta)	88
<i>S10 – doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić / dr. sc. Anita Barišić</i> Epigenetički uzroci razvojnih govorno-jezičnih poremećaja	98
<i>V7 – doc. dr. sc. Nina Pereza / doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić</i> Integracija gradiva iz osnova medicinske genetike u logopediji: (Epi)genetički uzroci razvojnih govorno-jezičnih poremećaja, razvojnog i intelektualnog zaostajanja i poremećaja autističnog spektra	102
<i>V8 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Pretraživanje genetičkih internetskih baza podataka	110
<i>V9 – doc. dr. sc. Nina Pereza</i> Osnove komunikacijskih vještina u medicinskoj genetici za logopede	113
Popis literature	115

OSNOVE GENETIKE ČOVJEKA

SEMINAR 1 – STRUKTURA I FUNKCIJA DIJELOVA EUKARIOTSKE STANICE

Doc. dr. sc. Nina Pereza

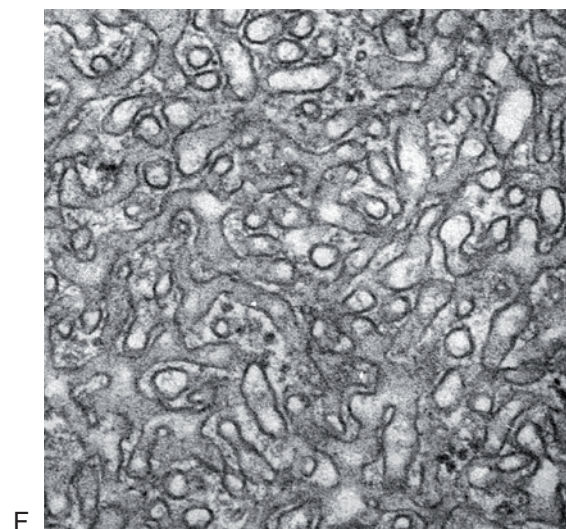
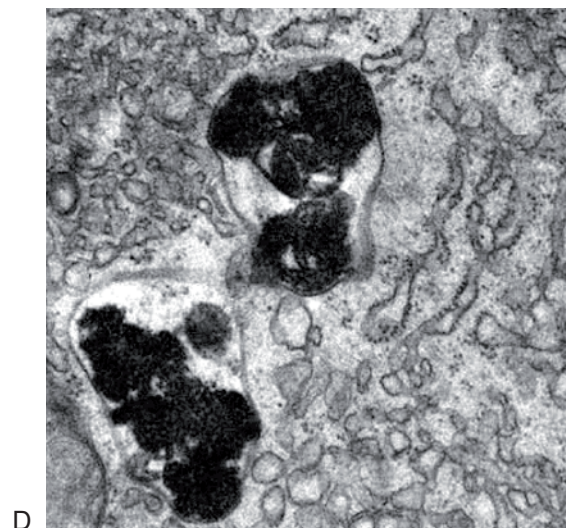
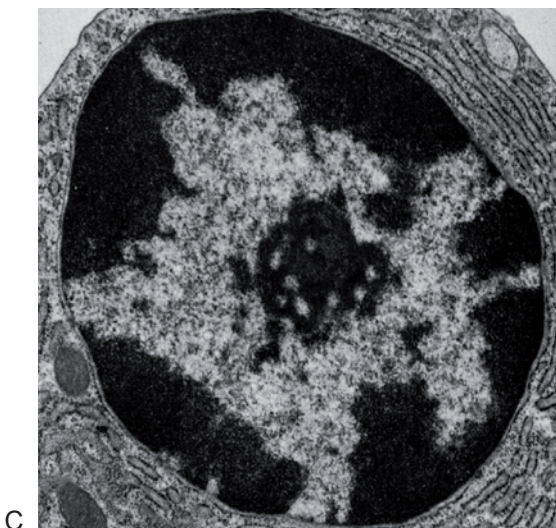
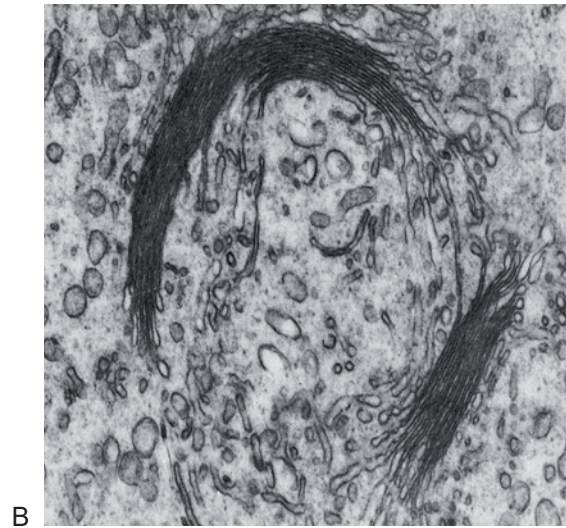
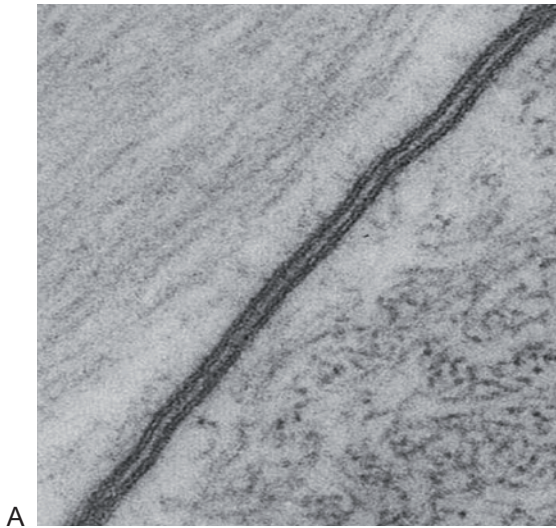
1. A) Pored brojeva na slici 1 upišite nazive dijelova eukariotske životinjske stanice (stanica čovjeka).

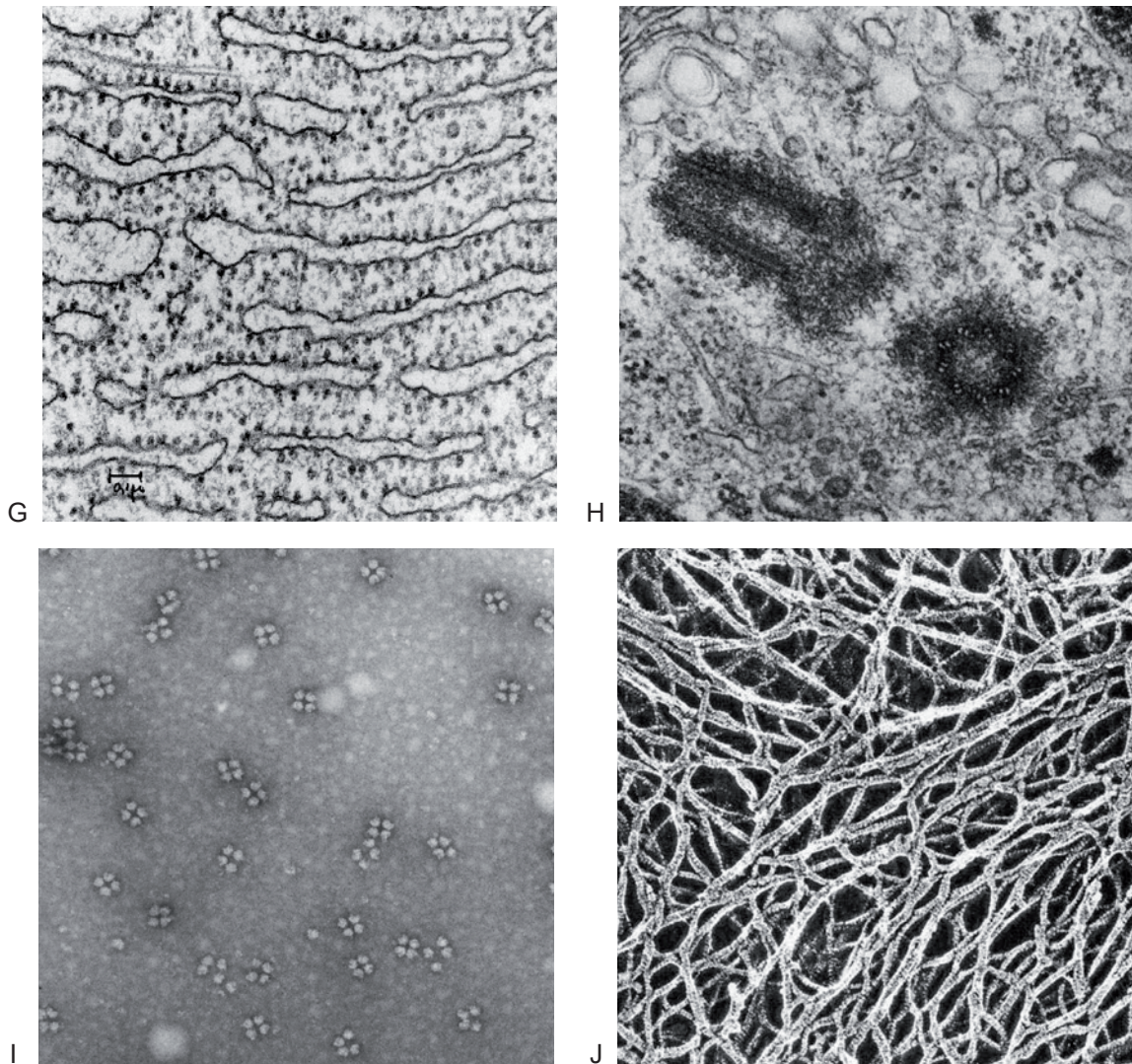


Slika 1. Dijelovi eukariotske životinjske stanice (stanica čovjeka)

(Licencija: Created with BioRender.com)

B) Povežite dijelove eukariotske stanice prikazane na slici 1 s odgovarajućom slikom s elektronskog mikroskopa (slika 2A-J) tako da na prazne crte pored brojeva na slici 1 dopišete odgovarajuće slovo.





Slika 2. Dijelovi eukariotske stanice pod elektronskim mikroskopom

Licencije:

A – Don W. Fawcett (2011) CIL:10888, Annelida, glial cell (sensu Nematoda and Protostomia). CIL. Dataset.

<https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10888> (Licencija: CC-BY-NC-ND)

B – Don W. Fawcett (2011) CIL:11358, Ovis aries, Cavia porcellus, spermatid, spermatocyte. CIL. Dataset.

<https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL11358> (Licencija: CC-BY-NC-ND)

C – Don W. Fawcett (2011) CIL:10773, Cavia porcellus, plasma cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10773>

(Licencija: CC-BY-NC-ND)

D – Don W. Fawcett (2011) CIL:10840, Phodopus, hepatocyte. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10840>

(Licencija: CC-BY-NC-ND)

E – Don W. Fawcett (2011) CIL:11401, Mus musculus, Myotis lucifugus, epithelial cell, skeletal muscle cell. CIL. Dataset.

<https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL11401> (Licencija: CC-BY-NC-ND)

F – Daniel Friend (2011) CIL:10804, endocrine cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL10804> (Licencija: CC-BY-NC-ND)

G – George E. Palade (2012) CIL:37237, Cavia porcellus, pancreatic cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL37237>

(Licencija: CC-BY-NC-ND)

H – Don W. Fawcett, Guy de The (2011) CIL:11564, Cavia porcellus, ascites tumor cell, ascites tumor cell. CIL. Dataset.

<https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL11564> (Licencija: CC-BY-NC-ND)

I – George E. Palade (2012) CIL:41043, Mus musculus, early embryonic cell. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL41043>

(Licencija: CC-BY-NC-ND)

J – Don W. Fawcett, John Heuser (2011) CIL:36073, Mus musculus, fibroblast. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL36073>

(Licencija: CC-BY-NC-ND)

2. Povežite dijelove životinjske eukariotske stanice s odgovarajućom funkcijom u tablici 1 tako da pored dijela stanice napišete redni broj funkcije.

Tablica 1. Povezivanje dijelova eukariotske stanice s odgovarajućom funkcijom

Dio eukariotske stanice	Redni broj funkcije
Stanična membrana	
Citoskelet	
Jezgra	
Ribosomi	
Hrapavi endoplazmatski retikulum	
Glatki endoplazmatski retikulum	
Golgijev aparat	
Lizosomi	
Mitochondrij	
Centrosom	

Funkcija	
(1) • translacija (sinteza proteina)	(6) • sinteza lipida
(2) • razgradnja različitih makromolekula	(7) • stvaranje metaboličke energije
(3) • razvrstavanje sintetiziranih proteina • sinteza i razvrstavanje lipida	(8) • spremište DNA u obliku kromatina • mjesto replikacije, transkripcije, dorade mRNA
(4) • određivanje oblika i staničnih granica • signalizacija između stanica • izmjena tvari • zaštita	(9) • strukturna okosnica stanice • određivanje oblika i pokretanje stanice • određivanje položaja i pokretanje organela
(5) • stvaranje diobenog vretena	(10) • dorada i smatanje proteina tijekom i nakon translacije

Ishodi učenja:

- navesti osnovne razlike između prokariotske i eukariotske stanice
- navesti osnovne razlike između svjetlosne i elektronske mikroskopije
- objasniti i razlikovati stupnjeve hijerarhijske organizacije višestaničnog organizma čovjeka
- objasniti i razlikovati strukturu dijelova eukariotske stanice i povezati ih s odgovarajućom funkcijom

PREDAVANJE 2 – STRUKTURA I FUNKCIJA NUKLEINSKIH KISELINA

Doc. dr. sc. Nina Pereza

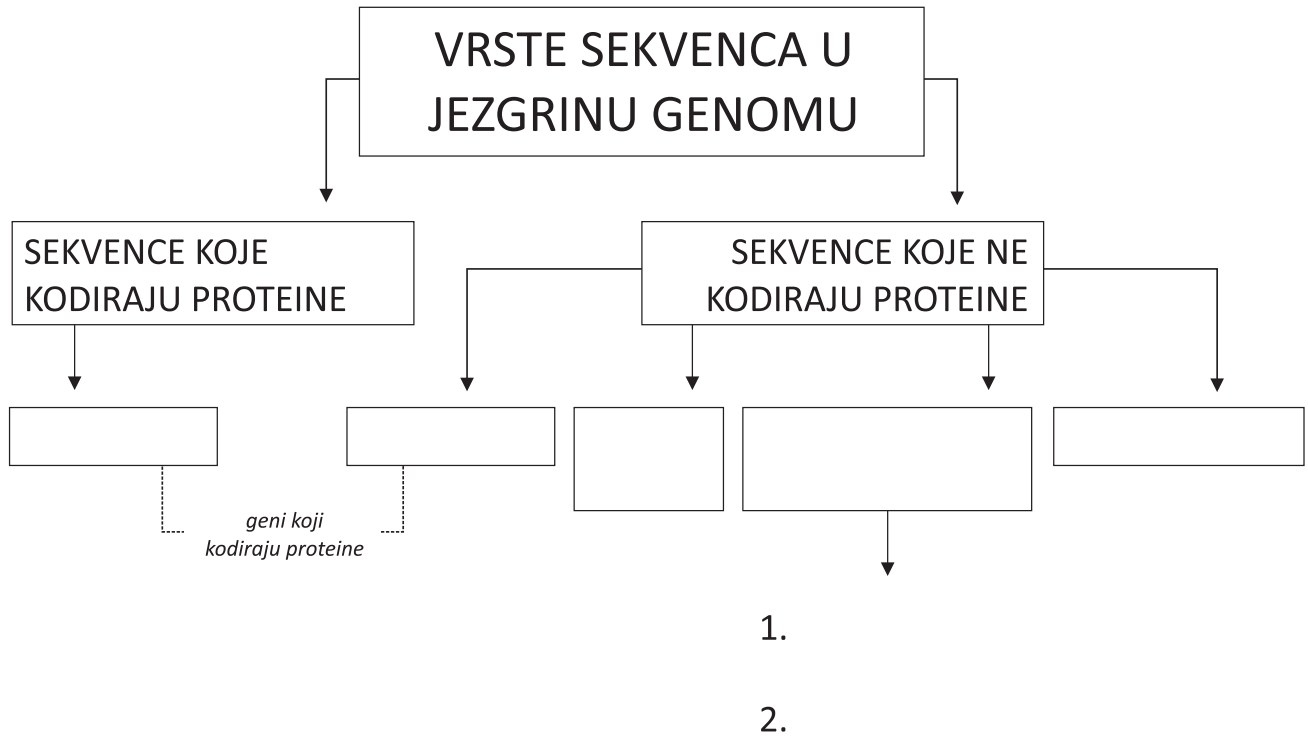
1. Pročitajte sljedeće tvrdnje o ulogama nukleinskih kiselina i zaključite jesu li netočne ili točne.

1. Genetička informacija zapisana je u istom kemijskom kodu u svih živih bića: DNA molekuli	N	T
2. Osnovna pravila organizacije i čitanja uputa za život zapisanih u genetičkoj informaciji ista su u svih vrsta	N	T
3. Različite vrste i pojedinci unutar iste vrste razlikuju se po količini, redoslijedu i kemijskim modifikacijama nukleotida u DNA molekuli	N	T
4. Različite stanice udvostručuju genetičku informaciju na različit način	N	T
5. Sve stanice prepisuju dijelove genetičke informacije na isti način u istog posrednika: RNA molekulu	N	T
6. RNA molekula može u određenim stanicama biti molekula koja pohranjuje genetičku informaciju	N	T
7. RNA molekule i proteini su molekule koje izvršavaju upute zapisane u genetičkoj informaciji	N	T
8. Svaki protein i svaka RNA molekula kodirani su zasebnim genima	N	T
9. Genom je skup svih gena jednog organizma	N	T

Ishodi učenja:

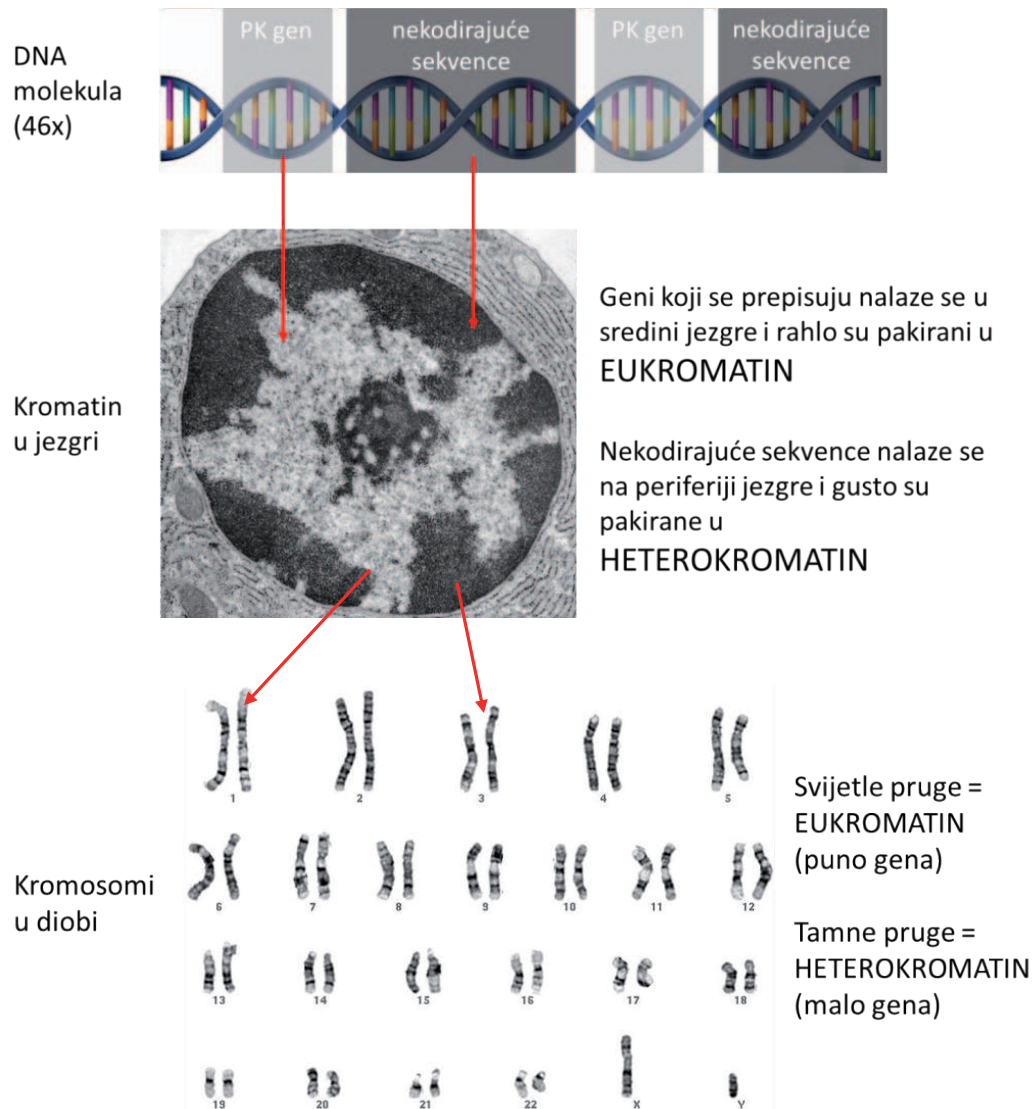
- objasniti i argumentirati strukturu i funkciju DNA i RNA molekula
- definirati i razlikovati DNA sekvence koje kodiraju od sekvenci koje ne kodiraju proteine
- navesti osobitosti nDNA i mtDNA
- razlikovati vrste i funkcije kodirajućih i nekodirajućih RNA molekula
- objasniti i razlikovati strukturu dijelova eukariotske stanice i povezati ih s odgovarajućom funkcijom

1. Ispunite sliku 3 tako da upišete vrste sekvenca u genomu čovjeka prema odgovarajućoj podjeli.



Slika 3. Vrste sekvenca u genomu jezgre čovjeka

2. Usmeno prokomentirajte sliku 4 o prostornoj organizaciji jezgrina genoma čovjeka u različitim fazama staničnog ciklusa.



Slika 4. Prostorna organizacija jezgrina genoma čovjeka u različitim fazama staničnog ciklusa

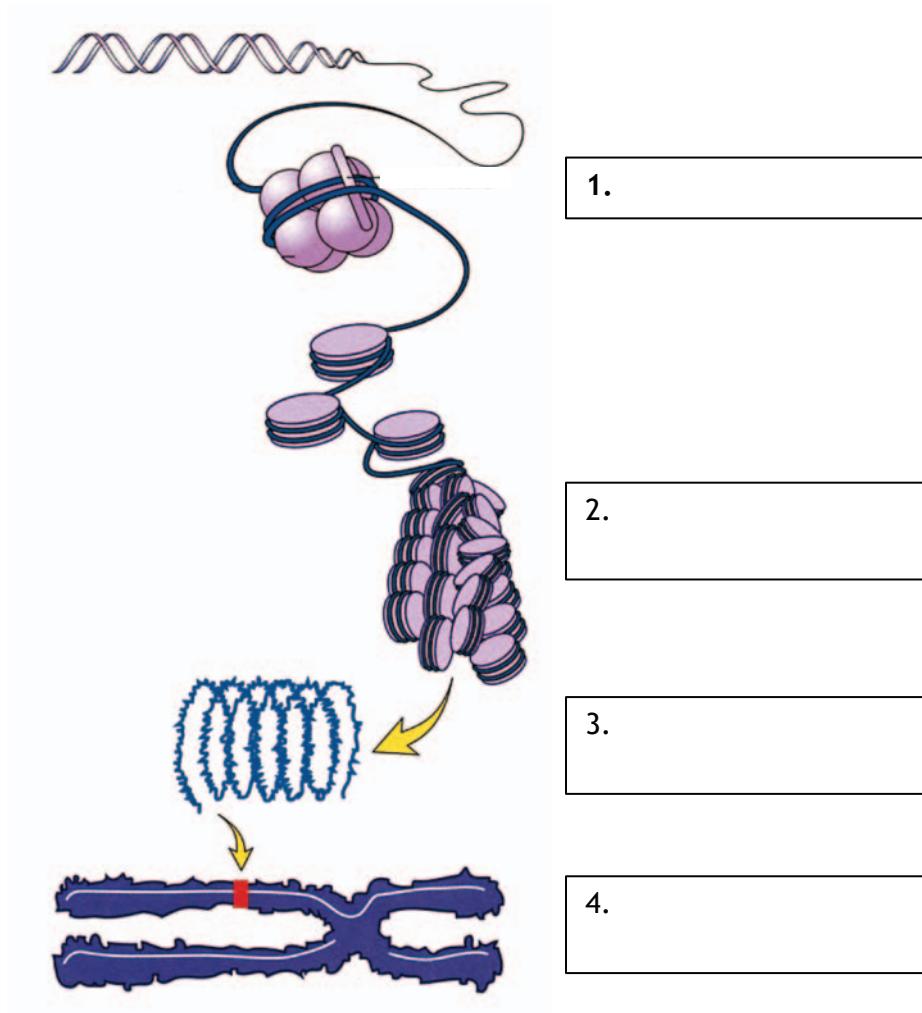
Ishodi učenja:

- definirati i objasniti pojmove genom, referentni genom, C-vrijednost i paradoks C-vrijednosti
- klasificirati, objasniti i razlikovati vrste sekvenca u genomu jezgre čovjeka
- opisati građu protein-kodirajućeg gena
- povezati građu s prostornom organizacijom genoma u različitim fazama staničnog ciklusa
- klasificirati varijante genoma čovjeka.

SEMINAR 2 – OD DNA DO KROMOSOMA: STRUKTURA I KLASIFIKACIJA KROMOSOMA ČOVJEKA

Tea Mladenčić, mag. biotech. med. / Doc. dr. sc. Nina Pereza

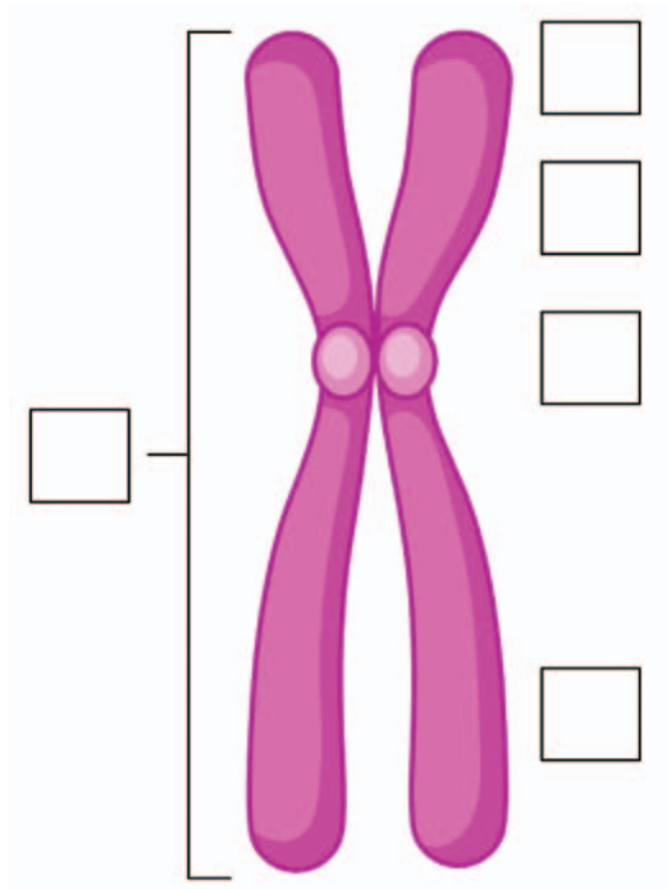
1. Pored brojeva na slici 5 upišite nazive stupnjeva sabijanja DNA molekule u kromosome.



Slika 5. Pakiranje DNA u kromosoma

(Modificirano prema: Paramewaran N. Understanding the mechanisms of histone modifications in vivo. 2016.
https://www.researchgate.net/publication/330838554_Understanding_the_mechanisms_of_histone_modifications_in_vivo)

2. A) Na sliku 6 upišite odgovarajuće brojeve iz tablice 1 koja označavaju dijelove kromosoma.
 B) U tablici 1 povežite dijelove kromosoma s odgovarajućim definicijama tako da slovo upišete pored pripadajućeg dijela kromosoma.

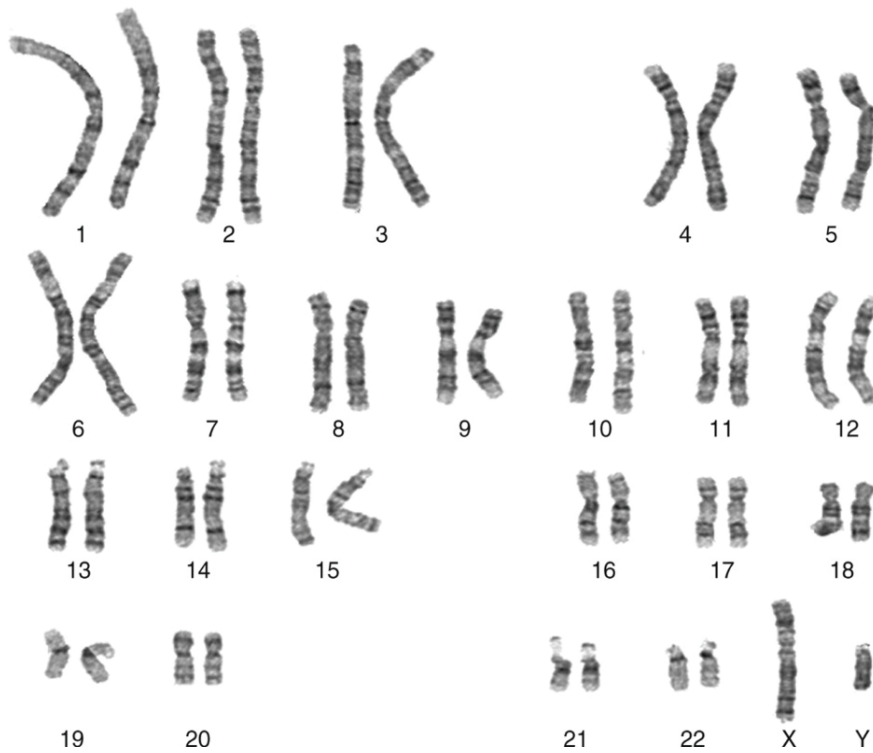


Slika 6. Morfološka građa kromosoma
 (Licencija: Created with BioRender.com)

Tablica 1. Nazivi i definicije dijelova kromosoma

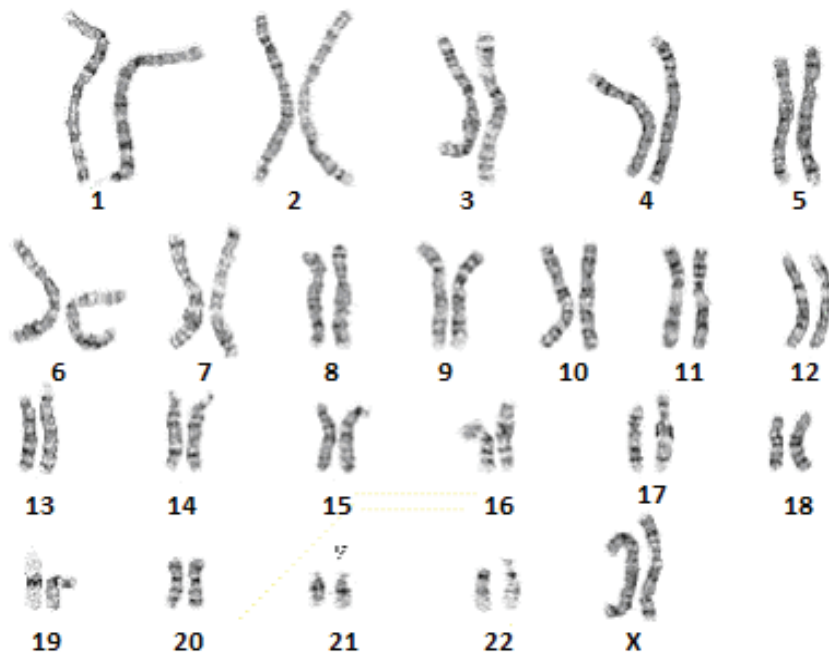
1. telomere _____	a. primarno suženje koje kromosom dijeli na p i q krak
2. p krak _____	b. sadrži jedan lanac DNA
3. kromatida _____	c. dugi krak kromosoma
4. centromera _____	d. kratki krak kromosoma
5. q krak _____	e. ponavljajući sljedovi na krajevima kromosoma

3. Napišite odgovarajući kariotip uz sliku 7 i 8.



Slika 7. Kariogram 1

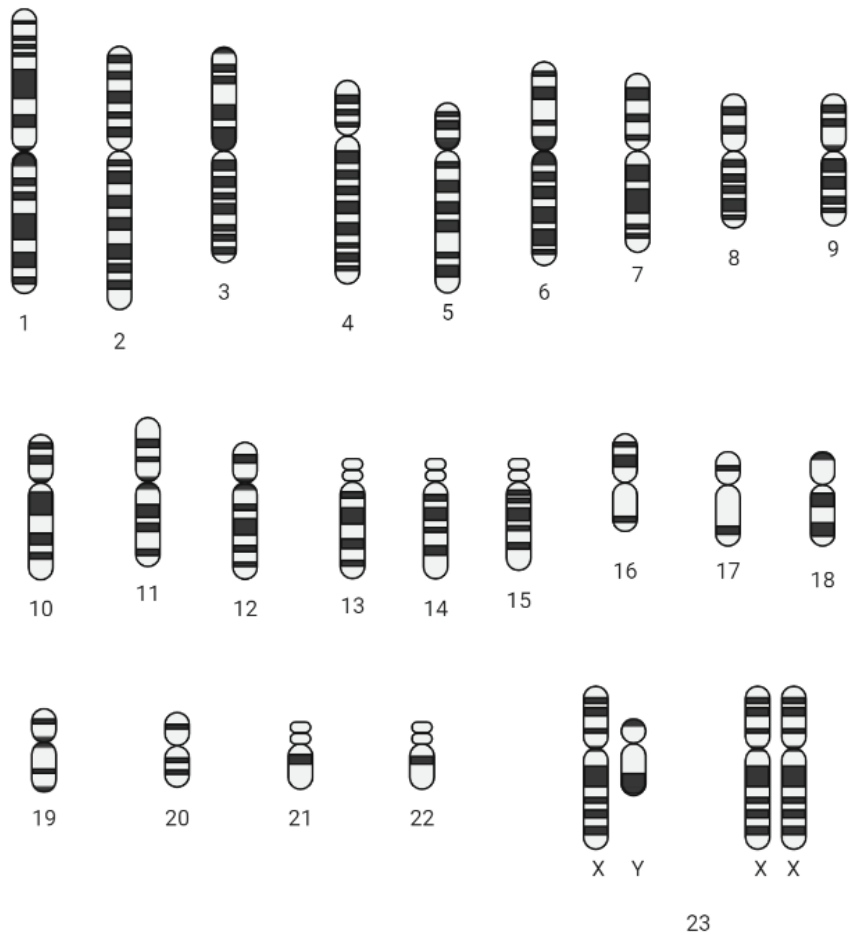
(Licencija: Created with BioRender.com)



Slika 8. Kariogram 2

(Licencija: Created with BioRender.com)

4. Podijelite kromosome na slici 9 prema odgovarajućoj vrsti s obzirom na položaj centromere.



Slika 9. Kromosomi čovjeka
(Licencija: Created with BioRender.com)

Metacentrični: _____

Submetacentrični: _____

Akrocentrični: _____

Ishodi učenja:

- opisati građu kromatina
- nabrojiti stupnjeve sabijanja molekula DNA u kromosome
- objasniti izgled interfazne jezgre
- opisati strukturu i morfološku građu kromosoma čovjeka
- razlikovati vrste kromosoma čovjeka
- definirati klasičnu kariotipizaciju

SEMINAR 3 – VRSTE STANIČNIH DIOBA I NASLJEĐIVANJE GENETIČKOG MATERIJALA

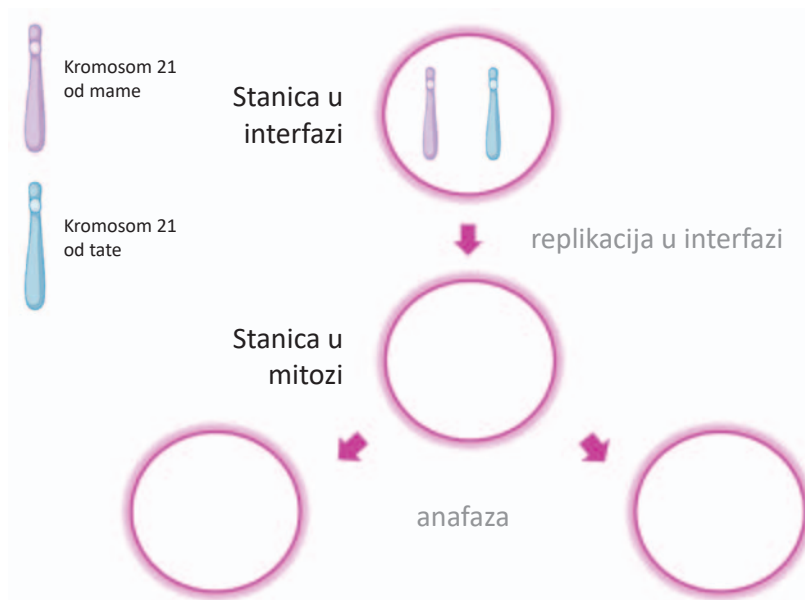
Tea Mladenčić, mag. biotech. med. / Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. U tablici 2 povežite interfazu i faze mitoze s odgovarajućim događajima tako da broj događaja upišete pored pripadajuće faze.

Tablica 2. Događaji u interfazi i fazama mitoze

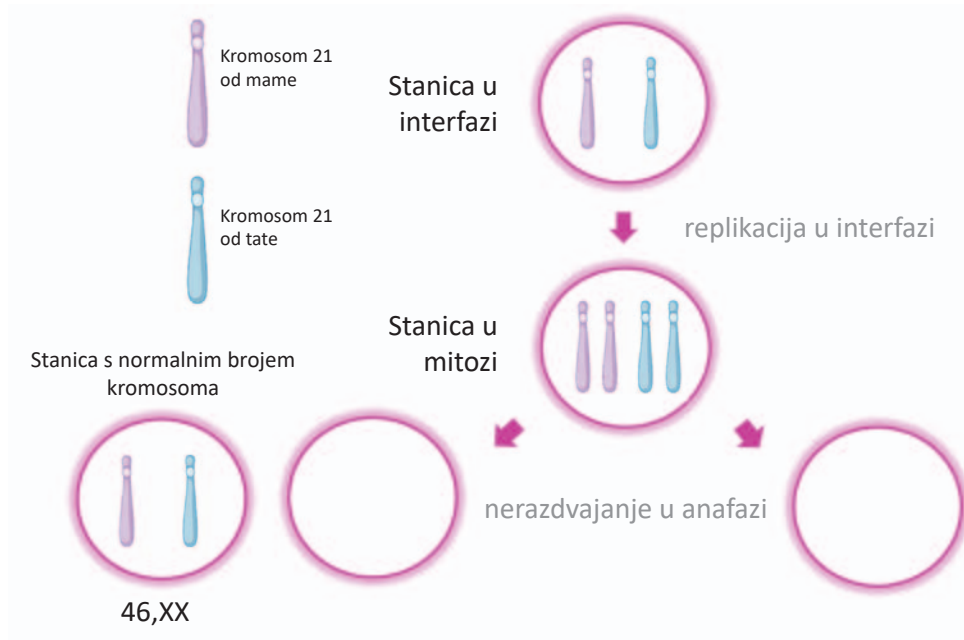
Faza	Događaj
Interfaza _____	(1) • najveći stupanj kondenzacije kromatina
Profaza _____	(2) • razdvajanje sestrinskih kromatida na suprotne polove
Metafaza _____	(3) • replikacija DNA i udvostručenje centrosoma
Anafaza _____	(4) • početak strukturiranja novih stanica • dekonenzacija kromosoma
Telofaza _____	(5) • nestajanje jezgrine membrane i jezgrice • početak oblikovanja diobenog vretena

2. Na slici 10, u stanici u interfazi je prikazan homologni par kromosoma 21. Nadopunite crtež odgovarajućim rješenjima za normalno razdvajanje tog homolognog para u mitozu. Kromosom od mame osjenčajte, a od tate ostavite prazan. Napišite kariotip ispod svake stanice kćeri.



Slika 10. Normalno razdvajanje homolognog para kromosoma 21 u mitozu
(Licencija: Created with BioRender.com)

3. Iz oplodene jajne stanice (zigote) nastaju mitozom sve tjelesne stanice organizma. Ako se u jednoj od postzigotnih dioba stanica dogodi nerazdvajanje kromosoma, nastaje mozaični kariotip. Na slici 11, u interfazi i mitozu je prikazan homologni par kromosoma 21. Nadopunite crtež odgovarajućim rješenjima za nerazdvajanje sestričkih kromatida jednog kromosoma unutar homolognog para 21 u postzigotnoj mitozu. Napišite kariotip ispod svake stanice kćeri.



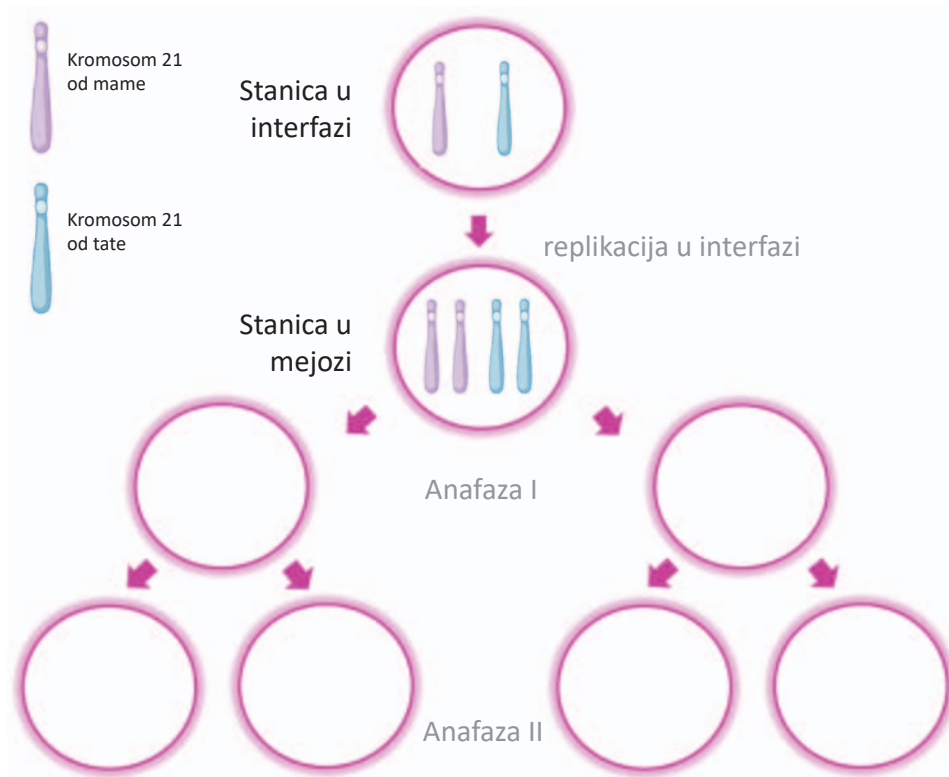
Slika 11. Nerazdvajanje homolognog para kromosoma 21 u mitozu
(Licencija: Created with BioRender.com)

4. Ispunite tablicu 3 s odgovarajućim razlikama između mitoze i mejoze.

Tablica 3. Razlike između mitoze i mejoze

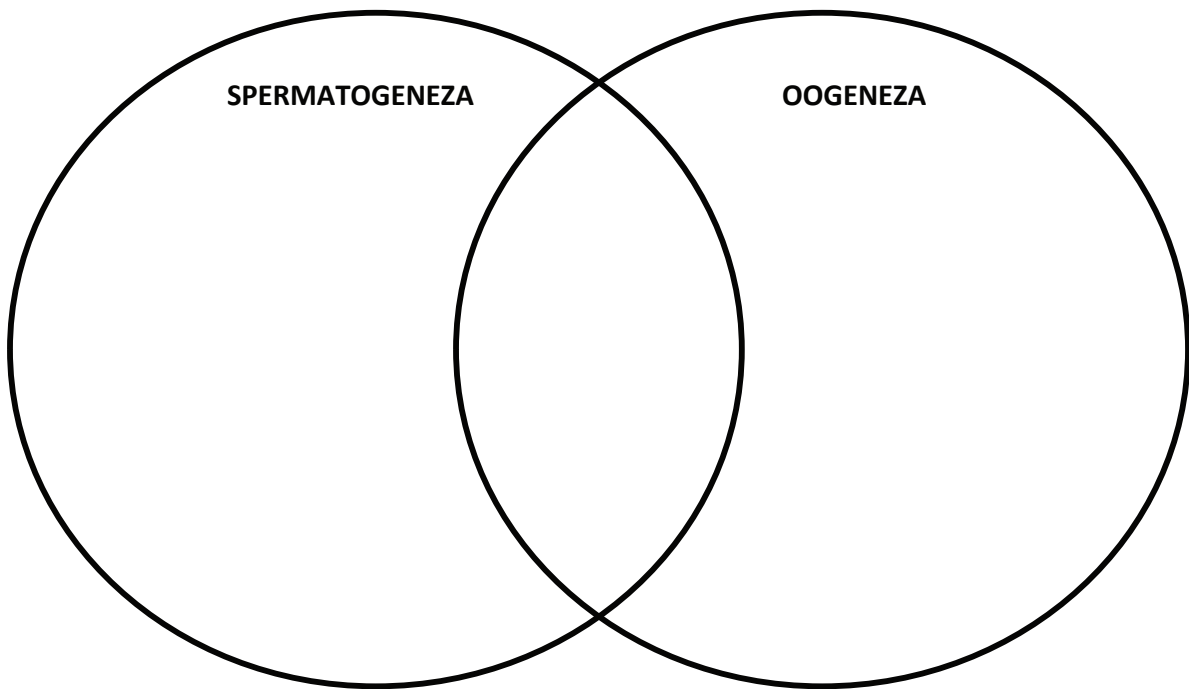
Razlike	Mitoza	Mejoza
Broj replikacija DNA		
Broj uzastopnih diobi		
Broj stanica kćeri		
Broj kromosoma stanica kćeri		
Međusobni genetički sastav stanica kćeri		

5. Na slici 12 u stanici u interfazi prikazan je homologni par kromosoma 21. Nadopunite crtež odgovarajućim rješenjima za normalno razdvajanje tog homolognog para tijekom mejoze I i II.



Slika 12. Normalno razdvajanje homolognog para kromosoma 21 u mitozu
(Licencija: Created with BioRender.com)

6. Usporedite spermatogenezu i oogenezu upisivanjem slova ponuđenih tvrdnji u odgovarajući dio Vennova dijagrama na slici 13.



Slika 13. Usporedba spermatogeneze i oogeneze

- Započinje diploidnom stanicom
- Konačni produkt su haploidne stanice
- Događa se u zavijenim sjemenim kanalićima testisa
- Događa se u kori jajnika
- Počinje u pubertetu
- Traje cijeli život
- Počinje prije rođenja
- Traje do menopauze

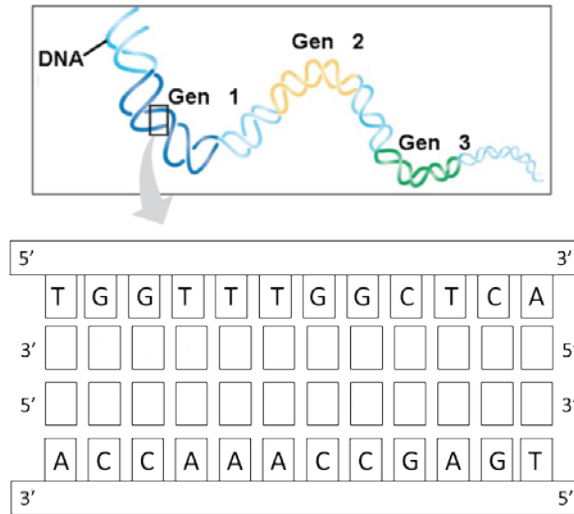
Ishodi učenja:

- nabrojiti i opisati događaje u interfazi
- opisati uloge mitoze i mejoze,
- razlikovati i opisati faze mitoze
- razlikovati raspodjelu kromosoma tijekom staničnih dioba
- usporediti i objasniti razlike mejoze prema mitozu
- povezati nerazdvajanje kromosoma tijekom mitoze i mejoze s nastankom trisomija
- razlikovati osobitosti spermatogeneze i oogeneze.

PREDAVANJE 4 – PROTOK GENETIČKE INFORMACIJE: REPLIKACIJA DNA, TRANSKRIPCIJA, TRANSLACIJA

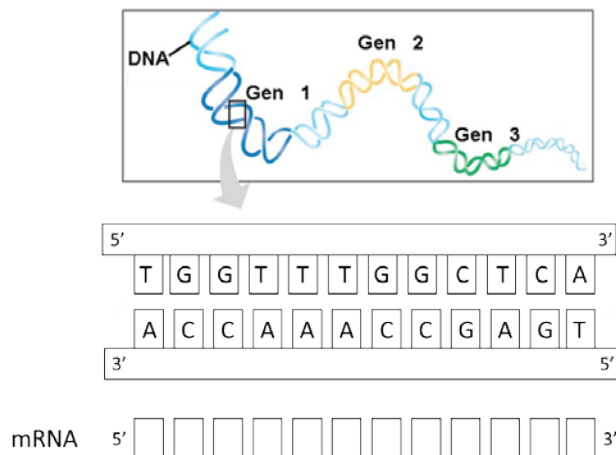
Prof. dr. sc. Saša Ostojić

1. Na slici 14 u kvadratiće upišite odgovarajući redoslijed baza u novonastalim DNA lancima.



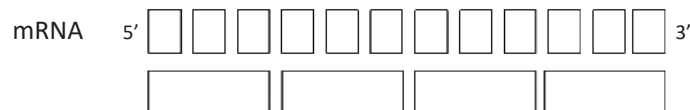
Slika 14. Replikacija DNA

2. Na slici 15 u kvadratiće upišite odgovarajući redoslijed baza u mRNA.



Slika 15. Transkripcija

3. Uz pomoć genetičkog koda na slici 16 u kvadratiće upišite odgovarajući redoslijed aminokiselina prema kodonima u mRNA na slici 15.

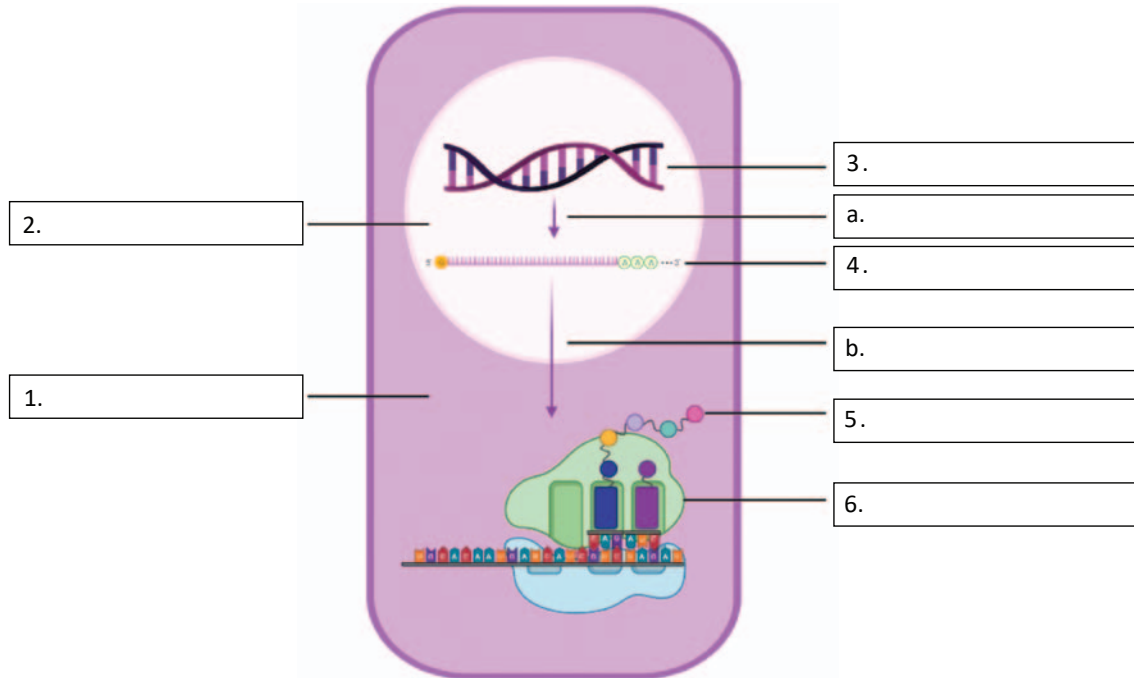


Slika 16. Translacija

SEMINAR 4 – PROTOK GENETIČKE INFORMACIJE U STANICI: REPLIKACIJA DNA, TRANSKRIPCIJA, TRANSLACIJA

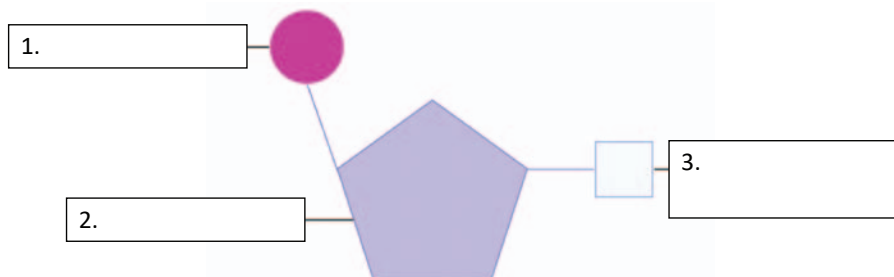
Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić / Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. Pored slova na slici 17 upišite procese, a pored brojeva nazive dijelova eukariotske stanice i molekula vezanih uz protok genetičke informacije.



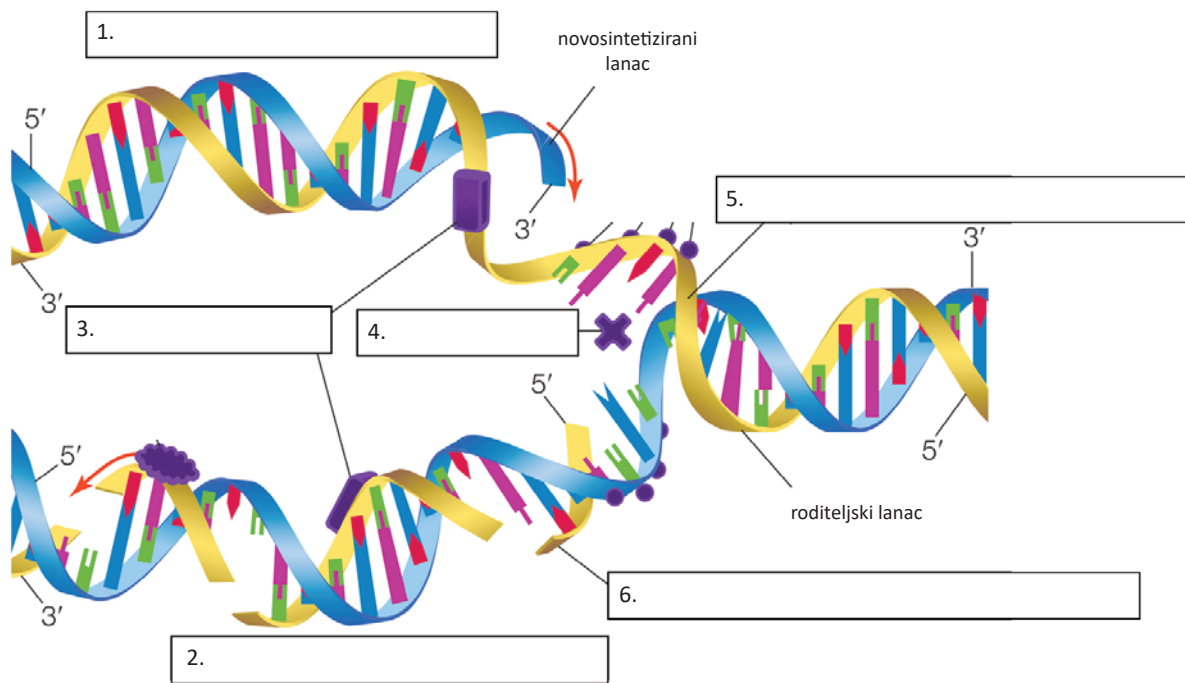
Slika 17. Protok genetičke informacije u eukariotskoj stanici
(Licencija: Created with BioRender.com)

2. Pored brojeva na slici 18 upišite nazive dijelova nukleotida.



Slika 18. Struktura nukleotida
(Licencija: Created with BioRender.com)

3. Pored brojeva na slici 19 upišite sljedeće pojmove vezane uz replikaciju DNA:
DNA polimeraza, helikaza, Okazakijev fragment, replikacijske rašlje, tromi DNA lanac, vodeći DNA lanac.

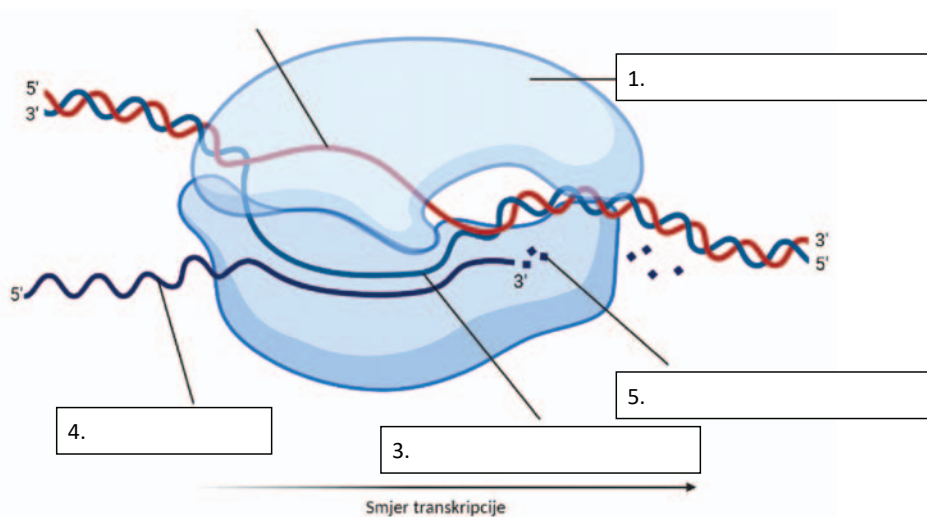


Slika 19. Replikacija DNA

(Modificirano prema: Encyclopaedia Britannica.

<https://www.britannica.com/science/semiconservative-DNA-replication#/media/1/1334617/110068>)

4. Pored brojeva na slici 20 upišite sljedeće pojmove vezane uz transkripciju:
kodogeni lanac, lanac kalup, nukleotidi, mRNA, RNA polimeraza.



Slika 20. Transkripcija

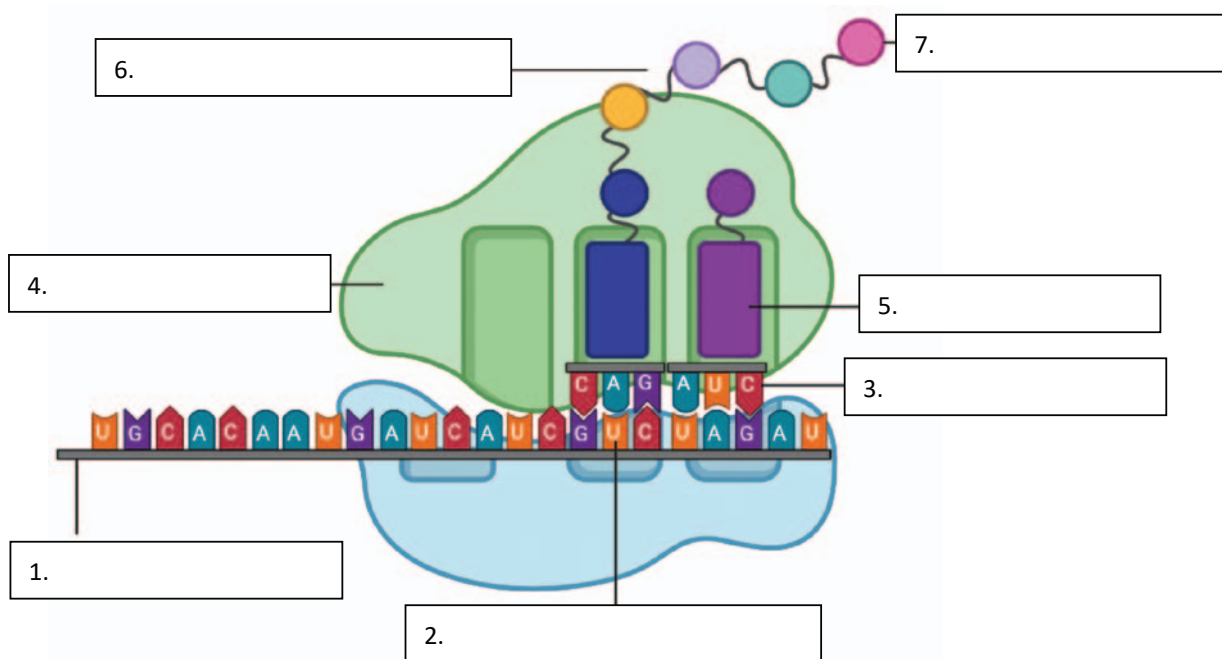
(Licencija: Created with BioRender.com)

5. Na slici 21 prikazan je kratak redoslijed nukleotida u DNA molekuli. Na sliku dopišite:
- A) nukleotidni slijed komplementarnog DNA lanca (lanac kalup),
 - B) nukleotidni slijed mRNA nastao transkripcijom,
 - C) kodone u mRNA, počevši sa startnim i završavajući sa STOP kodonom (zaokružite start i stop kodon),
 - D) slijed aminokiselina u proteinu dobivenim translacijom mRNA.

Kodogeni lanac DNA molekule	5' ... T A T G C C C G A G T A C T A A T ... 3'
Lanac kalup	3'... _____ ... 5'
mRNA	5'... _____ ... 3'
Kodoni	____ - ____ - ____ - ____ - ____
Polipeptidni lanac	____ - ____ - ____ - ____

Slika 21. Primjer transkripcije i translacije kratkog nukleotidnog slijeda DNA molekule

6. U predviđene prostore na slici 22 upišite sljedeće pojmove vezane uz translaciju:
aminokiselina, antikodon, kodon, mRNA, protein, ribosom, tRNA.



Slika 22. Translacija
(Licencija: Created with BioRender.com)

7. Tablica 4 prikazuje sintezu gradiva o protoku genetičke informacije u stanici čovjeka.

A) U stupac 2 upišite u kojem se dijelu stanice odvija svaki od navedenih procesa (GDJE?).

B) U stupac 3 upišite svrhu svakog od navedenih procesa (ZAŠTO?).

C) U stupac 4 upišite najvažnije dionike (enzime, stanične strukture) u svakom od navedenih procesa (ŠTO?).

D) U stupac 5 upišite glavni produkt svakog od navedenih procesa (REZULTAT).

Tablica 4. Sažetak gradiva o protoku genetičke informacije u stanici

	GDJE?	ZAŠTO?	ŠTO?	REZULTAT
REPLIKACIJA DNA			1. 2. 3. 4.	
TRANSKRIPCIJA			1. 2.	
TRANSLACIJA			1. 2. 3.	

Ishodi učenja:

- integrirati znanja o replikaciji DNA, transkripciji i translaciji.

VJEŽBA 1 – INTEGRACIJA GRADIVA IZ OSNOVA GENETIKE ČOVJEKA

Doc. dr. sc. Nina Pereza / Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlič

I. STRUKTURA I FUNKCIJA DIJELOVA EUKARIOTSKE STANICE

1. A) U tablicu 5 upišite u kojoj je vrsti stanica izražen i gdje se u stanici nalazi protein ili druga struktura čija promijenjena građa i funkcija dovode do nastanka odabranih genetičkih poremećaja značajnih u logopediji.

Tablica 5. Smještaj i uloga proteina i drugih struktura važnih u odabranim genetičkim poremećajima

Genetički poremećaj	Vrsta stanice u kojoj je protein/struktura izražen	Smještaj proteina/strukture u stanici	Uloga normalnog proteina/strukture u stanici
Duchenneova mišićna distrofija (protein distrofin)			
Fragilni X sindrom (protein FMR1)			
GJB2 prirođena gluhoća (protein koneksin 26)			
Sindrom Down (prekobrojni kromosom 21)			
FOXP2 poremećaji (protein FOXP2)			
Sindrom Rett (protein MeCP2)			
Sindrom Angelman (protein UBE3A)			

- B) Za svaki od odabranih genetičkih poremećaja usmeno prokomentirajte odgovore na pitanja u tablici 6.

Tablica 6. Pitanja o promjeni stanične strukture i funkcije u odabranim genetičkim poremećajima

Genetički poremećaj	Dodatna pitanja
Duchenneova mišićna distrofija (protein distrofin)	Koje su uloge citoskeleta? Koju od uloga citoskeleta narušava mutacija gena za distrofin?
Fragilni X sindrom (protein FMR1)	Koje su uloge jezgre, ribosoma i kromatina? Koju od uloga ovih staničnih struktura narušava mutacija gena za FMR1 protein?
GJB2 prirođena gluhoća (protein koneksin 26)	Koja je uloga stanične membrane? Koju od uloga stanične membrane narušava mutacija gena za koneksin 26? Od čega se sastoje tkiva i koja je uloga koneksina 26 u organizaciji tkiva?
Sindrom Down (prekobrojni kromosom 21)	Kako je građena jezgra? Gdje su smješteni kromosomi? Je li sindrom Down posljedica poremećene funkcije jednog proteina kao u ostalim primjerima?
FOXP2 poremećaji (protein FOXP2)	Koja je uloga jezgre?
Sindrom Rett (protein MeCP2)	Koji je molekularni proces unutar jezgre narušen zbog navedenih mutacija?
Sindrom Angelman (protein UBE3A)	Zašto je bitno da se dotrajali proteini razgrađuju?

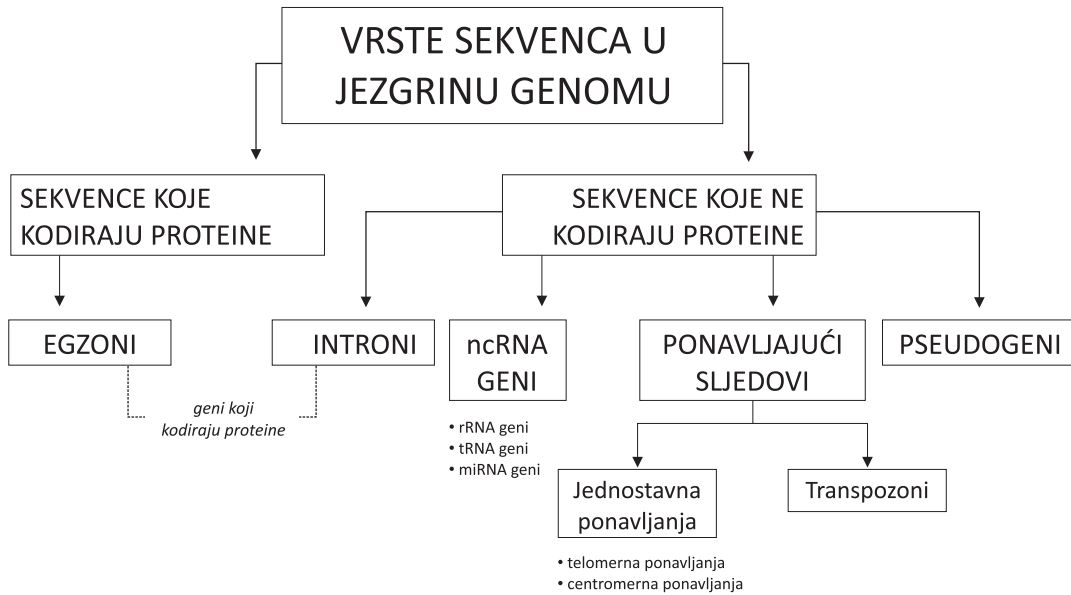
II. STRUKTURA I FUNKCIJA NUKLEINSKIH KISELINA / ORGANIZACIJA GENOMA ČOVJEKA

2. U tablici 7 povežite pojmove o DNA i RNA molekulama s odgovarajućim definicijama tako da pored pojma upišete broj pripadajuće definicije.

Tablica 7. Pojmovi i definicije vezane uz strukturu i funkciju DNA i RNA molekula

Pojam	Definicija
46 _____	1. 3,1 x 10 ⁹ parova baza
C-vrijednost _____	2. 5'-3' smjer
DNA _____	3. dio DNA molekule koji kodira RNA molekulu
Gen _____	4. diploidan broj kromosoma
Genom _____	5. kompleks DNA i proteina
Kromatin _____	6. monomer nukleinskih kiselina
Kromosom _____	7. najkondenziraniji oblik kromatina
mtDNA _____	8. „normalni“ redoslijed nukleotida čovjeka
Nukleotid _____	9. nositelj genetičke informacije
Omče _____	10. područje uparenih komplementarnih baza u RNA
Proteom _____	11. posrednik genetičke informacije
Referentni genom _____	12. sveukupni DNA jedne stanice
RNA _____	13. sveukupni RNA jedne stanice
Transkriptom _____	14. sveukupni proteini jedne stanice
Usmjerenost lanaca DNA i RNA _____	15. zatvorena, kružna dvostruka uzvojnica

3. A) Usmeno prokomentirajte organizaciju genoma jezgre čovjeka prikazanu na slici 23.

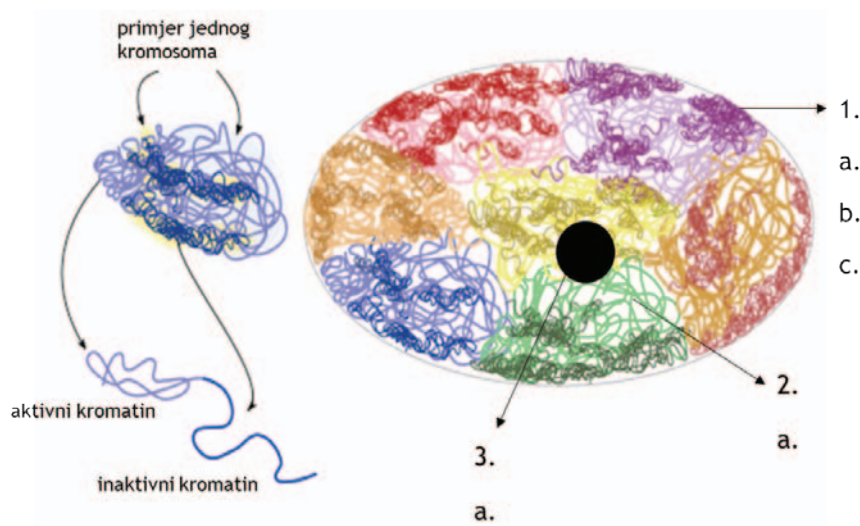


Slika 23. Organizacija genoma jezgre čovjeka

B) Na slici 24 prikazana je prostorna organizacija genoma jezgre čovjeka u interfaznoj jezgri. U jezgri, svaki DNA (budući kromosom) nalazi se na svojem kromosomskom teritoriju, koji se mogu razlikovati između pojedinih vrsta stanica ovisno o dijelovima genoma koji se u toj stanici prepisuju ili ne prepisuju. Nadopunite sliku 2 sljedećim pojmovima:

- pored brojeva upišite: heterokromatin, eukromatin i jezgrica
- pored slova upišite: geni koji se ne prepisuju*, geni koji se prepisuju*, ponavljajući sljedovi, pseudogeni, rRNA geni

*protein-kodirajući i nekodirajući geni

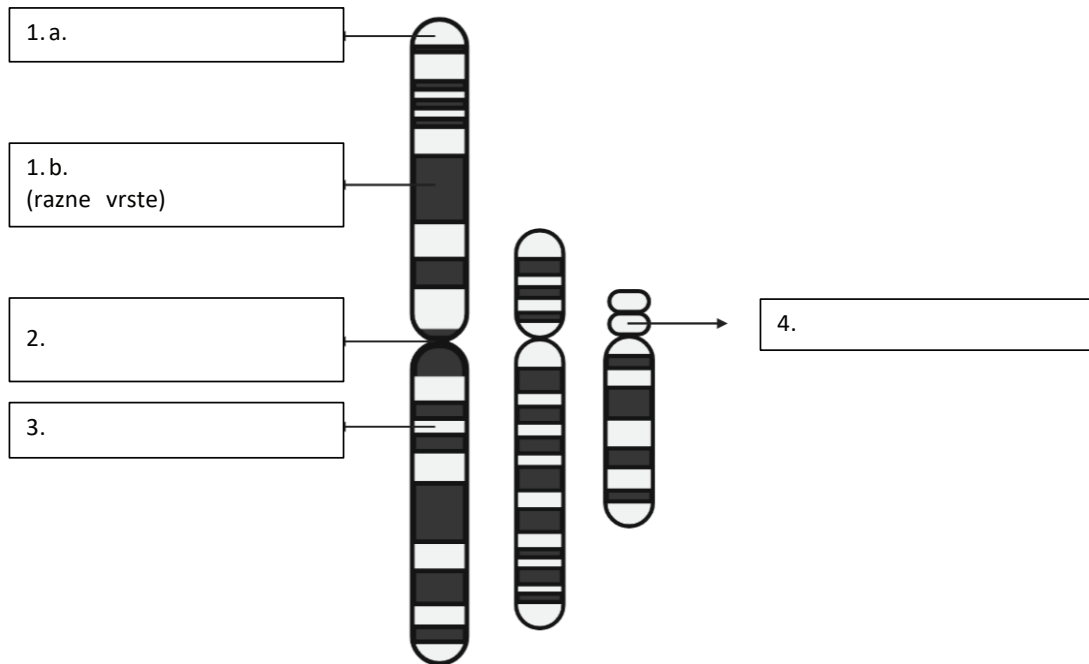


Slika 24. Prostorna organizacija genoma jezgre čovjeka

(modificirano prema Atlas of plant and animal histology, <https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/5-celulas/4-cromatina.php>; licencija: CC-BY-NC-SA)

C) Na slici 25 prikazana je prostorna organizacija genoma jezgre čovjeka u kromosomima. Za razliku od interfazne jezgre, raspored eukromatina i heterokromatina na pojedinim kromosomima identičan je u svim stanicama svih ljudi. Nadopunite sliku sljedećim pojmovima: centromerna ponavljanja, eukromatin*, heterokromatin, rRNA geni, telomerna ponavljanja

*razni geni



Slika 25. Prostorna organizacija genoma jezgre u kromosome
(Licencija: Created with BioRender.com)

D) Usmeno prokomentirajte gdje su u interfaznoj jezgri smještene centromere i telomere, a gdje na kromosomima. Usporedbu ponovite i za ostale dijelove genoma jezgre čovjeka (npr. rRNA).

E) Ispunite tablicu 8 o razlikama između eukromatina i heterokromatina tako da pored odgovarajućeg obilježja stavite znak „+“ ili „-“.

Tablica 8. Obilježja eukromatina i heterokromatina

Obilježje	Eukromatin	Heterokromatin
Prisutnost gena		
Transkripcija		
DNA metilacija		
Slabiji stupanj pakiranja		

4. A) Usmeno prokomentirajte podjelu varijanti genoma jezgre čovjeka na varijante sekvence i strukturne varijante.
- B) U tablici 9 pored svakog od odabranih genetičkih poremećaja upišite radi li se o genskom, kromosomskom ili epigenetičkom poremećaju.

Tablica 9. Uzroci odabranih genetičkih poremećaja

Genetički poremećaj	Uzrok	Vrsta genetičkog poremećaja
Duchenneova mišićna distrofija	DMD gen (kromosom X)	
Fragilni X sindrom	FMR1 gen (kromosom X)	
GJB2 prirođena gluhoća	GJB2 gen (kromosom 13)	
Sindrom Down	trisomija 21. kromosoma	
FOXP2 poremećaji	FOXP2 gen (kromosom 7)	
Sindrom Rett	MeCP2 gen (kromosom X)	
Sindrom Angelman	UBE3A gen (kromosom 15)	

C) Zaokružite o kojoj se vrsti varijanti prema kliničkom značaju radi u svim slučajevima u tablici 5:

- benignoj • vjerojatno benignoj • nejasnog značaja • vjerojatno patogenoj • patogenoj

5. Usmeno prokomentirajte činjenice o mitohondrijskom genomu.

A) Od kojeg roditelja ljudi nasljeđuju mitohondrijski genom?

B) Gdje se nalazi većina gena koji kodiraju proteine mitohondrija?

C) Zaključite u kojim je vrstama stanica prisutan velik broj mitohondrija.

D) S obzirom na odgovor na pitanje C), zaključite koje su moguće posljedice mutacija gena koje kodiraju proteine za mitohondrij.

III. OD DNA DO KROMOSOMA / VRSTE STANIČNIH DIOPA I NASLJEĐIVANJE GENETIČKOG MATERIJALA

Sljedeća pitanja odnose se na sindrom Down (trisomija 21).

6. A) U koju vrstu kromosoma spada kromosom 21?
B) Od kojih se dijelova sastoji kromosom 21?
7. A) Ispunite tablicu 10 vezano uz opis različitih tipova sindroma Down.

Tablica 10. Primjer nastanka dva tipa sindroma Down

Opis	Tip sindroma Down	
	47,XY,+21	46,XY/47,XY,+21
Vrsta kariotipa		
Uzrok (kako nastaje, u kojoj staničnoj diobi i u kojoj fazi)		
Koje se strukture nisu pravilno razdvojile?		

B) Usmeno prokomentirajte kako su normalno orijentirane kinetohore sestrinskih kromatida u mitozu i mejozi te kako se poremećaj orijentacije kinetohora može povezati s nastankom aneuploidije.

8. Povežite sljedeće pojmove s odgovarajućim definicijama.

Mozaični kariotip _____ a. kromosomi jedne stanice

Regularni kariotip _____ b. isti broj i/ili struktura kromosoma u svim stanicama organizma

Kariogram _____ c. različiti broj i/ili struktura kromosoma u pojedinim stanicama organizma

IV. PROTOK GENETIČKE INFORMACIJE U STANICI: REPLIKACIJA DNA, TRANSKRIPCIJA, TRANSLACIJA / OSNOVE EPIGENETIKE

9. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja:
- A) Što znači ekspresija (izražaj) gena i koje sve procese obuhvaća?
 - B) Na koje se načine može regulirati ekspresija nekog gena?
 - C) Na koji je način povezana regulacija genske ekspresije s DNA metilacijom?
10. Usmeno prokomentirajte odgovore na pitanja u tablici 11 vezana uz utjecaj uzročnih mutacija odabranih genetičkih poremećaja na protok genetičke informacije.

Tablica 11. Pitanja o utjecaju na protok genetičke informacije u odabranim genetičkim poremećajima

Genetički poremećaj	Dodatna pitanja
FOXP2 poremećaji (protein FOXP2)	Opišite put protoka genetičke informacije od odabrana dva gena do nastanka proteina koje kodiraju.
Sindrom Rett (protein MeCP2)	Koja je uloga proteina odabrana dva gena u regulaciji ekspresije drugih gena?

11. U tablici 12 prikazani su odabrani genetički poremećaji čiji se uzročni geni nalaze na kromosomu X. Posebno su navedene razlike u kliničkoj slici između djevojčica i dječaka. Uz pomoć tablice 8 usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja.

Tablica 12. Odabrani X-vezani genetički poremećaji

Genetički poremećaj	Uzročni gen	Klinička slika
Duchenneova mišićna distrofija	DMD	zahvaća samo dječake
Fragilni X sindrom	FMR1	teže zahvaća dječake nego djevojčice
Sindrom Rett	MeCP2	zahvaća samo djevojčice, za dječake nije spojiv sa životom

- A) Zašto se žene i muškarci razlikuju u težini kliničke slike za X-vezane bolesti?
 - B) Djevojčice s X-vezanim bolestima najčešće se međusobno razlikuju u težini kliničke slike, čak i kad imaju istu vrstu mutacije za određenu bolest. Koje je moguće objašnjenje za različitu težinu kliničke slike iste bolesti?
12. Što je genomski upis i koja je uloga epigenetičkih modifikacija u njegovom uspostavljanju?
13. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja vezana uz sindrom Angelman.
- A) Od kojeg roditelja je naslijeđena transkripcijski aktivna kopija UBE3A gena?
 - B) Na koji je način poremećena ekspresija UBE3A gena u sindromu Angelman?

V. INTEGRACIJA OD STANICE DO PACIJENTA

1. Podijelite se u parove i za svaki od odabranih genetičkih poremećaja integrirajte sve spoznaje iz osnova genetike čovjeka u kliničku sliku, odnosno povežite priču od uzroka do fenotipa bolesti. Svaki par će prezentirati jednu bolest. Upute za pripremu navedene su u tablici 13.

Tablica 13. Upute za pripremu

Genetički poremećaj	Tablica za pripremu
Duchenneova mišićna distrofija (protein distrofin)	1, 2, 5, 8
Fragilni X sindrom (protein FMR1)	1, 2, 5, 8
GJB2 prirođena gluhoća (protein koneksin 26)	1, 2, 5
Sindrom Down (prekobrojni kromosom 21)	1, 2, 5, 6
FOXP2 poremećaji (protein FOXP2)	1, 2, 5, 7
Sindrom Rett (protein MeCP2)	1, 2, 5, 7, 8
Sindrom Angelman (protein UBE3A)	1, 2, 5, zadatak 13

Ishodi učenja:

- povezati osnove pojmove iz genetike čovjeka s nastajanjem i nasljeđivanjem genetičkih poremećaja
- samostalno integrirati i primijeniti osnove pojmove iz genetike čovjeka u slaganje cjelokupne kliničke slike pacijenta s genetičkim poremećajem.

OSNOVE MEDICINSKE GENETIKE U LOGOPEDIJI

VJEŽBA 2 – VRSTE GENETIČKIH POREMEĆAJA. RAZLIKOVANJE GENETIČKIH I NEGENETIČKIH UZROKA RAZVOJNIH GOVORNO-JEZIČNIH POREMEĆAJA.

Doc. dr. sc. Nina Pereza

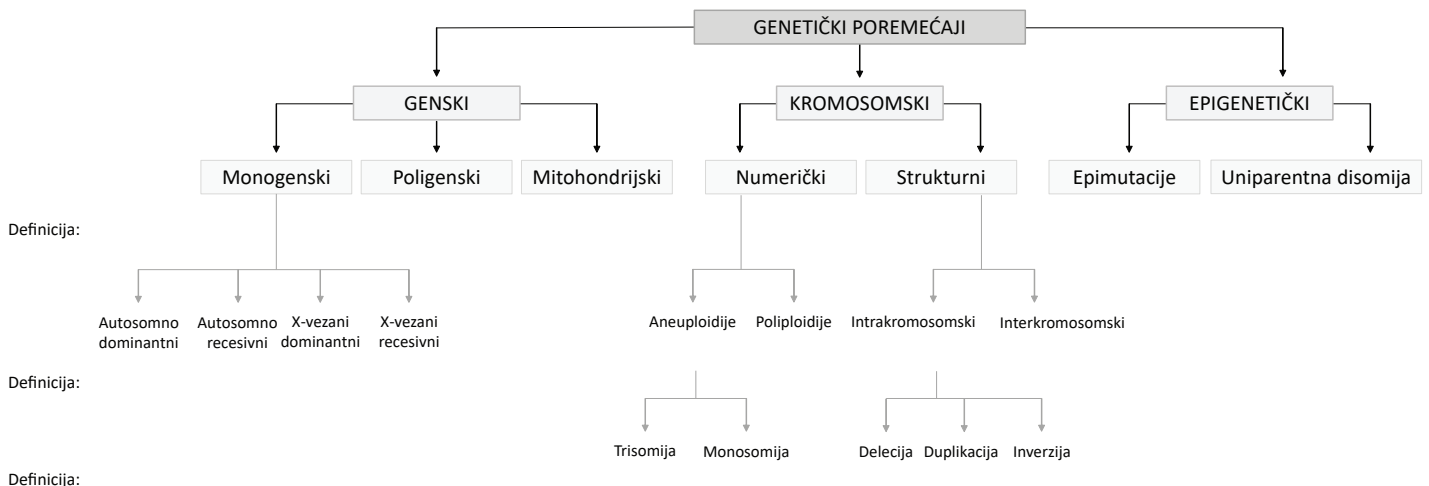
1. Uzroci bolesti u ljudi

Bolesti u ljudi mogu biti uzrokovane genetičkim, negenetičkim (npr. trauma, infekcija, prehrana) ili kombinacijom genetičkih i negenetičkih čimbenika. Genetički čimbenici koji uzrokuju bolesti prikazani su na slici 26.

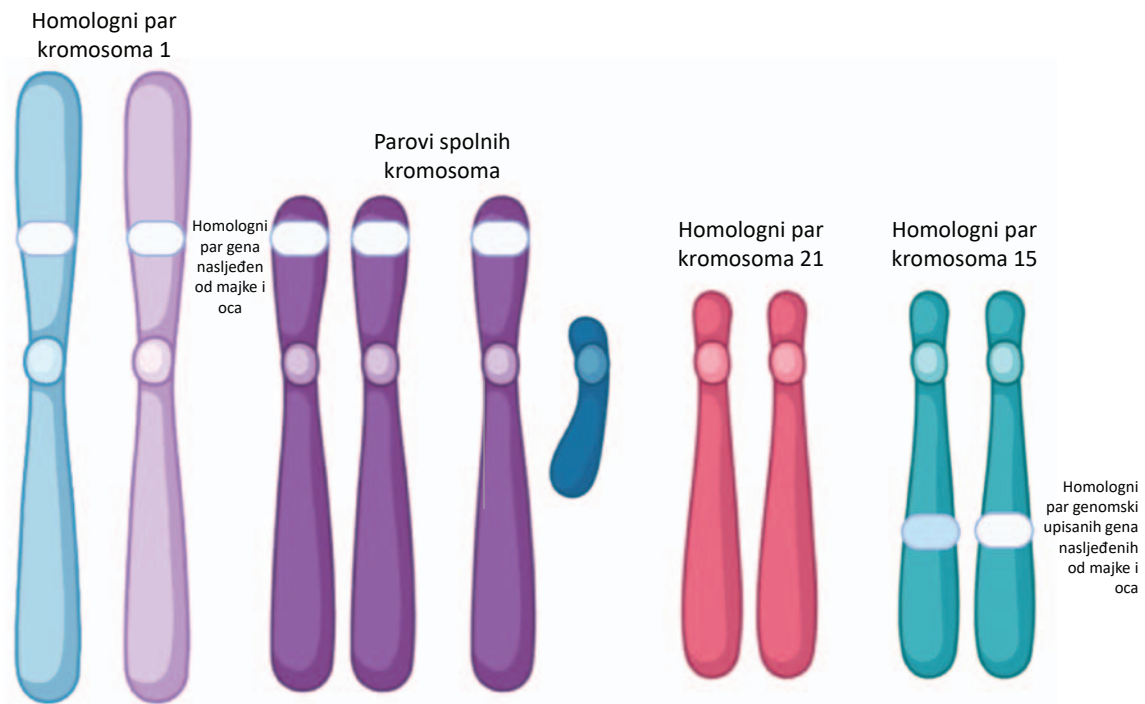
Bolesti uzrokovane kombinacijom genetičkih (npr. više genskih) i negenetičkih čimbenika (npr. pušenje, prehrana) nazivaju se multifaktorske bolesti. Uloga genetičkih čimbenika u nastanku multifaktorskih bolesti naziva se genetičkom podložnošću ili predispozicijom, a uzročni (epi)genetički čimbenici najčešće još uvijek nisu poznati. Primjeri multifaktorskih bolesti su dijabetes melitus i povišen krvni tlak.

Konačno, određene bolesti u svih pacijenata imaju isti uzrok (npr. mišićne distrofije – genski uzroci), dok pojedine bolesti u različitim pacijenata mogu imati mnogobrojne uzroke. Primjerice, dio pacijenata s Alzheimerovom ili Parkinsonovom bolešću može imati genetički uzrok, ali u većine je bolest ipak uzrokovana multifaktorski.

A) Usmeno prokomentirajte podjelu genetičkih poremećaja prikazanu na slici 26 na genske, kromosomske i epigenetičke.



Slika 26. Klasifikacija genetičkih poremećaja



Slika 27. Prikaz “normalne” strukture kromosoma i odnosa između gena
(Licencija: Created with BioRender.com)

Za pomoć pri rješavanju sljedećih zadataka koristite se slikom 27.

B) Povežite prvu razinu podjele genskih, kromosomskih i epigenetičkih poremećaja sa sljedećim odgovarajućim definicijama tako da slovo definicije upišete u sliku 1 ispod naziva vrste poremećaja:

- a. uzročne varijante prisutne u mtDNA, b. poremećaj normalne građe kromosoma, c. homologni par kromosoma naslijeđen samo od jednog roditelja, d. uzročna varijanta prisutna u samo jednom genu, e. uzročne varijante istovremeno prisutne u više gena, f. odstupanja od normalnog broja kromosoma, g. poremećaj normalnog obrasca DNA metilacije.

Potom usmeno provjerite i prokomentirajte rezultate.

C) Prema slici 27, razvidno je da su svi geni, osim oni na X i Y kromosomu u muškaraca, prisutni u dvije kopije. Geni na istom lokusu, koji kodiraju isto svojstvo, mogu se međusobno razlikovati u redosljedu baza te posljedično kodirati različite inačice istog svojstva (npr. boja očiju – plava/smeđa). Gen čije svojstvo prevladava u fenotipu naziva se dominantni gen, a onaj čije svojstvo ne prevladava u fenotipu, recesivni gen.

Povežite drugu razinu podjele monogenskih poremećaja sa sljedećim odgovarajućim definicijama tako da slovo definicije upišete u sliku 26 ispod naziva vrste poremećaja (uz jedan poremećaj može se vezati više definicija):

- a. uzročni gen smješten na tjelesnom kromosomu, b. uzročni gen smješten na X kromosomu, c. za razvoj bolesti u muškarca potrebna prisutnost mutacije u jednom genu, a u žena u oba gena, d. za razvoj bolesti potrebna prisutnost mutacije u samo jednom genu, e. za razvoj bolesti potrebna prisutnost mutacije u oba gena.

Ucrtajte u sliku 27 navedene mogućnosti.

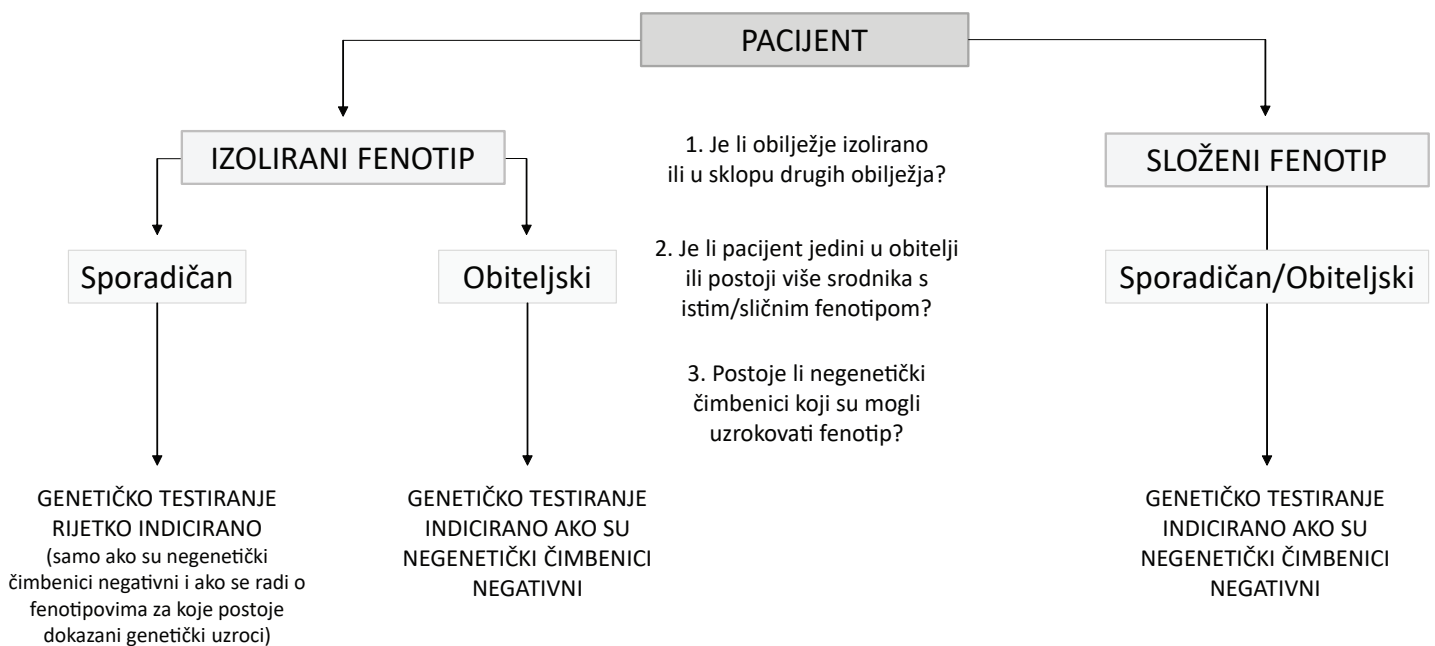
D) Povežite drugu razinu podjele numeričkih i strukturnih kromosomskih poremećaja sa sljedećim odgovarajućim definicijama tako da slovo definicije upišete u sliku 26 ispod naziva vrste poremećaja:
 f. međusobna izmjena genetičkog materijala između dva kromosoma (translokacija), g. odstupanje broja kromosoma unutar homolognog para, h. poremećaj strukture unutar jednog kromosoma, i. višak cijelog haploidnog seta kromosoma.

E) Povežite treću razinu podjele numeričkih i strukturnih kromosomskih genetičkih poremećaja sa sljedećim odgovarajućim definicijama tako da slovo definicije upišete u sliku 26 ispod naziva vrste poremećaja:

a. gubitak dijela kromosoma, b. nedostatak kromosoma unutar homolognog para, c. tri kromosoma unutar homolognog para, d. udvostručenje dijela kromosoma, e. rotacija dijela kromosoma.

F) Naposljetku, usmeno prokomentirajte podjelu genskih, potom kromosomskih te epigenetičkih poremećaja.

2. Proučite i usmeno prokomentirajte sliku 28, na kojoj je prikazan hodogram za kliničko prosuđivanje o indikacijama za dijagnostičko genetičko testiranje. Kliničko prosuđivanje je osnovni proces promišljanja o pacijentu u obrascima kliničkih obilježja, a uključuje prikupljanje informacija, stvaranje i testiranje hipoteza (postavljanje radne dijagnoze) te određuje optimalnu vrstu testiranja i liječenja na temelju dobivenih informacija.



Slika 28. Hodogram za kliničko prosuđivanje pri određivanju indikacija za dijagnostičko genetičko testiranje

ZADACI KLINIČKOG PROSUĐIVANJA

U sljedećim zadacima paralelno su prikazane priče o pacijentima s istim kliničkim obilježjima. Neki pacijenti, međutim, imaju, a drugi nemaju indikaciju za dijagnostičko genetičko testiranje. Za svakog pacijenta odgovorite na pitanja prema hodogramu na slici 28 te zaokružite slovo ispred one priče u kojoj pacijent ima indikaciju za genetičko testiranje.

1. Mucanje

- zahvaća 1 % populacije
- oko 80 % djece prestaje mucati u predškolskom razdoblju, a 20 % razvija perzistentno mucanje
- poznati genetički čimbenici (genski – četiri potvrđena uzročna gena) prisutni u najviše 20 % obiteljskih (perzistentnih) slučajeva
- mucanje se rijetko može javiti i u sklopu drugih genetičkih poremećaja (npr. sindrom Down).

1A. Dječak u dobi od osam godina muca od četvrte godine. Roditelji navode da im se čini kako dječak muca od dočeka jedne nove godine na javnom prostoru. Iako se roditeljima činilo da je napredovao po provođenju logopedskih vježbi, zabrinuti su jer se stanje pogoršalo od polaska u školu. Iako dijete savladava gradivo, odbija verbalizaciju u nastavi. U kontaktu je povučen, preplašen, komunicira samo s roditeljima. Nema drugih kliničkih obilježja. U obitelji nije bilo sličnih slučajeva.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

1B. Dvadesetogodišnji muškarac muca od treće godine. Trenutno studira ekonomiju i prati nastavu bez poteškoća. Rođen je iz braka u krvnom srodstvu, a u obitelji 13 članova ima istu kliničku sliku. Samo dva člana obitelji su imali prolazno mucanje u dobi od 6. do 7. godine života, dok je kod ostalih članova mucanje trajno. Fizikalnim pregledom nisu uočena nikakva druga klinička obilježja.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

1C. Djevojčica u dobi od 15 godina muca od četvrte godine. Rođena je s brojnim kraniofacijalnim dismorfijama (širok razmak između očiju, udubljen korijen nosa, makroglosija). Ima atrijski septalni defekt i umjereno intelektualno zaostajanje. Roditeljima je prvo dijete, a trudnoća i porod prošli su bez komplikacija.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Navedite negenetičke čimbenike u slučajevima 1A – 2C: _____.

2. Prirodna gluhoća

- poznati genetički čimbenici (svih vrsta) prisutni u 80 % svih slučajeva

2A. Djevojčica u dobi od pet godina ima obostrani gubitak sluha. U dobi od dva mjeseca upućena je na audiološku obradu jer je novorođenački probir bio pozitivan. Rođena je u 31. tjednu trudnoće carskim rezom, koji je bio indiciran zbog problema s posteljicom. Imala je nisku porodnu tjelesnu masu i dužinu, a nalaz ultrazvuka mozga potvrdio je ventrikulomegaliju i moždane kalcifikate. Na temelju učinjenih laboratorijskih nalaza djevojčici je potvrđena infekcija citomegalovirusom i indicirana je terapija ganciklovirom.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

2B. Dvanaestogodišnji dječak ima obostrani ireverzibilni senzoneuralni gubitak sluha, koji je nastupio nakon opsežne operacije abdomena. Dječaku je tijekom operacije, za potrebe bakterijske profilakse, aplicirano 240 mg antibiotika gentamicina. Osobna i obiteljska anamneza bolesti uha je negativna. Slikovne pretrage upućuju na nepostojanje strukturnih promjena na mozgu, kao i normalnu moždanu cirkulaciju.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

2C. Dječak u dobi od tri godine ima obostranu gluhoću. Nakon pozitivnog novorođenačkog testa probira, dječaku je u dobi od šest tjedana dijagnosticirana prirodna gluhoća. Roditelji su zdravi, obje obitelji žive u Hrvatskoj barem tri generacije unazad i nema konsangviniteta. Obiteljska anamneza oštećenja sluha u djetinjstvu negativna je. Trudnoća i porod djeteta bili su uredni. Nemaju druge djece.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Navedite negenetičke čimbenike u slučajevima 2A – 2C: _____.

2D. Usporedite i usmeno prokomentirajte mucanje i gluhoću u kontekstu kompleksnosti fenotipa i genetičke podloge obje bolesti.

3A. Djevojčica u dobi od četiri godine dolazi logopedu s kompleksnom kliničkom slikom. Djevojčica je rođena iz prve, redovito kontrolirane trudnoće urednog tijeka u 30. tjednu carskim rezom. Roditelji su zdravi, a ovo im je prva trudnoća te ne navode nikakve moguće rizične čimbenike. U prve dvije godine života djevojčica je sporo napredovala na težini i odbijala je hranu. U dobi od pet mjeseci operirala je ingvinalnu kilu, a u dobi od 19 mjeseci strabizam. Psihomotorni razvoj blago je usporen; sjedi s 12 mjeseci, puže s 24 mjeseca. Djevojčica ima slabije razvijenu finu motoriku i kraniofacijalnu dismorfiju. Ultrazvukom srca utvrđena je stenoza dijela aorte. Lako uspostavlja kontakt, ali je govor agramatičan, dislaličan i smanjenog fonda riječi. U govoru se koristi kratkim i nerazumljivim rečenicama. Najbolji rezultat postiže se u razvoju zainteresiranosti za okolinu. Najlošiji rezultati u vizualno-prostornom snalaženju. Loše raspoznaje slova. Pažnju usmjerava i zadržava vrlo kratko.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

3B. Djevojka u dobi od 17 godina dolazi logopedu. Rođena je iz treće, redovito kontrolirane trudnoće urednog tijeka. Roditelji su zdravi, kao i ostali srodnici. Bavi se biciklizmom, a pred tri tjedna joj je prilikom treninga naglo pozlilo – nije mogla govoriti niti izraziti riječima zbunjenost koju je osjećala. Pješak ju je pronašao kako sjedi na pločniku, ali nije mogla razgovarati s njime. Odveo ju je u ustanovu za hitnu pomoć. Mogla je izgovoriti svega nekoliko nepovezanih riječi, a nije mogla niti ponoviti riječi koje je liječnik od nje tražio da ponovi. Ostatak neurološkog pregleda bio je uredan, a magnetska rezonancija pokazala je infarkt u Brocinom području, dok je angiografija pokazala tešku stenozu distalnog dijela lijeve srednje cerebralne arterije.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Navedite negenetičke čimbenike u slučajevima 3A – 3B: _____.

4. Rascjep nepca

- javlja se u 1 – 2 : 2 000 novorođene djece
- dijeli se na izolirane i sindromske
- izolirani rascjepi nepca su multifaktorski poremećaji
- većina sindromskih slučajeva (barem 75 %) uzrokovano je genetičkim poremećajima

4A. Dječak u dobi od šest godina rođen je s velikim rascjepom nepca, koji su kirurški tijekom godina većinom uspješno sanirani. Roditelji, međutim, ističu kako dječak i dalje „govori kroz nos“ i kako ga slabije razumiju zbog „čudnog ispuštanja zraka kroz nos dok govori“.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

4B. Djevojčica u dobi od devet godina dolazi kod logopeda zbog manjih poteškoća u govoru (nazalnost). U svim otpusnim pismima piše kako majka navodi da je djevojčica nakon rođenja imala poteškoća u isanju i da je hranjenje dugo trajalo. Tijekom godina, djevojčica je i dalje sporije jela, što se pripisivalo blagom stupnju razvojnog i intelektualnog zaostajanja. Osim navedenih obilježja, djevojčica nema kraniofacijalnu dismorfiju, ali je izrazito niska rasta i redovito se kontrolira kod kardiologa zbog rijetke prirodne srčane anomalije – koarktacije aorte (lokalizirano suženje aorte).

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Navedite negenetičke čimbenike u slučajevima 4A – 4B: _____.

5. Dizartrija

5A. Dječak u dobi od pet godina dolazi logopedu. Teško pokreće jezik i donju čeljust, usporen je, pri govoru mumlja te često mijenja ton, brzinu i ritam govora. Nema perioda razumljivog govora. Dijete nema kraniofacijalnu dismorfiju i boluje od cerebralne paralize.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

5B. Dječak u dobi od pet godina u invalidskim kolicima dolazi logopedu. Teško pokreće mišiće cijelog tijela, ima kataraktu te atrofiju mišića lica i vrata. Prilikom rukovanja, dječak teško opušta šaku. Otežano guta i s velikim naporom započinje govor, koji je usporen, nejasan i nazalan. U dječaka je prisutna hipersalivacija. Roditelji navode da majka ima slabost mišića od 20. godine života, ali je većinom samostalna i može se samostalno kretati. Dječak ima starijeg brata (10 godina), koji je zdrav.

Odgovori na pitanja:

1. _____ 2. _____ 3. _____

Navedite negenetičke čimbenike u slučajevima 4A – 4B: _____.

6. Usmeno prokomentirajte koja su osnovna klinička obilježja zbog kojih odabrani slučajevi 1 – 5 imaju indikaciju za dijagnostičko genetičko testiranje.
7. Usmeno prokomentirajte moguće negenetičke uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja. Također, prokomentirajte kada neki poremećaj klasificiramo kao poremećaj nepoznatog uzroka.

Ishodi učenja:

- prepoznati osobe s indikacijama za dijagnostičko genetičko testiranje u logopediji s ciljem upućivanja odgovarajućim stručnjacima
- zaključiti i argumentirati na temelju podataka iz anamneze i kliničkih nalaza opravdanost indikacije za dijagnostičko genetičko testiranje.

VJEŽBA 3 – IZRADA I INTERPRETACIJA RODOSLOVNOG STABLA

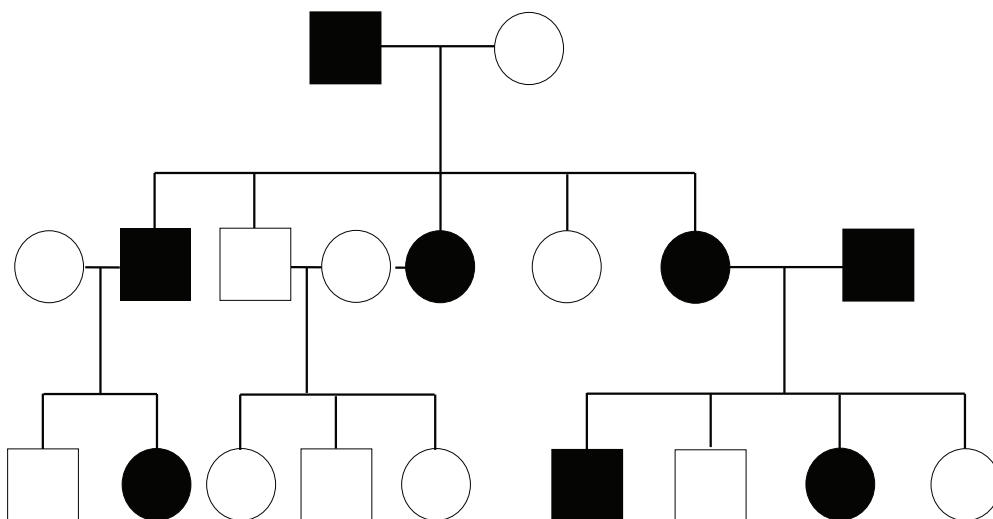
Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić / Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. Usmeno prokomentirajte sljedeće simbole za crtanje rodoslovnog stabla.

	Muškarac	Žena	Spol nepoznat
Zdravi			
Bolesni			
Nositelji			
Umrli			
Proband			
Spontani pobačaj			
Veza			
Veza u krvnom srodstvu			
Potomstvo			
Jednojajčani blizanci			
Dvojajčani blizanci			

Slika 29. Simboli za crtanje rodoslovnog stabla

2. Riješite zadatke vezane uz rodoslovno stablo prikazano na slici 30.



Slika 30. Modelno rodoslovno stablo

A) Na slici označite generacije rimskim brojevima lijevo od stabla, počevši s brojem I od najstarije generacije.

B) Na slici označite osobe unutar generacija arapskim brojevima ispod pripadajućeg simbola, počevši s brojem 1 od osobe koja je prva slijeva.

C) Ispunite tablicu 14 o brojnosti pojedinih simbola na slici 30.

Tablica 14. Brojnost simbola na slici 30

Simbol	Broj
veza	
muškaraca	
bolesnih muškaraca	
žena	
bolesnih žena	

D) Potomci svake veze crtaju se slijeva nadesno redosljedom rođenja, odnosno od najstarijeg prema najmlađem. Kojeg je spola najmlađe dijete drugog para u drugoj generaciji?

E) Koji su članovi obitelji bolesni?

3. Nacrtajte rodoslovno stablo na temelju podataka o sljedećoj obitelji.

Proband je zdrava žena u dobi od 23 godine koja potječe iz obitelji u kojoj više članova ima Huntingtonovu bolest. Ženin pradjed, koji je bio bolestan, i prabaka, koja je bila zdrava, imaju dva bolesna sina. Stariji sin ima bolesnu kćer i zdravog sina, dok mlađi sin ima bolesnog sina i zdravu kćer. Bolesni sin iz treće generacije oženio je bolesnu ženu i imaju dvoje djece. Najstarija je bolesna kći, koja ima zdravog supruga. Konačno, njezina sestra, proband, je zdrava.

4. Nacrtajte rodoslovno stablo svoje kolegice ili kolege te ga potom usmeno objasnite ostalim kolegama.

Ishodi učenja:

- nacrtati i interpretirati rodoslovno stablo

SEMINAR 5 – PRENATALNI I POSTNATALNI RAZVOJ ČOVJEKA: KLASIFIKACIJA RAZVOJNIH ANOMALIJA

Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. A) Povežite prirodene anomalije u tablici 15 s odgovarajućim opisom tako da pored naziva upišete slovo pripadajućeg opisa.

Tablica 15. Opisi odabranih prirodnih anomalija

Prirodna anomalija	Opis
1. Brahidaktilija _____	a. izbočena prsna kost
2. Defekti neuralne cijevi _____	b. nedostatak brazde u središnjem području gornje usnice
3. Glatki filtrum _____	c. neproporcionalno kratki prsti u odnosu na veličinu šake
4. Heliognatopalatoshiza _____	d. nerazvijenost nosne, maksilarne i zigomatične kosti
5. Hipertelorizam _____	e. poremećaj zatvaranja kralješnice i/ili lubanje
6. Hipoplazija srednjeg lica _____	f. povećan razmak između zjenica
7. Mikrognatija _____	g. rascjep usnice, nepca i čeljusti
8. Mikrotija _____	h. različiti stupnjevi nerazvijenosti vanjskog uha
9. Pectus carinatum _____	i. smanjena širina i dužina donje čeljusti
10. Visoko nepce _____	j. visina nepca u razini prvog kutnjaka dvostruko veća od visine zubi

B) Razvrstajte prirodene anomalije u tablici 15 u major i minor anomalije tako da broj pored anomalije upišete pored vrste anomalije prema kliničkom značaju.

Major anomalije: _____

Minor anomalije: _____

2. Zaključite koji pacijent ima koju vrstu izolirane prirodene anomalije prema patogenezi i upišite vrstu anomalije pored odgovarajućeg slučaja (malformacija, disrupcija, displazija, deformitet).

A) Djevojčica u dobi od pet godina ima obostrani gubitak sluha. Rođena je u 31. tjednu trudnoće carskim rezom, koji je bio indiciran zbog problema s posteljicom. Imala je nisku porodnu tjelesnu masu i dužinu, a nalaz ultrazvuka mozga potvrdio je ventrikulomegaliju i moždane kalcifikate. Na temelju učinjenih laboratorijskih nalaza, djevojčici je potvrđena infekcija citomegalovirusom.

B) Dječak u dobi od šest godina rođen je s velikim rascjepom nepca, koje je kirurški tijekom godina većinom uspješno sanirano. No, roditelji ističu kako dječak i dalje „govori kroz nos“ i kako ga slabije razumiju zbog „čudnog ispuštanja zraka kroz nos dok govori“.

C) Djevojčica je rođena u 28. tjednu trudnoće s hipoplazijom srednjeg lica. Prenatalnim ultrazvukom utvrđeno je da je majka imala miom maternice (benigna novotvorina).

D) Trudnica u 21. tjednu trudnoće dolazi na ultrazvučni pregled radi procjene fetalne morfologije. Trudnoća je dosad bila urednog tijeka. Trudnica inače boluje od policistične bolesti bubrega, kao i više članova njezine obitelji, a slične promjene uočavaju se pod ultrazvukom i u djeteta.

Ishodi učenja:

- nabrojiti faze prenatalnog razvoja čovjeka
- definirati i kategorizirati prirođene anomalije s obzirom na broj zahvaćenih tjelesnih regija i klinički značaj
- razlikovati strukturne i funkcionalne razvojne anomalije
- razlikovati i prepoznati vrste izoliranih (malformacije, displazije, disrupcije i deformacije) i multiplih prirođenih anomalija (sindrom, sekvenca)
- nabrojiti skupine uzroka i povezati ih s pripadajućom skupinom prirođenih anomalija.

1. A) Ispunite tablicu 16 tako da spojite sljedeće pojmove s odgovarajućom vrstom varijanti sekvence u stupcu „Opis“:
- a. gubitak nukleotida, b. nema promjene aminokiseline, c. poremećeno prekranje, d. poremećeno vezanje transkripcijskih čimbenika, e. prijevremeni stop kodon, f. promjena jedne aminokiseline, g. umetanje nukleotida, h. umetanje većeg broja trinukleotida, i. zamjena jednog para nukleotida drugim.

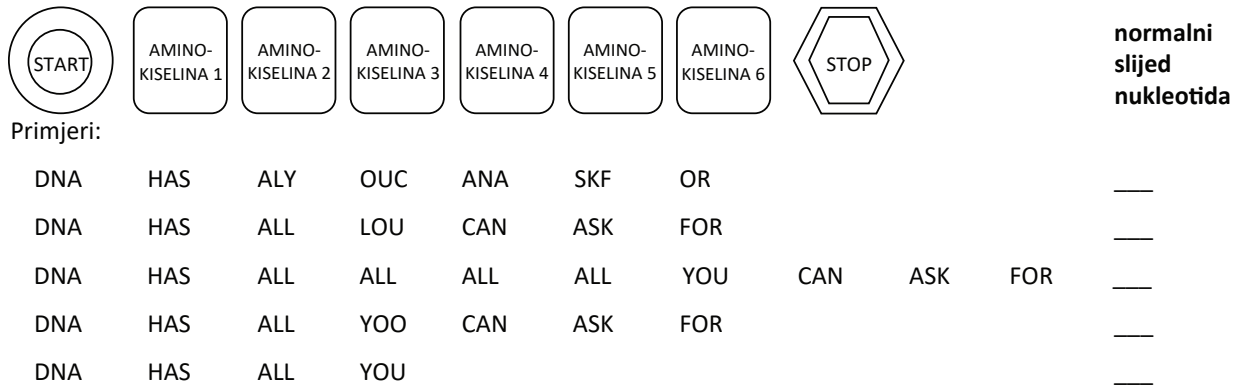
Tablica 16. Vrste varijanti sekvence i njihova obilježja

Vrsta mutacije	Opis	Okvir čitanja
Struktura		
Supstitucija		
delecija • višekratnik broja 3 • nije višekratnik broja 3		
inercija • višekratnik broja 3 • dinamičke mutacije • nije višekratnik broja 3		
Funkcija		
sinonimne (tihe)		
missense (krivog smisla)		
nonsense (besmislene)		
mutacije mjesta prekranja		
promotorske		

B) Za okvir čitanja u tablici 16 nadopišite je li „s pomakom“ ili „bez pomaka“.

2. Povežite sljedeće vrste varijanti sekvence s primjerima na slici 31 tako da broj pored vrste varijante upišete pored odgovarajućeg primjera:

a. besmislena mutacija (*nonsense*), b. dinamična mutacija, c. sinonimna mutacija, d. delecija, e. mutacija krivog smisla (*missense*)



Slika 31. Primjeri varijanti sekvence

Ishodi učenja:

- objasniti razdoblja nastanka genskih poremećaja
- definirati i podijeliti varijante sekvence kao uzrok genskih bolesti
- definirati i razlikovati lokusnu i alelnu genetičku heterogenost i alelne poremećaje

VJEŽBA 4 – VRSTE GENSKIH BOLESTI

Doc. dr. sc. Nina Pereza

ZAJEDNIČKI POJMOVI ZA SVE VRSTE GENSKIH BOLESTI

Homozigot je osoba koja na određenom lokusu na oba homologna kromosoma ima dvije kopije gena koji kodiraju istu inačicu određenog svojstva (npr. dva gena za plave oči).

Heterozigot je osoba koja na određenom lokusu na oba homologna kromosoma ima dvije kopije gena koji kodiraju različite inačice određenog svojstva (npr. jedan gen za plave oči, drugi gen za smeđe oči).

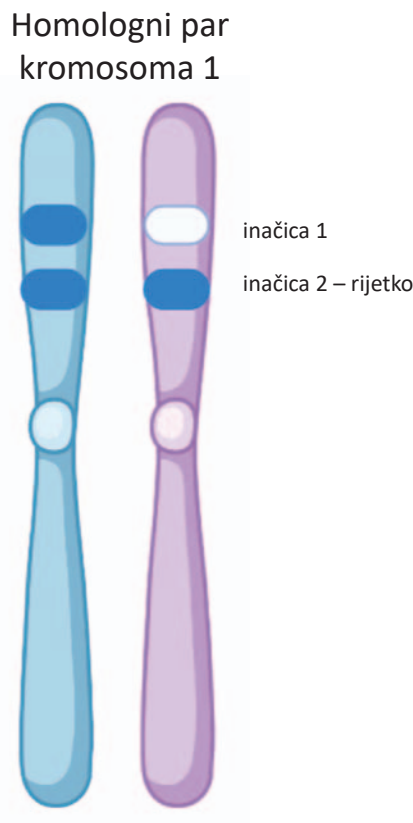
Hemizigot je pojam koji označava jednu kopiju gena na Y kromosomu koja nema homolognu kopiju na X kromosomu.

Prilikom pisanja genotipova za gene na tjelesnim kromosomima najčešće se koristi veliko slovo „A“ za dominantni gen, a slovo „a“ za recesivni gen. Geni na kromosomu X označavaju se na sljedeći način: „X^A“ za dominantni gen i „X^a“ za recesivni gen.

AUTOSOMNO DOMINANTNE BOLESTI

1. Genotipovi

A) Usmeno prokomentirajte moguće inačice genotipova bolesnih osoba prikazanih na slici 32.



Slika 32. Inačice genotipova u autosomno dominantnim bolestima

(Licencija: Created with BioRender.com)

B) Prema slici 32, u tablici 17 povežite sljedeće genotipove s odgovarajućim fenotipovima i pripadajućim rizicima.

Simboli za genotipove: AA, Aa, aa / Opis: dominantni homozigot, heterozigot, recesivni homozigot

Tablica 17. Genotip i fenotip autosomno dominantnih bolesti

Fenotip	Genotip		Rizik za prenošenje mutiranog gena na potomstvo
	simbol	opis	
Bolesni			
Zdravi			

2. Posebni genetički fenomeni

Pojedine varijante sekvence koje uzrokuju autosomno dominantne bolesti obilježene su posebnim genetičkim fenomenima koji se očituju u fenotipu. Usmeno prokomentirajte genetičke fenomene, njihove definicije i primjer za Huntingtonovu bolest navedene u tablici 18.

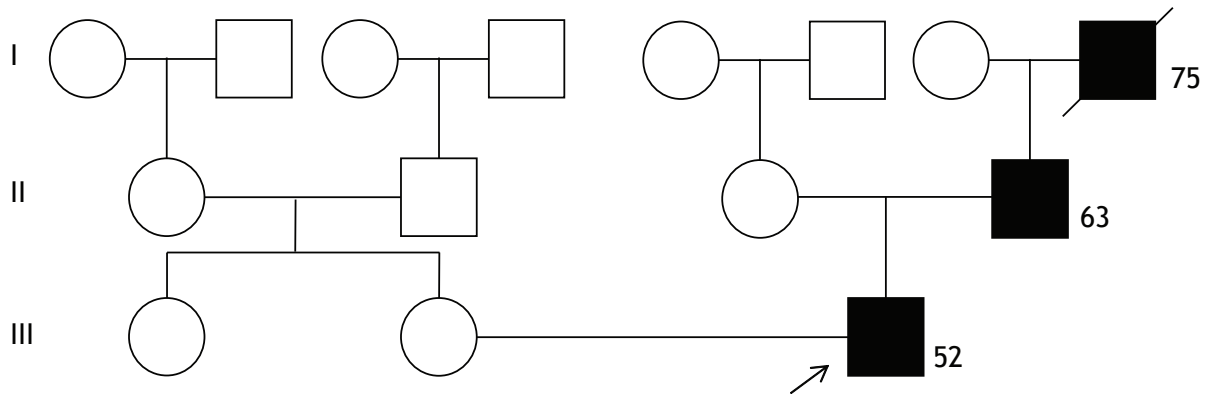
Tablica 18. Posebni genetički fenomeni u autosomno dominantnim bolestima

Genetički fenomen	Definicija	Primjer za Huntingtonovu bolest
Penetrabilnost	Postotak osoba s istom varijantom sekvence u čijem se fenotipu izražava osobina koju ona kodira. Može biti potpuna (100 %) ili nepotpuna (1 – 99 %).	Bolest je potpuno penetrabilna, odnosno svi pacijenti koji imaju uzročnu varijantu sekvence izrazit će bolest.
Ekspresivnost	Intezitet izražavanja varijante sekvence u fenotipu osobe. Može varirati u širokom rasponu.	Svaka osoba s istom varijantom sekvence koja uzrokuje bolest imat će barem malo različitu kliničku sliku.
Kasnija dob pojave	Pojava bolesti između 30. i 70. godine života	Iako se pacijent rađa s uzročnom varijantom sekvence, bolest se izražava tek nakon 50. godine života.
Zigotnost	Odnos između dvaju gena (alela).	Homozigoti i heterozigoti ne razlikuju se u težini kliničke slike*.
Anticipacija	Izražaj bolesti u ranijoj dobi i/ili težoj kliničkoj slici u narednim generacijama.	Ako dođe do povećanja broja uzročnih trinukleotida, u sljedećim generacijama može doći do anticipacije.

*iznimka prema većini autosomno dominantnih bolesti

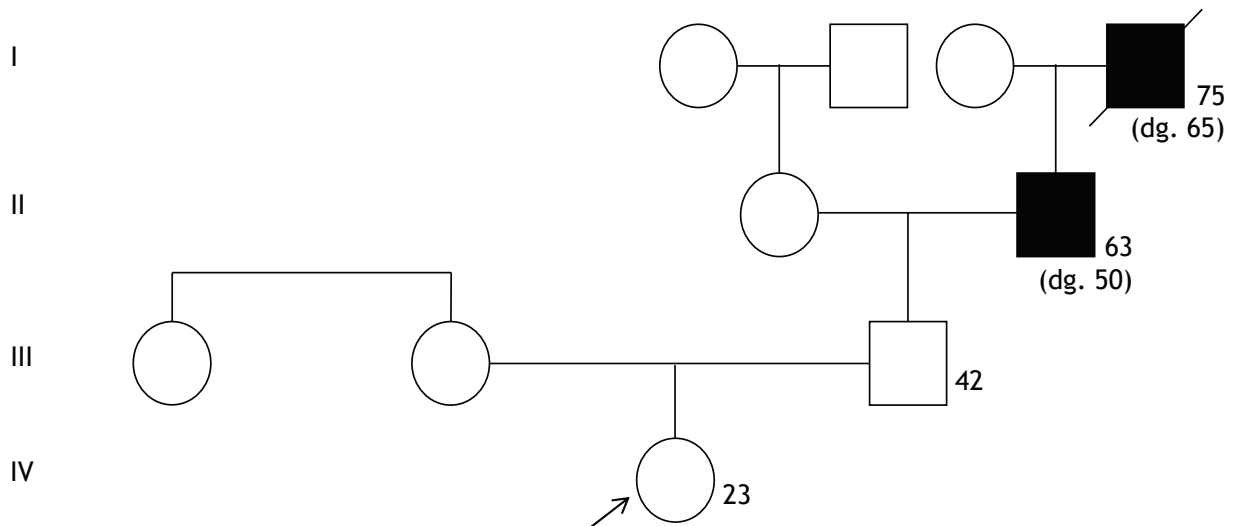
3. Određivanje genotipova na temelju rodoslovnog stabla

A) Na slici 33 prikazano je rodoslovno stablo prve obitelji u kojoj više članova boluje od Huntingtonove bolesti. Pored simbola svake osobe upišite odgovarajuće genotipove.



Slika 33. Rodoslovno stablo prve obitelji s Huntingtonovom bolešću

B) Na slici 34 prikazano je rodoslovno stablo druge obitelji u kojoj više članova boluje od Huntingtonove bolesti. Pored simbola svake osobe upišite sve moguće genotipove i usmeno prokomentirajte razloge različitih mogućnosti. Potom usmeno prokomentirajte raniju dob dijagnosticiranja bolesti u osobe II-2 nego u I-4.



Slika 34. Rodoslovno stablo druge obitelji s Huntingtonovom bolešću

4. Prediktivno genetičko testiranje (predavanje 6 – vrste genetičkih testiranja prema indikacijama!)

Za razliku od dijagnostičkog genetičkog testiranja, za prediktivno genetičko testiranje **indikaciju** imaju zdrave osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom za određeni autosomno dominantni genski poremećaj s kasnijom pojavom. **Cilj** takvog testiranja je utvrđivanje genetičkog statusa prije pojave simptoma i znakova bolesti zbog izračuna rizika za razvoj bolesti.

Nadalje, prediktivno testiranje dalje se dijeli u dvije kategorije s obzirom na penetrabilnost uzročne varijante. Ako je penetrabilnost varijante 100 %, kao u Huntingtonovoj bolesti, tada zdravi srodnici imaju indikaciju za **presimptomatsko prediktivno testiranje** jer će se bolest zasigurno izraziti. S druge strane, ako je penetrabilnost varijante nepotpuna (1 – 99 %), tada zdravi srodnici imaju indikaciju za **predispozicijsko prediktivno testiranje**, jer se bolest neće izraziti u svih pacijenata (primjer takve genske bolesti je nasljedni rak dojke i jajnika). U slučaju utvrđivanja uzročne varijante, genetičko savjetovanje i informiranje pacijenata u presimptomatskom i prediktivnom testiranju je različito s obzirom na različite rizike za razvoj bolesti.

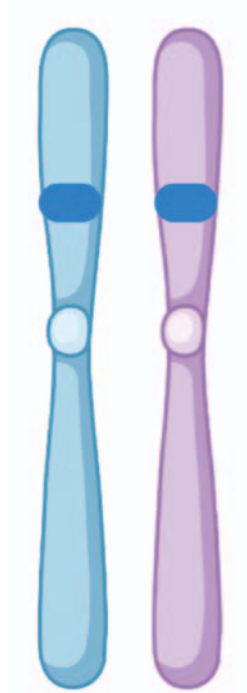
Ishodi prediktivnog testiranja su odabir intervencija i/ili terapije koje smanjuju morbiditet/mortalitet, informiranje o poremećaju i donošenje reproduktivnih odluka. Izuzetno je bitno naglasiti da je prediktivno genetičko testiranje u maloljetnika dopušteno samo u iznimnim slučajevima, za one genske bolesti koje će se razviti do 18. godine života, odnosno za koje postoji jasna medicinska dobrobit. Primjerice, prediktivno testiranje u maloljetnika nije dopušteno niti za Huntingtonovu bolest (razvoj iza 50. godine) niti za nasljedni rak dojke i jajnika (iza 18. godine). Naime, djetetu se ostavlja mogućnost samostalnog donošenja odluke o genetičkom testiranju kada navršši 18 godina.

AUTOSOMNO RECESIVNE BOLESTI

1. Genotipovi

A) Usmeno prokomentirajte mogući genotip bolesnih osoba prikazanih na slici 35.

Homologni par
kromosoma 1



Slika 35. Genotip u autosomno recesivnim bolestima

(Licencija: Created with BioRender.com)

B) Prema slici 35, u tablici 19 povežite sljedeće genotipove s odgovarajućim fenotipovima i pripadajućim rizicima.

Simboli: AA, Aa, aa / Opis: dominantni homozigot, heterozigot, recesivni homozigot

Potom, simbolom „+“ označite nositelje.

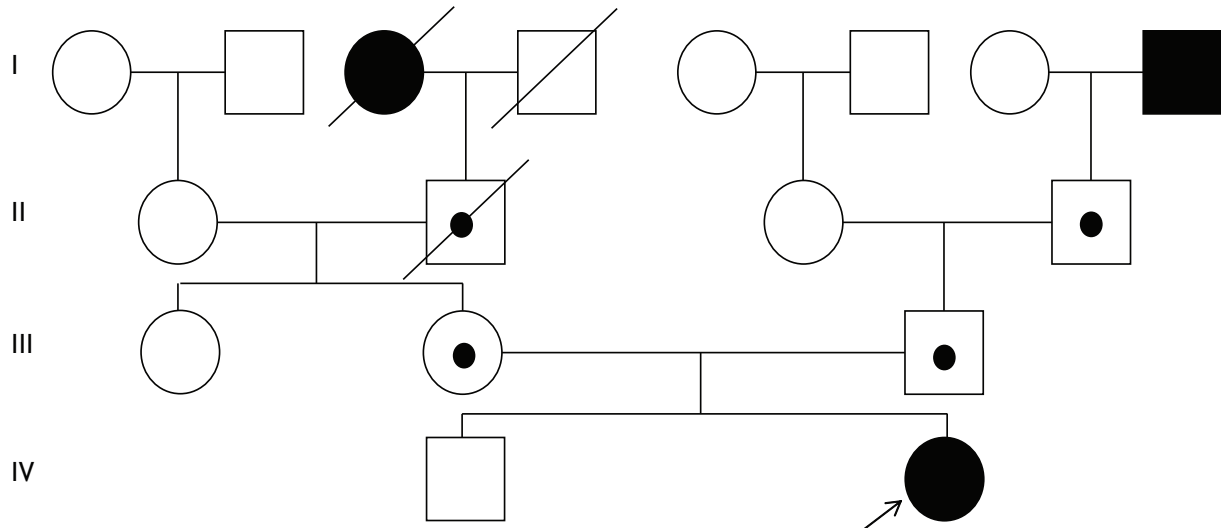
Tablica 19. Genotip i fenotip autosomno recesivnih bolesti

Fenotip	Genotip		Rizik za prenošenje mutiranog gena na potomstvo	Nositelji
	simbol	opis		
bolesni				
zdravi				

C) Koliki je rizik da će dva heterozigota dobiti bolesno dijete? _____

2. Određivanje genotipova na temelju rodoslovnog stabla

Na slici 36 prikazano je rodoslovno stablo dviju obitelji u kojoj više članova boluje od GJB2 autosomno recesivne prirođene gluhoće. Pored simbola svake osobe upišite odgovarajuće genotipove i ucrtajte nositelje.



Slika 36. Rodoslovno stablo obitelji s GJB2 autosomno recesivnom prirođenom gluhoćom

3. Određivanje statusa nositelja (predavanje 6 – vrste genetičkih testiranja prema indikacijama!)

Određivanje statusa nositelja posljednja je vrsta genetičkog testiranja prema indikacijama. Indikaciju imaju zdrave osobe koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu određenog recesivnog genskog poremećaja ili balansiranih strukturnih kromosomskih aberacija. Cilj takvog testiranja je utvrđivanje recesivnih genskih varijanti u heterozigotnom obliku ili balansiranih strukturnih kromosomskih aberacija. Ishodi ove vrste genetičkog testiranja su informiranje o rizicima za potomstvo i donošenje reproduktivnih odluka. Slično prediktivnom genetičkom testiranju, i određivanje statusa nositelja nije dozvoljeno u maloljetnika, osim u iznimnim slučajeva (npr. trudnoća u maloljetnice).

X-VEZANE DOMINANTNE BOLESTI

1. Genotipovi

A) Usmeno prokomentirajte moguće inačice genotipova bolesnih osoba prikazanih na slici 37.



Slika 37. Inačice genotipova u X-vezanim dominantnim bolestima

(Licencija: Created with BioRender.com)

B) Prema slici 37, u tablici 20 povežite sljedeće genotipove s odgovarajućim fenotipovima i pripadajućim rizicima.

Simboli: X^AX^a , X^aX^a , X^AY , X^aY / Opis: dominantni hemizigot, heterozigot, recesivni hemizigot, recesivni homozigot

Tablica 20. Genotip i fenotip X-vezanih dominantnih bolesti

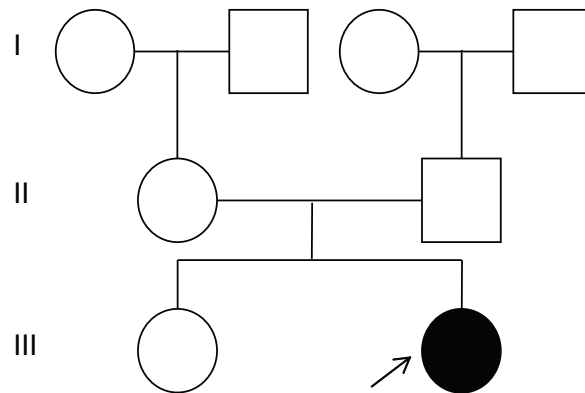
Fenotip	Genotip		Rizik za prenošenje mutiranog gena na potomstvo
	simbol	Opis	
Bolesna žena			
Zdrava žena			
Bolesni muškarac			
Zdravi muškarac			

2. Podsjetite se i usmeno prokomentirajte što je **inaktivacija X kromosoma** i kako ona utječe na kliničku sliku X-vezanih bolesti.

3. Određivanje genotipova na temelju rodoslovnog stabla

Na slici 38 prikazano je rodoslovno stablo obitelji u kojoj najmlađa djevojčica u trećoj generaciji ima sindrom Rett. Kako objašnjavate da je djevojčica jedino dijete s ovom bolešću u obitelji?

Pored simbola svake osobe upišite odgovarajuće genotipove.

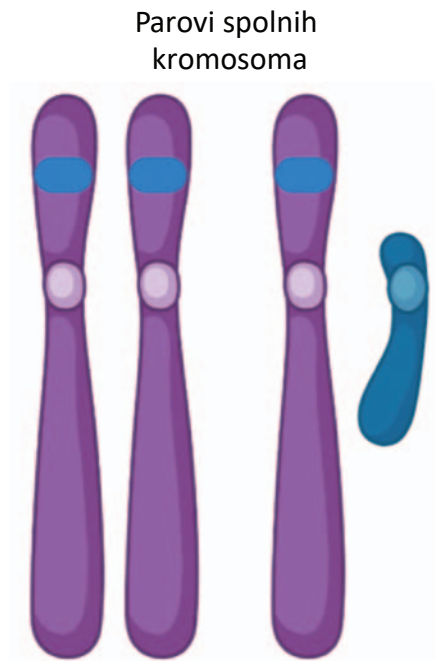


Slika 38. Rodoslovno stablo obitelji sa sindromom Rett

X-VEZANE RECESIVNE BOLESTI

1. Genotipovi

A) Usmeno prokomentirajte moguće inačice genotipova bolesnih osoba prikazanih na slici 39.



Slika 39. Inačice genotipova u X-vezanim recesivnim bolestima

B) Prema slici 39, u tablici 21 povežite sljedeće genotipove s odgovarajućim fenotipovima i pripadajućim rizicima.

Simboli: X^AX^A , X^AX^a , X^aX^a , X^AY , X^aY / Opis: dominantni hemizigot, dominantni homozigot, heterozigot, recesivni hemizigot, recesivni homozigot

Potom, simbolom „+“ označite nositelje.

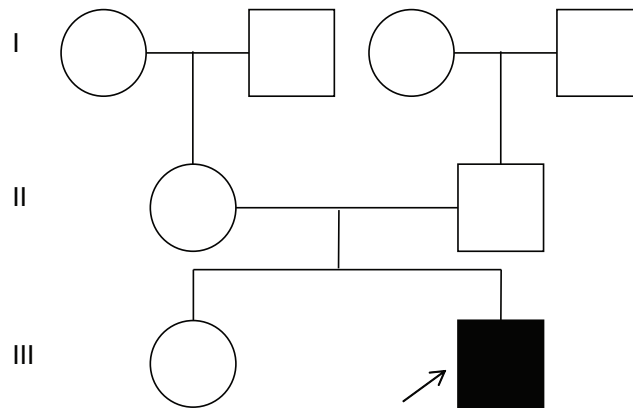
Tablica 21. Genotip i fenotip X-vezanih recesivnih bolesti

Fenotip	Genotip		Rizik za prenošenje mutiranog gena na potomstvo	Nositelji
	simbol	opis		
bolesne žene			M/Ž:	
zdrave žene				
bolesni muškarci			M: Ž:	
zdravi muškarci				

2. Određivanje genotipova na temelju rodoslovnog stabla

Na slici 40 prikazano je rodoslovno stablo obitelji u kojoj najmlađi sin u trećoj generaciji ima fragilni X sindrom. Kako objašnjavate da je dječak jedino dijete s ovom bolešću u obitelji?

Pored simbola svake osobe upišite odgovarajuće genotipove i ucrtajte nositelje.



Slika 40. Rodoslovno stablo obitelji s fragilnim X sindromom

Ishodi učenja:

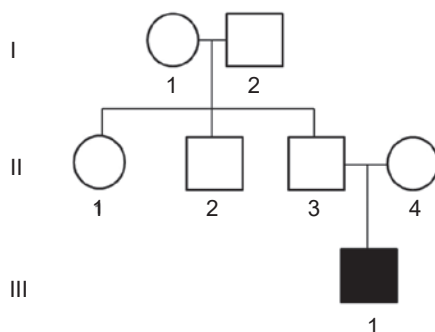
- objasniti i prepoznati osnovne principe različitih tipova nasljeđivanja genskih bolesti
- izračunati rizik ponovnog javljanja za osnovne tipove nasljeđivanja genskih bolesti
- definirati i objasniti posebne genetičke fenomene koji utječu na kliničku sliku autosomno dominantnih bolesti: penetrabilnost, ekspresivnost, zigotnost, anticipacija, kasnija dob pojave
- definirati i razlikovati vrste prediktivnog genetičkog testiranja
- definirati određivanje statusa nositelja.

SEMINAR 7 – GENESKE BOLESTI POVEZANE S RAZVOJNIM GOVORNO-JEZIČNIM POREMEĆAJIMA

Dr. sc. Anita Barišić / Doc. dr. sc. Nina Pereza

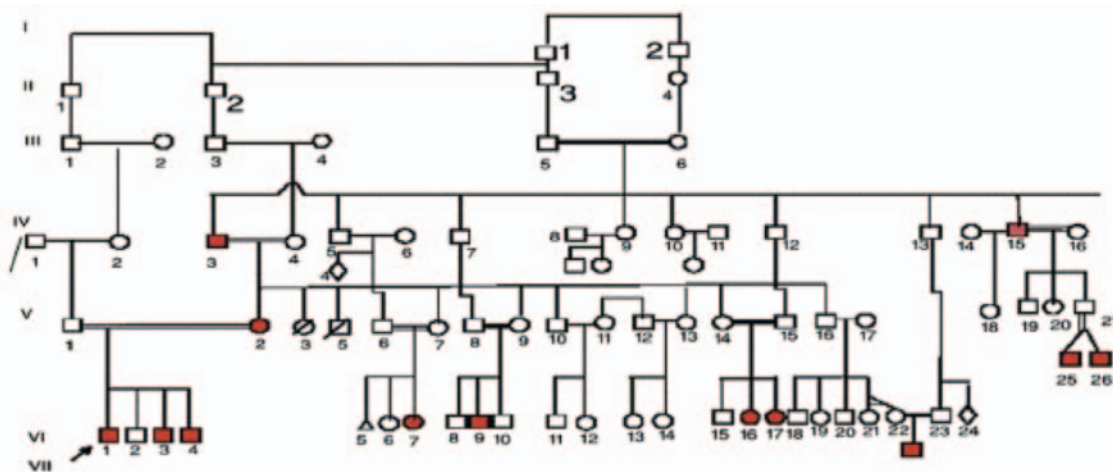
1. MUCANJE

Slučaj 1A. Dječak u dobi od osam godina muca od četvrte godine. Roditelji navode da im se čini kako dječak muca od dočeka jedne nove godine na javnom prostoru. Iako se roditeljima činilo da je napredovao po provođenju logopedskih vježbi, zabrinuti su jer se stanje pogoršalo od polaska u školu. Iako dijete savladava gradivo, odbija verbalizaciju u nastavi. U kontaktu je povučen, preplašen, komunicira samo s roditeljima. Nema drugih klinička obilježja. U obitelji nije bilo sličnih slučajeva.



Slika 41. Rodoslovno stablo obitelji iz slučaja 1A

Slučaj 1B. Dvadesetogodišnji muškarac muca od treće godine. Trenutno studira ekonomiju i prati nastavu bez poteškoća. Rođen je iz braka u krvnom srodstvu, a u obitelji 13 članova ima istu kliničku sliku. Samo dva člana obitelji imala su prolazno mucanje u dobi od 6. do 7. godine života (VI-7 i VI-17), dok je kod ostalih članova mucanje trajno. Fizikalnim pregledom nisu uočena nikakva druga klinička obilježja. Dijagnostičkim genetičkim testiranjem utvrđena je heterozigotna patogena *missense* varijanta sekvence u GNPTAB genu.



Slika 42. Rodoslovno stablo obitelji iz slučaja 1B

(Prilagođeno prema: Nouri N, Nouri N, Abdali H, Shafie M, Karimi H. Stuttering: Genetic updates and a case report. Adv Biomed Res. 2012;1:14.)

Pitanja:

1. Podsjetite se s vježbe 2 jesu li slučajevi 1A i 1B izolirani ili složeni fenotipovi, sporadični ili obiteljski slučajevi te postoje li negenetički čimbenici rizika.
2. Prema rodoslovnom stablu na slici 42 zaključite o kojem se tipu nasljeđivanja može raditi u ove obitelji.

3. Na koji će način uzročna *missense* varijanta u GNPTAB genu utjecati na strukturu enzima?

4. Kakva je posljedica za hidrolitičke enzime koji su namijenjeni lizosomima u slučaju heterozigotnih GNPTAB, GNPTG i NAGPA genskih (vjerojatno) patogenih varijanti?

5. Što možete zaključiti o ekspresivnosti varijanti u GNPTAB genu koje uzrokuju obiteljsko perzistentno mucanje?

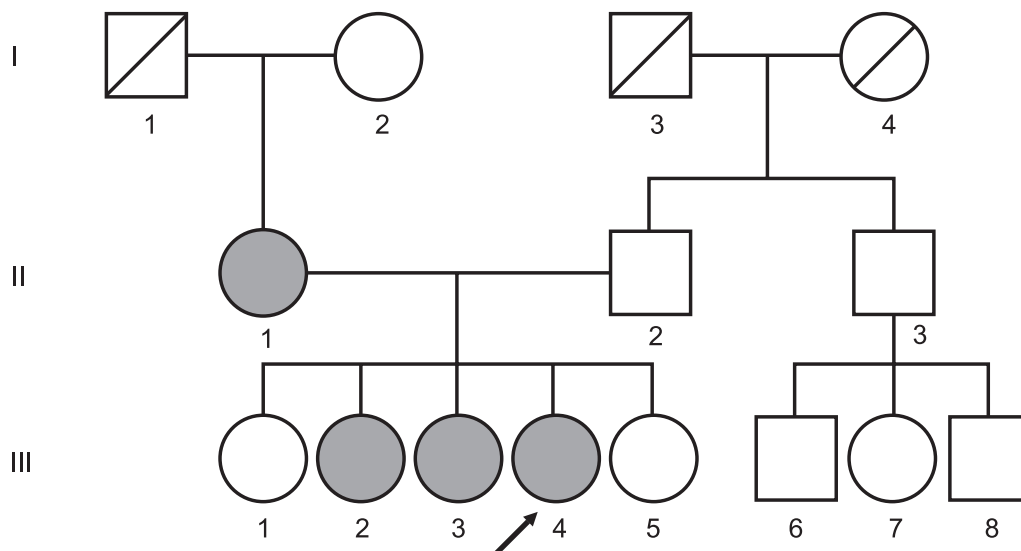
6. Kakav je rizik da će djeca probanda naslijediti uzročnu varijantu? _____
7. Usmeno prokomentirajte alelne poremećaje za GNPTAB i GNPTG gene.
8. Usmeno prokomentirajte mogućnosti doseg logopedске intervencije za slučaj 1A i 1B.

2. DJEČJA GOVORNA APRAKSIJA

Slučaj 2

Kod logopeda dolazi djevojka u dobi od 16 godina s majkom i sestrom. Logoped je pred dva mjeseca uputio pacijenticu medicinskom genetičaru zbog dječje govorne apraksije i teškog intelektualnog zaostajanja. Iako je razvoj bio značajno usporen, na genetičko testiranje pacijentica dolazi kasno zbog socioekonomskih prilika i života u malom dislociranom selu. Majka i dvije sestre također imaju poremećaj govora. Heteroanamnestički se od majke saznaje da je pacijentica rođena terminski, iz četvrte, uredno kontrolirane trudnoće s 3000 g mase. Perinatalna anamneza neupadna, hranjenje uredno. Oštećenje sluha nije zabilježeno. U dobi od 10 mjeseci dolazi do febrilnih konvulzija popraćenih epileptičkim napadajima, koji su uspješno tretirani lijekovima. MR uredan. Pacijentica samostalno hoda u dobi od 15 mjeseci, međutim, roditelji primjećuju da su pokreti tromi i usporeni te da djevojčica često pada. Neurolog bilježi hipotoniju miškulature i nestabilnost te upućuje djevojčicu u dobi od dvije godine na fizioterapiju. Razvoj govora je odgođen i usporen, dominantno u polju motoričkog govora. Također, utvrđeno je teško intelektualno zaostajanje (IQ = 31). Uključuje se u program specijalizirane rehabilitacije i logopedске terapije.

Fizikalnim pregledom ustanovljene su uredne antropometrijske mjere za dob, ali su uočene sljedeće minor anomalije: nisko čelo, hipertelorizam, velika usta, dugi i tanki prsti. Unutarnji organi i vanjsko spolovilo uredni. Neurološkim pregledom utvrđena usporenost pokreta, torakolumbarna skolioza, blaga mišićna atrofija s usporenim refleksima, konvergentni strabizam te intelektualno zaostajanje. Majci je objašnjen nalaz genetičkog testiranja i limitirani doseg terapije, a pacijentica je upućena na daljnje, redovite terapije s naglaskom na govorne vježbe. Dijagnostičkim genetičkim testiranjem utvrđena je heterozigotna patogena delecija u FOXP2 genu.



Slika 43. Rodoslovno stablo obitelji iz slučaja 2

(Prilagođeno prema: Nagy O, Kárteszi J, Elmont B, Ujfalusi A. Case Report: Expressive Speech Disorder in a Family as a Hallmark of 7q31 Deletion Involving the FOXP2 Gene. Front Pediatr. 2021;9:664548.)

Pitanja:

1. Podcrtajte glavna klinička obilježja pacijentice ravnom crtom, a ona koja se odnose na poremećaj govora i jezika valovitom crtom.

2. Radi li se u slučaju 2 o izoliranim ili složenom fenotipu, sporadičnom ili obiteljskom slučaju te postoje li negenetički čimbenici rizika.

3. Prema slici 43 odredite koji su članovi obitelji bolesni.

4. Na temelju anamneze i rodoslovnog stabla na slici 43 zaključite o kojem se tipu nasljeđivanja može raditi u ove obitelji.

5. A) Prema tablici 22 usporedite klinička obilježja pacijentice o obilježjima ostalih članova obitelji te usmeno prokomentirajte.

Tablica 22. Klinička obilježja zahvaćenih članova obitelji

	II-1 (majka)	III-2 (sestra)	III-3 (sestra)	III-4 (pacijentica)
Dob (godine)	49	27	25	16
Tip poremećaja govora	DGA	DGA	dispraksija govora	DGA
Psihomotorni razvoj	normalan	normalan	graničan (IQ = 81)	umjereno do značajno intelektualno zaostajanje (IQ = 41)
Dismorfologija	+	+	-	+
Školovanje	normalno	normalno	normalno	posebna škola
Logopedске vježbe	+	+	+	+
Posao	+	-	+	-
Socijalni kontakt	normalan	određene poteškoće	normalan	značajni poremećaj

B) Ako je penetrabilnost potpuna, što zaključujete o ekspresivnosti varijante?

C) Uočite opisana kraniofacijalna dismorfna obilježja pacijentice te opišite obilježja majke (II-1) i sestre pacijentice (III-3).

6. Kakva je prognoza za potomstvo za osobe III-1 i III-2?

Ishodi učenja:

- nabrojiti i razlikovati najčešće genske uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- opisati kliničku sliku genski uzrokovanih razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti tip nasljeđivanja za najčešće genske uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti potencijal i doseg logopedске intervencije.

SEMINAR 7 – GENESKE BOLESTI POVEZANE S RAZVOJNIM GOVORNO-JEZIČNIM POREMEĆAJIMA

Dr. sc. Anita Barišić / Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. Fragilni X sindrom

Slučaj 1. Paolo je živahan šestgodišnji dječak s genetički potvrđenim fragilnim X sindromom, hemizigotna patogena varijanta – dinamična mutacija u FMR1 genu. Paolo obožava pjevanje i grljenje, ali u susretu s drugim ljudima postaje jako tih te izbjegava ljudski kontakt. Većina Paolovih izričaja duga je dvije do tri riječi, s naprednijim razumijevanjem nego izražavanjem. Iako je Paolov govor sam po sebi razumljiv, on govori brzo i vrlo ga je teško razumjeti u razgovoru. Ne voli odgovarati na pitanja i brzo mijenja temu ako mu se tema ne sviđa. Majka je u razgovoru razgovijetna, ali napominje kako nakon poroda više nikada nije dobila menstruaciju. (Prilagođeno prema: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fxs/stories.html>)

Pitanja:

1. Podcrtajte glavna klinička obilježja koja se odnose na jezik i govor te usmeno prokomentirajte.
2. Postoji li u dječaka intelektualno zaostajanje? DA NE
3. Postoje li u dječaka znakovi poremećaja autističnog spektra? DA NE
4. Prema slici koja će biti prikazana na nastavi, opišite kraniofacijalna dismorfna obilježja.

5. Kako objašnjavate činjenicu da samo 50 % žena s punom mutacijom razvija intelektualno zaostajanje?

6. Kako objašnjavate činjenicu da majka dječaka iz slučaja 1 ima ranu menopauzu?

7. Genetičkim testiranjem u dječaka je utvrđeno 300 CGG ponavljanja, a u njegove majke 168. Kako objašnjavate nejednak broj ponavljanja u dječaka i majke?

8. Kakav je rizik da će roditelji ponovno dobiti dijete s fragilnim X sindromom? _____

2. SINDROM RETT

Slučaj 2A. Rea je djevojčica u dobi od dvije i pol godine i primljena je na bolničku obradu s postavljenom dijagnozom sindroma Rett, patogena heterozigotna *missense* varijanta u MeCP2 genu zbog zaostajanja u rastu, postupnog gubitka govornih vještina, loše socijalne interakcije i stereotipnih pokreta ruku u posljednjoj godini života. Djevojčica je rođena iz kontrolirane trudnoće vaginalnim porodom u seoskoj bolnici. Obiteljska anamneza je negativna na genetičke i psihijatrijske bolesti. Prvih 13 mjeseci Rea je pratila krivulju rasta i razvoja za dob, pokazivala odgovarajuću društvenu interakciju, uspostavljala odgovarajući kontakt očima s roditeljima, govoreći dvostruke slogove u dobi od sedam mjeseci. Hoda uz potporu s 13 mjeseci. U posljednjoj godini, međutim, primijećeno je da djevojčica više ne raste primjereno dobi te da ne razvija komunikacijske vještine. Javljaju se stereotipni pokreti ruku. Pacijentica više puta šakama s obje ruke dodiruje lice. Hod je nespretan. Govor je nazadovao do pukog brbljanja. Visina i težina su ispod 50. percentile. Neurološki pregled je u granicama normale. Elektroencefalografija, kompjutorizirana tomografija mozga i audiometrija neupadne. Formalno testiranje IQ-a nije bilo moguće. (Prilagođeno prema: Sharma ER, Debsikdar AV, Napade NM, Shetty JV. Silent angel: A case report on Rett syndrome. Med J DY Patil Univ 2015;8:247-9)

Slučaj 2B. Pogledajte Gabinu priču na sljedećoj poveznici: <https://www.youtube.com/watch?v=H2iKz1Cx-HQ>

Pitanja:

1. Usporedite kliničku sliku djevojčica popunjavajući tablicu 23.

Tablica 23. Usporedba djevojčica Ree i Gabi

Kliničko obilježje	Rea	Gabi
Izolirani / sindromski slučaj		
Sporadičan / obiteljski slučaj		
Kraniofacijalna dismorfna obilježja		
Stupanj intelektualnog zaostajanja		
Poremećaj neverbalnog učenja (+/-)		
Poremećaj autističnog spektra (+/-)		

2. Kako biste objasnili sljedeće fenomene?

A) Ista varijanta sekvence u različitim djevojčica sa sindromom Rett dovodi do različite težine kliničke slike.

B) Različita klinička slika u različitim djevojčica uzrokovana različitim MeCP2 varijantama sekvence.

3. Usmeno prokomentirajte mogućnosti logopedске terapije.

3. PRIROĐENA GLUHOĆA

Slučaj 3A. Marko ima 24 godine i student je četvrte godine prava, ima senzoneuralni tip gluhoće i poremećaje vida zbog retinitis pigmentose. Pred godinu dana mu je genetičkim testiranjem potvrđen sindrom Usher tip I, homozigotna nonsense varijanta u CDH23 genu. Ima sestru s istim genetičkim poremećajem i istim varijantama. Gluhoća je detektirana u dobi od jednog mjeseca. Ugrađena mu je pužnica u dobi od 5 godina i od tada je vrlo zadovoljan kako funkcionira. Njegov govor se s vremenom popravlja, iako ga novi sugovornici često teže razumiju. Na razumljivost utječu artikulacijske i prozodijske pogreške (pogreške u naglašavanju). Marko je krenuo na govorne vježbe tek nedavno, nakon velike pauze u srednjoj školi i na fakultetu. Trenutno je pri kraju i govornih vježbi i rehabilitacije slušanja. Vježbe se provode dva puta tjedno u dva bloka po 50 minuta. Po završetku 43 sata s terapeutom, postignuta su poboljšanja u svim poljima (videopoveznica).

Poveznica: [Case Study 3 | Speech and Language Professionals \(rit.edu\)](#)

Slučaj 3B. Dječak u dobi od tri godine ima obostranu gluhoću. Nakon pozitivnog novorođenačkog testa probira, dječaku je u dobi od šest tjedana dijagnosticirana prirođena gluhoća. Roditelji su zdravi, obje obitelji žive u Hrvatskoj barem tri generacije unazad i nema konsangviniteta. Obiteljska anamneza oštećenja sluha u djetinjstvu negativna je. Trudnoća i porod djeteta bili su uredni. Nemaju druge djece.

Pitanja:

1. Kako se dijele oštećenja sluha s obzirom na uzrok?

2. Kako biste razlikovali genetičku i negenetičku etiologiju prirođene gluhoće, tj. kako biste znali koje dijete uputiti na genetičko testiranje?

3. Usmeno prokomentirajte što je genetička heterogenost.

4. Koji od pacijenata ima izoliranu, a koji sindromsku gluhoću? _____

5. A) Sindrom Usher tipa 1 može biti uzrokovan varijantama sekvence u jednom od šest različitih gena koji sudjeluju u različitim procesima u unutarnjem uhu i mrežnici te je obilježen prirođenom gluhoćom i razvojem sljepoće zbog retinitis pigmentose. Što zaključujete o tipu nasljeđivanja sindroma i statusu roditelja u ovom slučaju s obzirom na to da su i mladić i njegova sestra bolesni?

B) Koja vrsta genetičkog testiranja je indicirana u roditelja i drugih zdravih srodnika u ovom slučaju?

6. O kojem se tipu nasljeđivanja vjerojatno radi u slučaju 3B? _____

7. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje u slučaju 3B? _____

4. NEUROMIŠIĆNE BOLESTI

Slučaj 4A. Dječak s miotoničnom distrofijom dolazi logopedu u dobi od pet godina u invalidskim kolicima. Teško pokreće mišiće cijelog tijela, ima kataraktu te atrofiju mišića lica i vrata. Prilikom rukovanja, dječak teško opušta šaku. Otežano guta i s velikim naporom započinje govor, koji je usporen, nejasan i nazalan. U dječaka je prisutna hipersalivacija. Roditelji navode da majka ima slabost mišića od 20. godine života, ali je većinom samostalna i može se samostalno kretati. Dječak ima starijeg brata (10 godina) koji je zdrav.

Slučaj 4B. U ambulantu dolaze roditelji s četverogodišnjim sinom s Duchenneovom mišićnom distrofijom. Zabrinuti su već neko vrijeme jer dijete često pada, ima poteškoće prilikom trčanja, skakanja, penjanja po stepenicama. Vrlo kasno je počeo govoriti, ali to su pripisivali vjerovanju da „dečkići kasnije počinju pričati“. No, dječak još uvijek slabo govori, uglavnom pokazuje stvari koje mu se sviđaju. Fizikalnim pregledom uočava se blaga skolioza te početna pseudohipertrofija listova. Dječak teško pronalazi odgovarajuće riječi te ih nelogično pokušava povezati u jednostavne rečenice. Često griješi u artikulaciji. Laboratorijski nalazi ukazuju na izuzetno visoke razine kreatin kinaze. Utvrđena je abnormalnost EKG nalaza. (Prilagođeno prema: https://www.physio-pedia.com/Case_Study_-_Myotonic_Dystrophy_Type_1)

Pitanja:

1. Podcrtajte osnovna klinička obilježja u oba slučaja te ih usmeno prokomentirajte, posebice one vezane uz poremećaje razvoja govora i jezika.
2. Usporedite pacijente u slučaju 4A i 4B popunjavajući tablicu 24.

Tablica 24. Usporedba slučajeva 4A i 4B

	Slučaj 4A	Slučaj 4B
Izolirani / sindromski slučaj		
Sporadičan / obiteljski slučaj		
Postoji li intelektualno zaostajanje?		
Dijagnoza		
Tip nasljeđivanja		
Uzročni gen		
Vrsta uzročne varijante sekvence		
Rizik da će roditelji ponovno dobiti dijete s istom bolešću		

3. Kako objašnjavate činjenicu da u slučaju 4A majka ima blažu kliničku sliku, a u slučaju 4B nema oboljelih u obitelji?

Ishodi učenja:

- nabrojiti i razlikovati najčešće genske uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- opisati kliničku sliku genski uzrokovanih razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti tip nasljeđivanja za najčešće genske uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti potencijal i doseg logopedске intervencije.

VJEŽBA 5 – OSNOVE INTERPRETACIJE NALAZA GENETIČKOG TESTIRANJA GENSKIH POREMEĆAJA

Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. A) Podsjetite se slučajeva pacijenata koji imaju genske bolesti, a koji su analizirani na seminaru 7. Za objašnjenje načina navođenja varijanti sekvence u nalazima pomozite se slikom 44.

OBITELJSKO PERZISTENTNO MUCANJE

- muškarac (20 godina) – mucanje od treće godine
- 13 članova obitelji ima sličnu kliničku sliku (2 prolazno, 11 perzistentno)
- heterozigotna patogena *missense* varijanta sekvence u GNPTAB genu (egzon 19: c.3598 G>A, p.Glu1200Lys)

DJEČJA APRAKSIJA GOVORA

- djevojka (16 godina) – DGA i teško intelektualno zaostajanje
- majka i dvije sestre imaju blažu kliničku sliku
- heterozigotna patogena delecija u FOXP2 genu (c.1614delT, p.Phe538Leufs)

SINDROM RETT

- djevojčica (2,5 godine) – razvojno zaostajanje, gubi govorne vještine, loše razvijena socijalna interakcija, stereotipije ruku
- heterozigotna patogena *missense* varijanta u MeCP2 genu (egzon 3: c.397C>T, p.Arg145Cys)

PRIROĐENA GLUHOĆA – SINDROM USHER TIPA 1

- muškarac (20-ak godina) – senzorneuralna gluhoća i poremećaji vida
- sestra s istom kliničkom slikom
- homozigotna patogena *nonsense* varijanta u CDH23 genu (egzon 3: c.65C>T)

PRIROĐENA GLUHOĆA – GJB2

- dječak (3 godine) – obostrana gluhoća
- homozigotna patogena delecija u GJB2 genu (35delG)

FRAGILNI X SINDROM

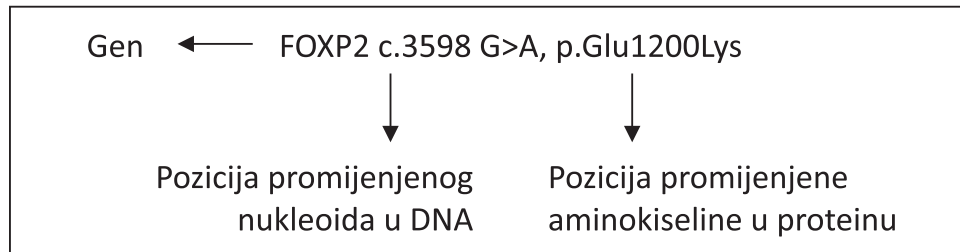
- dječak (6 godina) – intelektualno zaostajanje i razni razvojni govorno-jezični poremećaji
- majka ima prijevremenu menopauzu
- hemizigotna patogena varijanta – dinamična mutacija u FMR1 genu (300 CGG ponavljanja)

MIOTONIČNA DISTROFIJA

- dječak (5 godina) – slabost i atrofija mišića, dizartrija
- majka ima slabost mišića od 20. godine
- heterozigotna patogena varijanta – dinamična mutacija u DMPK genu (1.100 CTG ponavljanja)

DUCHENNEOVA MIŠIĆNA DISTROFIJA

- dječak (4 godine) – slabost mišića, zaostajanje u razvoju govora, dizartrija
- hemizigotna patogena delecija u DMD genu (delecija egzona 45-47)



Slika 44. Primjer pisanja varijanti u nalazima genetičkog testiranja

B) U sljedećim zadacima bit će prikazan nalaz dijagnostičkog genetičkog testiranja za svakog pacijenta. Najprije usmeno prokomentirajte svaki nalaz te potom odgovorite na pitanja vezana uz njegovu interpretaciju. (Napomena: struktura pisanja nalaza može se razlikovati među laboratorijima).

ZADACI PO TIPU „PROBLEMA OBRADU PACIJENTA“

Zadaci se sastoje od kratkog opisa pacijenta (analiza slučaja), nalaza genetičkog testiranja i različitih pitanja o pacijentu, nalazu genetičkog testiranja i bolesti (npr. uzroci, klinička slika, genetički fenomeni, način nasljeđivanja...).

1. OBITELJSKO PERZISTENTNO MUCANJE

- muškarac (20 godina) – mucanje od treće godine
- 13 članova obitelji ima sličnu kliničku sliku (2 prolazno, 11 perzistentno)
- heterozigotna patogena *missense* varijanta sekvence u GNPTAB genu (egzon 19: c.3598 G>A, p.Glu1200Lys)

Nalaz sekvenciranja kliničkog egzoma

BROJ PROTOKOLA:

IME I PREZIME PACIJENTA:

DATUM ROĐENJA:

VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: Genomski DNA izoliran iz pune krvi

PRETRAGU ZATRAŽIO LIJEČNIK:

INDIKACIJA: Obiteljsko perzistentno mucanje

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: Sekvenciranje kliničkog egzoma

DATUM NALAZA:

U suradnji s Kliničkim institutom za medicinsku genetiku Univerzitetnog kliničkog centra Ljubljana napravljeno je sekvenciranje kliničkog egzoma metodom sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*), kao i analiza gena povezanih s kliničkom prezentacijom (lista gena dostupna na upis). Analiza uključuje sekvenciranje kodirajućih regija gena definiranih na temelju istaknute kliničke prezentacije...

REZULTATI ANALIZE:

U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:

Gen	Varijanta (UCSC, hg19)	Promjena transkripta	Promjena sekvence aminokiselina	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
GNPTAB	chr12:g.101753376C>T	NM_024312.5:c.3598G>A	p.Glu1200Lys	<i>Missense</i> varijanta / Klasa 5 – patogena varijanta	Heterozigot

Heterozigotna varijanta **c.3598G>A (NM_024312)** u genu **GNPTAB** dovodi do zamjene aminokiseline glutamin s lizinom na 1200. poziciji sekvence aminokiselina koju kodira GNPTAB...

...Varijanta je zabilježena u bazi podataka klinički relevantnih varijanti ClinVar pod pristupnim brojem 68107 kao patogena varijanta (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/68107/>)...

...U skladu sa standardima ACMG/AMP i smjernicama za interpretaciju varijanta sekvenci (Richards et al. 2015.) ova se varijanta klasificira kao patogena varijanta (kategorije dokaza PS1, PM1, PM2, PP4, PP3)...

INTERPRETACIJA:

Sekvenciranjem kliničkog egzoma u pacijenta je utvrđena heterozigotna patogena varijanta u GNPTAB genu. Patogene heterozigotne varijante u GNPTAB genu predstavljaju utvrđen uzrok obiteljskog perzistentnog mucanja (OMIM * 607840). U ovom dijelu mogu se dodatno opisivati posebnosti svake bolesti (genetički fenomeni...).

...Opis dokaza koji govore u prilog patogenosti varijante... Vodeći se dokazima, navedenu varijantu klasificiramo kao patogenu varijantu.

S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u GNPTAB genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zgotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje?

AD

AR

XD

XR

4. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo probanda?

5. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji?

NE

DA

Usmeno prokomentirajte.

2. DJEČJA APRAKSIJA GOVORA

- djevojka (16 godina) – DGA i teško intelektualno zaostajanje
- majka i dvije sestre imaju blažu kliničku sliku
- heterozigotna patogena delecija u FOXP2 genu (c.1614delT, p.Phe538Leufs)

(Dio) Nalaz sekvenciranja cjelokupnog egzoma

VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: Genomska DNA izolirana iz pune krvi

PRETRAGU ZATRAŽIO LIJEČNIK:

INDIKACIJA: dječja apraksija govora

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: Sekvenciranje cjelokupnog egzoma

U suradnji s Kliničkim institutom za medicinsku genetiku Univerzitetnog kliničkog centra Ljubljana napravljeno je sekvenciranje kliničkog egzoma metodom sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*), kao i analiza gena povezanih s kliničkom prezentacijom (lista gena dostupna na upis). Analiza uključuje sekvenciranje kodirajućih regija gena definiranih na temelju istaknute kliničke prezentacije...

REZULTATI ANALIZE:

U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:

Gen	Varijanta (UCSC, hg19)	Promjena transkripta	Promjena sekvence aminokiselina	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
FOXP2	chr7:g.114659638del	NM_014491.4:c.1614delT	p.Phe538fs	Frameshift varijanta / Klasa 5 – patogena varijanta	Heterozigot

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo probanda? _____

5. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji? NE DA

3. SINDROM RETT

- djevojčica (2,5 godine) – razvojno zaostajanje, gubi govorne vještine, loše razvijena socijalna interakcija, stereotipije ruku
- heterozigotna patogena *missense* varijanta u MeCP2 genu (egzon 3: c.397C>T, p.Arg145Cys)

(Dio) Nalaz sekvenciranja cjelokupnog egzoma

VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: Genomski DNA izoliran iz pune krvi

PRETRAGU ZATRAŽIO LIJEČNIK:

INDIKACIJA: Sumnja na sindrom Rett

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: Sekvenciranje cjelokupnog egzoma

U suradnji s Kliničkim institutom za medicinsku genetiku Univerzitetnog kliničkog centra Ljubljana napravljeno je sekvenciranje kliničkog egzoma metodom sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*), kao i analiza gena povezanih s kliničkom prezentacijom (lista gena dostupna na upis). Analiza uključuje sekvenciranje kodirajućih regija gena definiranih na temelju istaknute kliničke prezentacije...

REZULTATI ANALIZE:

U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:

Gen	Varijanta (UCSC, hg19)	Promjena transkripta	Promjena sekvence aminokiselina	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
MeCP2	chrX:g.154031431G>A	NM_001110792.2:c.397C>T	p.Arg133Cys	Missense varijanta / Klasa 5 – patogena varijanta	Heterozigot

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji? NE DA

Usmeno prokomentirajte.

5. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo roditelja? _____

4. PRIROĐENA GLUHOĆA – SINDROM USHER TIPA 1

- muškarac (20-ak godina) – senzoneuralna gluhoća i poremećaji vida
- sestra s istom kliničkom slikom
- homozigotna patogena nonsense varijanta u CDH23 genu (egzon 3: c.172C>T)

(Dio) Nalaz sekvenciranja kliničkog egzoma

VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: Genomski DNA izoliran iz pune krvi

PRETRAGU ZATRAŽIO LIJEČNIK:

INDIKACIJA: Prirođena gluhoća (sumnja na sindrom Usher)

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: Sekvenciranje kliničkog egzoma

U suradnji s Kliničkim institutom za medicinsku genetiku Univerzitetnog kliničkog centra Ljubljana napravljeno je sekvenciranje kliničkog egzoma metodom sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*), kao i analiza gena povezanih s kliničkom prezentacijom (lista gena dostupna na upis). Analiza uključuje sekvenciranje kodirajućih regija gena definiranih na temelju istaknute kliničke prezentacije...

REZULTATI ANALIZE:

U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:

Gen	Varijanta (UCSC, hg19)	Promjena transkripta	Promjena sekvence aminokiselina	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
CDH23	chr10:g.71439896	NM_022124.6:c.65G>A	p.Trp22Ter	Nonsense varijanta / Klasa 5 – patogena varijanta	Homozigot

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji? NE DA

Usmeno prokomentirajte.

5. O kojoj bi se vrsti genetičkog testiranja radilo u asimptomatskih članova obitelji?

6. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo roditelja? _____

5. PRIROĐENA GLUHOĆA – GJB2

- dječak (3 godine) – obostrana gluhoća
- homozigotna patogena delecija u GJB2 genu (35delG)

NALAZ ANALIZE DNA

Ime i prezime:

Datum rođenja:

Broj protokola:

Tražena analiza:

Analiza prisutnosti mutacija 35delG u genu GJB2

Indikacija:

Kongenitalna senzoneuralna gluhoća

Tip uzorka:

Periferna krv

Metoda:

Lančana reakcija polimerazom (Polymerase Chain Reaction, PCR)
(Scott DA, 1998; del Castillo I et al, 2003).

Datum prijema uzorka:

REZULTAT:

Test: PCR	Rezultat
• 35delG	+ / +

- nema patogene varijante
- + patogena varijanta je prisutna

INTERPRETACIJA:

U pacijenta je utvrđena homozigotna patogena 35delG varijanta u GJB2 genu. Patogene homozigotne varijante u GJB2 genu predstavljaju utvrđen uzrok prirođene gluhoće (OMIM #220290).

S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u GJB2 genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji? NE DA

Usmeno prokomentirajte.

5. O kojoj bi se vrsti genetičkog testiranja radilo u asimptomatskih članova obitelji?

6. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo roditelja? _____

6. FRAGILNI X SINDROM

- dječak (6 godina) – intelektualno zaostajanje i razni razvojni govorno-jezični poremećaji
- majka ima prijevremenu menopauzu
- hemizigotna patogena varijanta – dinamična mutacija u FMR1 genu (300 CGG ponavljanja)

NALAZ ANALIZE DNA

Ime i prezime:

Datum rođenja:

Broj protokola:

Tražena analiza: **Analiza broja trinukleotidnih ponavljanja u genu FMR1**

Indikacija: Sumnja na Fragilni X sindrom

Tip uzorka: Periferna krv

Metoda: **Triplet repeat PCR**

Datum prijema uzorka:

REZULTAT:

U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:

Gen	Broj CGG trinukleotidnih ponavljanja (prvi i drugi alel)	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
FMR1	20+/-1 i 300+/-1	Trinukleotidna ekspanzija / Klasa 5 – patogena varijanta	Hemizigot

U FMR1 genu je utvrđena prisutnost trinukleotidne ekspanzije (300+/-1 ponavljanje), što je u patogenom rasponu.

INTERPRETACIJA:

U pacijenta je utvrđena hemizigotna patogena varijanta u FMR1 genu. Patogene hemizigotne varijante u FMR1 genu predstavljaju utvrđen uzrok Fragilnog X sindroma (OMIM #300624).

S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u FMR1 genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Je li potrebno testirati druge članove ove obitelji? NE DA

Usmeno prokomentirajte.

5. O kojoj bi se vrsti genetičkog testiranja radilo u drugih članova obitelji?

6. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo roditelja? _____

7. MIOTONIČNA DISTROFIJA

- dječak (5 godina) – slabost i atrofija mišića, dizartrija
- majka ima slabost mišića od 20. godine
- heterozigotna patogena varijanta – dinamična mutacija u DMPK genu (1.100 CTG ponavljanja)

NALAZ ANALIZE DNA

Ime i prezime:

Datum rođenja:

Broj protokola:

Tražena analiza: **Analiza broja trinukleotidnih ponavljanja u genu DMPK**

Indikacija: Sumnja na miotoničnu distrofiju

Tip uzorka: Periferna krv

Metoda: **Triplet repeat PCR**

Datum prijema uzorka:

REZULTAT:

U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:

Gen	Broj CGG trinukleotidnih ponavljanja (prvi i drugi alel)	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
DMPK	20+/-1 i 1100+/-1	Trinukleotidna ekspanzija / Klasa 5 – patogena varijanta	Heterozigot

U DMPK genu je utvrđena prisutnost trinukleotidne ekspanzije (1100+/-1 ponavljanje), što je u patogenom rasponu.

INTERPRETACIJA:

U pacijenta je utvrđena hemizigotna patogena varijanta u DMPK genu. Patogene heterozigotne varijante u DMPK genu predstavljaju utvrđen uzrok miotonične distrofije (OMIM #602668).

S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u DMPK genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji? NE DA

Usmeno prokomentirajte.

5. O kojoj bi se vrsti genetičkog testiranja radilo u asimptomatskih članova obitelji?

6. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo probanda? _____

8. DUCHENNEOVA MIŠIĆNA DISTROFIJA

- dječak (4 godine) – slabost mišića, zaostajanje u razvoju govora, dizartrija
- hemizigotna patogena delecija u DMD genu (delecija egzona 45-47)

NALAZ ANALIZE DNA

Ime i prezime:

Datum rođenja:

Broj protokola:

Indikacija: Duchenneova mišićna distrofija

Tip uzorka: Periferna krv

Metoda: **PCR MLPA**

Datum prijema uzorka:

REZULTAT:

Gen (Transkript; metoda)	Rezultat
DMD (NM_004006.3; MLPA)	Xp21.2(DMD, egzoni 45-47)x0

ZAKLJUČAK:

Rezultat analize potvrđuje deleciju egzona 45-47 u DMD genu. **S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u DMD genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.**

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?

2. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zigotnosti?

3. Kako se bolesti nasljeđuje? AD AR XD XR

4. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji? NE DA

Usmeno prokomentirajte.

5. O kojoj bi se vrsti genetičkog testiranja radilo u asimptomatskih članova obitelji?

Ishodi učenja:

- osnovno interpretirati nalaz genetičkog testiranja genskih poremećaja
- objasniti i prepoznati osnovne principe različitih tipova nasljeđivanja genskih poremećaja
- izračunati rizik ponovnog javljanja za osnovne tipove nasljeđivanja genskih poremećaja.

SEMINAR 8 – ZNANSTVENA ISTRAŽIVANJA GENSKE PODLOŽNOSTI ZA RAZVOJNE GOVORNO-JEZIČNE POREMEĆAJE. MEDICINA TEMELJENA NA DOKAZIMA.

Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlič / Tea Mladenić, mag. biotech. med.

1. Proučite izgled znanstvenog članka prikazanog na slici 45.
 - A) Pronađite dijelove znanstvenog članka
 - B) Usmeno prokomentirajte sadržaj i značaj svakog pojedinog dijela

Received 21 March 2018 | Revised 11 June 2018 | Accepted 27 July 2018
DOI: 10.1111/jcpp.12742

REGULAR RESEARCH PAPER

Genetic risk factors for schizophrenia associate with sleep spindle activity in healthy adolescents

Ilona Merikanto^{1,2} | Siddheshwar Utge³ | Jari Lahti² | Liisa Kuula⁴ | Tommi Makkonen¹ | Marius Lahti-Pulkkinen^{1,2} | Kati Heinonen¹ | Katri Rääkkönen¹ | Sture Andersson³ | Timo Strandberg^{4,5} | Anu-Katriina Pesonen¹

¹Department of Psychology and Suggestivity, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland
²National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland
³Children's Hospital, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland
⁴University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland
⁵University of Oulu, Center for Life Course Health Research, Oulu, Finland

Abstract
Schizophrenia has been associated with disturbed sleep, even before the onset of the disorder, and also in non-schizophrenic first-order relatives. This may point to an underlying genetic influence. Here we examine whether weighted polygenic risk scores (PRS) for schizophrenia are associated with sleep spindle activity in healthy adolescents. Our sample comes from a community-based cohort of 157 non-schizophrenic adolescents (57% girls) having both genetic data and an overnight sleep EEG measurement available. Based on a recent genome-wide association study, we calculated PRS for schizophrenia across the whole genome. We also calculated PRS for the CACNA1I gene region, which has been associated with both schizophrenia and sleep spindle formation. We performed an overnight sleep EEG at the homes of the participants. Stage two sleep spindles were detected using an automated algorithm. Sleep spindle amplitude, duration, intensity and density were measured separately for central and frontal derivations and for fast (13–16 Hz) and slow (10–13 Hz) spindles. PRS for schizophrenia was associated with higher fast spindle amplitude ($p = 0.04$), density ($p = 0.006$) and intensity ($p = 0.04$) at the central derivation, and PRS in the CACNA1I region associated with higher slow spindle amplitude ($p = 0.01$), duration ($p = 0.03$) and intensity ($p = 0.002$) at the central derivation. A positive association between genetic variants for schizophrenia and sleep spindle activity among healthy adolescents supports a view that sleep spindles and schizophrenia share similar genetic pathways. This study suggests that altered sleep spindle activity might serve as an endophenotype of schizophrenia.

KEYWORDS
adolescence, electroencephalography, polygenic risk score, polysomnography, psychiatric disorder, sleep

1 | INTRODUCTION
Schizophrenia is a major psychiatric disorder showing high heritability (Lichtenstein et al., 2009). Schizophrenia is a highly polygenic disorder, with multiple genes and their interactions each having a relatively small effect in the development of the disorder (Wong & Van Tol, 2002). In the largest published genome-wide association study (GWAS) for schizophrenia, genomic variation, especially in genes related to glutamatergic synaptic and calcium channel function, was implicated (Ripke et al., 2014).

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Statistical analysis
We first analyzed the mean differences for sex in spindle and polysomnography-based general sleep characteristics with one-way ANOVA. We used general linear model analysis (GLM) for predicting spindle activity by weighted polygenic risk score (PRS) for schizophrenia across the whole genome or across the CACNA1I Chr22 region 39975017-40016914, separately for central and frontal derivations and slow and fast spindles. GLM analyses were adjusted for sex and age.

3 | RESULTS

3.1 | General sleep characteristics and spindle activity by sex
As reported previously in the same sample (Merikanto et al., 2017), girls had longer REM ($p = 0.04$) and stage 2 sleep duration and percentage ($p < 0.03$) than boys. Furthermore, the stage 1 percentage was lower among girls than boys ($p = 0.02$) (Table 1). Fast spindle activity was significantly higher among girls than among boys at the central derivation regarding spindle amplitude ($p < 0.0001$), density ($p = 0.0005$) and intensity ($p = 0.00002$). Furthermore, fast spindle intensity was also higher at the frontal derivation among girls than among boys ($p = 0.02$). However, both the fast ($p = 0.004$) and slow ($p = 0.002$) spindle duration at the frontal derivation was lower among girls than boys (Table 2).

TABLE 1 Polysomnography-based general sleep characteristics by sex, analyzed with one-way ANOVA

	Girls (n = 88)	Boys (n = 69)	p
Sleep duration (h:min)	7:48 (1:05)	7:27 (1:05)	0.06
Wake after sleep onset (WASO) (h:min)	0:21 (0:23)	0:35 (0:26)	0.32
REM duration (h:min)	1:41 (0:29)	1:31 (0:29)	0.04
REM percentage	20.1 (4.6)	18.9 (4.9)	0.11
NON-REM duration (h:min)	4:04 (0:47)	5:56 (0:51)	0.20
NON-REM percentage	73.5 (5.3)	73.9 (5.2)	0.66
Stage 1 duration (mean h:min ± SD)	0:47 (0:22)	0:54 (0:22)	0.07
Stage 1 percentage	9.4 (4.3)	11.1 (4.1)	0.02
Stage 2 duration (h:min ± SD)	3:14 (0:39)	2:59 (0:41)	0.01
Stage 2 percentage	39.2 (5.9)	37.0 (5.9)	0.03
Stage 3 duration (h:min ± SD)	2:03 (0:26)	2:03 (0:26)	0.97
Stage 3 percentage	24.9 (6.0)	25.2 (5.9)	0.37

SD, standard deviation.

4 | DISCUSSION
Our results indicated for the first time a link between genetic variation associated with schizophrenia in the largest published GWAS for schizophrenia at the moment (Ripke et al., 2014) and sleep spindle activity. Our findings were thus in line with the assumption of a

TABLE 2 Spindle activity mean and standard deviation (SD) by sex, analyzed with one-way ANOVA

	Girls	Boys	p
Amplitude (µV)			
Central slow	74 26.0 (3.4)	66 25.6 (3.0)	0.6
Frontal slow	88 23.9 (3.4)	69 24.0 (3.0)	0.9
Central fast	75 22.9 (3.3)	67 18.6 (4.7)	7.8×10^{-4}
Frontal fast	86 15.4 (3.8)	69 14.5 (3.5)	0.1
Density (number of spindles per minute)			
Central slow	73 0.5 (0.2)	64 0.5 (0.3)	0.3
Frontal slow	87 1.0 (0.4)	67 1.0 (0.5)	0.3
Central fast	74 0.8 (0.4)	65 0.6 (0.3)	0.0005
Frontal fast	87 0.6 (0.4)	67 0.5 (0.3)	0.1
Duration (s)			
Central slow	74 1.3 (0.1)	66 1.4 (0.1)	0.002
Frontal slow	88 1.4 (0.08)	69 1.3 (0.06)	0.4
Central fast	75 1.4 (0.09)	67 1.4 (0.1)	0.05
Frontal fast	88 1.4 (0.08)	69 1.3 (0.09)	0.004
Intensity (x µV)			
Central slow	74 34.3 (8.3)	66 35.2 (8.3)	0.5
Frontal slow	88 32.3 (7.9)	69 32.0 (7.1)	0.8
Central fast	75 32.6 (8.1)	67 26.0 (7.8)	0.00002
Frontal fast	88 20.9 (5.8)	69 18.8 (4.3)	0.02

5 | CONCLUSIONS
Our study shows for the first time a positive association between genetic variants for schizophrenia and sleep spindle activity among healthy adolescents. Our results support the theory that sleep spindles and schizophrenia may share similar genetic pathways (Manoach et al., 2016), although the direction of the effect in the current study was unexpected. However, the idea of altered sleep spindle activity as an endophenotype of schizophrenia, may still be valid. More studies in healthy as well as in non-medicated populations are warranted, as neuroleptic medication may also cause sleep spindle deficits (Ferrarelli et al., 2010, 2007; Manoach et al., 2014).

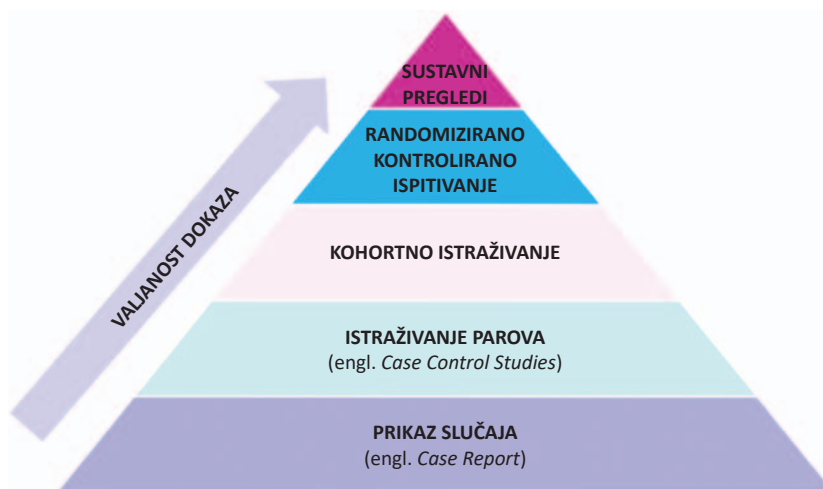
REFERENCES
American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
Antovic, A., Cole, M. W., Repovs, G., Murray, J. D., Blumhagen, M. S., Winkler, A. M., ... Galvin, D. C. (2014). Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cerebral Cortex*, 24, 3116–3130. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht165>
Antovic, A., Han, K., Murray, J. D., Repovs, G., Yang, G. J., Diehl, C., ... Callemark, K. S. (2015). Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. *JAMA Psychiatry*, 72, 882. <https://doi.org/10.1001/jamapsych>

Slika 45. Primjer znanstvenog članka

2. Medicina temeljena na dokazima podrazumijeva primjenu najnovijih dokaza kliničkih istraživanja u donošenju odluka o zdravstvenoj zaštiti pojedinačnih pacijenata. Kvaliteta informacija dobivenih pojedinim istraživanjem ovisi o vrsti istraživanja (slika 46.)

A) Usmeno prokomentirajte razine dokaza u medicini ovisno o vrsti znanstvenih članaka.

B) Usmeno prokomentirajte razliku između sintagmi „*evidence-based medicine*” i „*eminence-based medicine*”.



Slika 46. Prikaz razine vrijednosti znanstvenih članaka kroz piramidu dokaza u medicini

3. Koristeći internetske baze podataka pretražite pojmove navedene u tablici 25 te usmeno odgovorite na pitanja.

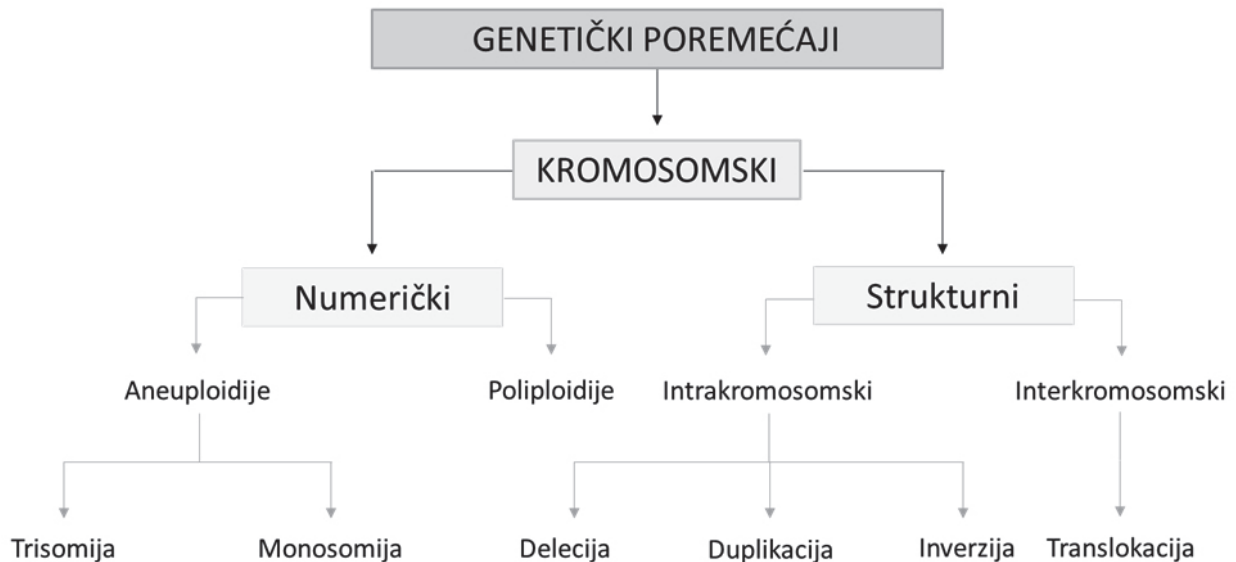
Tablica 25. Pitanja o pojmovima pretraženim internetskim bazama podataka

Baza podataka	Pretraga	Dodatna pitanja
PubMed	<ul style="list-style-type: none"> „Genetics stuttering“ Literaturni pregled („Review“) Posljednjih 10 godina 	Koliko radova pronalazite? Koji bi rad odabrali kao najrelevantniji za Vaše pretraživanje? Koje dijelove znanstvenog članka sadrži odabrani rad?
GeneReviews	<ul style="list-style-type: none"> „Hereditary Hearing Loss“ 	Koji su mogući genetički uzroci prirodne gluhoće? Prokomentirajte informacije koje ste pronašli o razvoju govora u osoba s prirodnom gluhoćom.
UpToDate	<ul style="list-style-type: none"> „Fragile X syndrome“ 	Koji su genetički uzroci sindroma fragilnog X? Prokomentirajte informacije koje ste pronašli o razvojnim jezično-govornim poremećajima u sindromu fragilnog X.

Ishodi učenja:

- nabrojiti vrste znanstvenih članaka
- razlikovati i prepoznati dijelove znanstvenog članka
- navesti razine dokaza u medicini ovisno o vrsti znanstvenih članaka
- definirati i objasniti pojam medicine temeljene na dokazima
- pretraživati odabrane baze podataka: PubMed, UpToDate, GeneReviews.

1. Pored vrsta kromosomskih poremećaja na slici 47 napišite primjere genetičkih bolesti.



Slika 47. Primjeri genetičkih bolesti uzrokovanih kromosomskim poremećajima

Ishodi učenja:

- nabrojiti i opisati kliničku sliku odabranih primjera numeričkih i strukturnih kromosomskih poremećaja
- povezati kromosomske poremećaje s odgovarajućim mehanizmom nastajanja
- definirati strukturne varijacije i varijacije broja kopija
- nabrojiti i opisati razlike između nebalansiranih i balansiranih strukturnih kromosomskih poremećaja
- nabrojiti i opisati razlike među vrstama genomskih poremećaja
- objasniti pojam mirnog nositeljstva.

SEMINAR 9 – KROMOSOMSKI POREMEĆAJI POVEZANI S RAZVOJNIM GOVORNO–JEZIČNIM POREMEĆAJIMA

Dr. sc. Anita Barišić / Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. SINDROM DOWN

Slučaj 1A. Djevojčica u dobi od 15 godina muca od četvrte godine. Rođena je s brojnim kraniofacijalnim dismorfijama (hipertelorizam, koso položene oči prema gore, široki i udubljen korijen nosa, pseudomakroglosija). Ima atrijski septalni defekt i umjereno intelektualno zaostajanje. Roditeljima je prvo dijete, a trudnoća i porod prošli su bez komplikacija. Kariotip djevojčice je 47,XX,+21.

Slučaj 1B. Djevojčica u dobi od četiri godine dolazi kod logopeda u pratnji roditelja. Ima česte infekcije uha popraćene začepljenjem nosne šupljine (četvrta u godinu dana). Djevojčici je po rođenju dijagnosticiran sindrom Down kariotipa 46,XX,+21,rob(21;22)(q10;q10). Fizikalnim pregledom uočava se brahicefalija, hipertelorizam, mikrostoma i široki korijen nosa. Djevojčica je topla u kontaktu i puno priča, iako je nerazgovijetna. Roditelje zanima rizik za sljedeću trudnoću (majka ima 34, a otac 32 godine).

Pitanja:

1. A) Podcrtajte glavna klinička obilježja pacijentica ravnom crtom, a ona koja se odnose na poremećaj govora i jezika valovitom crtom.
B) Podsjetite se tipičnih obilježja u kliničkoj slici osoba sa sindromom Down te usmeno usporedite s obilježjima prisutnim u obje pacijentice.
2. A) Koji je tip sindroma Down prisutan u slučaju 1A, a koji u pacijentice 1B?

B) Kako tip sindroma Down utječe na prognozu za potomstvo roditelja ovih djevojčica?

3. Na koje anatomske posebnosti biste obratili pozornost prilikom planiranja logopedске terapije?

4. Usmeno prokomentirajte mogućnosti dosega logopedске terapije za slučaj 1A i 1B.

2. SINDROM TURNER

Slučaj 2. Djevojčica u dobi od devet godina dolazi kod logopeda zbog manjih poteškoća u govoru (nazalnost). U svim otpusnim pismima piše kako majka navodi da je djevojčica nakon rođenja imala poteškoća u sisanju i da je hranjenje dugo trajalo. Tijekom godina, djevojčica je i dalje sporije jela, što se pripisivalo blagom stupnju razvojnog i intelektualnog zaostajanja. Osim navedenih obilježja, djevojčica nema kraniofacijalnu dismorfiju, ali je izrazito niskog rasta i redovito se kontrolira kod kardiologa zbog rijetke prirođene srčane anomalije – koarktacije aorte (lokalizirano suženje aorte). Kariotipom je dijagnosticiran mozaični tip sindroma Turner: 45,X[35]/46,XX[18]. (Prilagođeno prema: Bogavac I, Jeličić L, Nenadović V, Subotić M, Janjić V. The speech and language profile of a child with Turner Syndrome – a case study. Clin Linguist Phon. 2021:1-14)

Pitanja:

1. Podcrtajte glavna klinička obilježja pacijentice koja upućuju na dijagnozu sindroma Turner.
2. Usmeno prokomentirajte što ovaj nalaz znači za pacijenticu, odnosno kako se u kliničkom smislu mozaični tip razlikuje od ostalih tipova ovog sindroma?
3. Koja anatomska anomalija bi mogla u ovom slučaju uvjetovati nazalnost u govoru? Objasnite.

4. U kojim sve poljima u ove djevojčice može pomoći pravovremena logopedska terapija?

3. 22q11.2 DELECIJSKI SINDROM

Slučaj 3A/3B/3C. Na govorne vježbe u centar za govorno-slušnu rehabilitaciju dolaze tri pacijenta koja imaju dijagnosticirani 22q11.2 delecijski sindrom (3 Mb), ali s različitom kliničkom slikom. Proučite tablicu 26, usporedite glavna klinička obilježja i odgovorite na pitanja.

Tablica 26. Klinička obilježja pacijenata sa 22q11.2 delecijskim sindromom

Pacijent	Klinička obilježja
A) dječak u dobi od 12 godina	ventrikularni septalni defekt, učestale infekcije, neonatalne konvulzije, nazalni govor, blago intelektualno zaostajanje
B) djevojčica u dobi od 14 godina	kontinuirano snižen broj T limfocita, poteškoće u razumijevanju apstraktnog govora, blago intelektualno zaostajanje
C) dječak u dobi od šest godina	atrijski septalni defekt, operirani rascjep nepca u dobi od dvije godine, kašnjenje u razvoju govora i jezika, upotreba kratkih, jednostavnih rečenica, blago intelektualno zaostajanje

Pitanja:

1. Usporedite kliničku sliku pacijenata popunjavajući tablicu 27.

Tablica 27. Usporedba pacijenata 3A, 3B i 3C

Kliničko obilježje	3A	3B	3C
Obilježja govora i jezika			
Kraniofacijalna dismorfna obilježja			

2. Kakav je rizik ponovnog javljanja za potomstvo ovih triju pacijenata? _____

3. Koja anatomska obilježja su u pacijenata 3A i C dovela do poremećaja govora?

4. WILLIAMS-BEUREN SINDROM

Slučaj 4. Dječak u dobi od sedam godina dolazi logopedu s kompleksnom kliničkom slikom. Rođen je iz prve, redovito kontrolirane trudnoće urednog tijeka u 30. tjednu carskim rezom. Roditelji su zdravi, a ovo im je prva trudnoća te ne navode nikakve moguće rizične čimbenike. U prve dvije godine života dječak je sporo napredovao na težini i odbijao je hranu. U dobi od pet mjeseci operirao je ingvinalnu kilu, a u dobi od 19 mjeseci strabizam. Psihomotorni razvoj je blago usporen, sjedi s 12 mjeseci, puže s 24 mjeseca. Dječak ima slabije razvijenu finu motoriku i kraniofacijalnu dismorfiju. Ultrazvukom srca utvrđena je stenoza dijela aorte. Lako uspostavlja kontakt, ali je govor agramatičan, dislaličan i smanjenog fonda riječi. Govori u kratkim i nerazumljivim rečenicama. Najbolji rezultat se postiže u razvoju zainteresiranosti za okolinu. Najlošiji rezultati u vizualno-prostornom snalaženju. Loše raspoznaje slova. Pažnju usmjerava i zadržava vrlo kratko. Genetičkim testiranjem potvrđen je sindrom Williams (1,8 Mb).

Pitanja:

1. Podcrtajte glavna klinička obilježja ravnom crtom, a ona koja se odnose na poremećaj govora i jezika valovitom crtom.
2. Opišite kraniofacijalna dismorfna obilježja dječaka.

3. Usmeno prokomentirajte povezanost kliničke slike i gena koji nedostaju u sindromu Williams.

5. SINDROM PRSTENASTOG KROMOSOMA 18

Slučaj 5.

Pacijentica je dvanaestogodišnja djevojčica s intelektualnim zaostajanjem, mikrocefalijom, niskim rastom, kraniofacijalnom dismorfijom (hipertelorizam, hipoplazija srednjeg lica, usni kutevi okrenuti prema dolje, rascjep nepca, prognatija, nisko postavljene uške), obostranom stenozom vanjskog slušnog hodnika uz provodnu gluhoću i brahidaktiliju. Citogenetičkom analizom utvrđen je mozaični kariotip: 46,XX,r(18)(p11.3;q23)[97]/45,XX,-18[3] *de novo*. Daljnjom kliničkom obradom utvrđeno je kako pacijentica ima obilježja klasična za deleciju oba kraka 18. kromosoma. Usmeno prokomentirajte o čemu ovisi fenotip pacijentice. (Prilagođeno prema: Pereza N, Buretić-Tomljanović A, Vraneković J, Ostojić S, Kapović M. Sindrom prstenastog kromosoma 18. Medicina Fluminensis 2010;46:208-13)

Ishodi učenja:

- nabrojiti i razlikovati najčešće kromosomske uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- opisati kliničku sliku kromosomski uzrokovanih razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti rizik ponovnog javljanja za najčešće kromosomske uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti potencijal i doseg logopedske intervencije.

VJEŽBA 6 – OSNOVE INTERPRETACIJE NALAZA GENETIČKOG TESTIRANJA KROMOSOMSKIH POREMEĆAJA

Doc. dr. sc. Nina Pereza

1. A) Podsjetite se slučajeva pacijenata koji imaju genske bolesti, a koji su analizirani na seminaru 9.

SINDROM DOWN 1

- djevojčica (15 godina) – mucanje od četvrte godine
- tipična kraniofacijalna dismorfija, atrijski septalni defekt, intelektualno zaostajanje
- kariotip 47,XX,+21

SINDROM DOWN 2

- djevojčica (4 godine) – infekcije uha popraćene začepljenjem nosne šupljine
- tipična kraniofacijalna dismorfija, topla u kontaktu, nerazgovijetna
- kariotip 46,XX,+21,rob(21;22)(q10;q10)

SINDROM TURNER

- djevojčica (9 godina) – nazalnost, poteškoće u sisanju
- blago razvojno i intelektualno zaostajanje, niski rast, koarktacija aorte
- kariotip 45,X[42]/46,XX[18]

22q11.2 DELECIJSKI SINDROM

- dječak (12 godina) – ventrikularni septalni defekt, učestale infekcije, neonatalne konvulzije, nazalni govor, blago intelektualno zaostajanje
- djevojčica (14 godina) – sniženi broj T limfocita, poteškoće u razumijevanju apstraktnog govora, blago intelektualno zaostajanje
- dječak (6 godina) – atrijski septalni defekt, operirani rascjep nepca, kašnjenje u razvoju govora i jezika, jednostavne rečenice, blago intelektualno zaostajanje
- 22q11.2 delecija (3 Mb)

SINDROM WILLIAMS-BEUREN

- dječak (7 godina) – govor agramatičan, dislaličan i smanjenog fonda riječi
- slabije razvijena fina motorika, tipična kraniofacijalna dismorfija, stenoza dijela aorte
- 7q11.23 delecija (1,8 Mb)

B) U sljedećim zadacima bit će prikazan nalaz dijagnostičkog genetičkog testiranja za svakog pacijenta. Najprije usmeno prokomentirajte svaki nalaz te potom odgovorite na pitanja vezana uz njegovu interpretaciju. (Napomena: struktura pisanja nalaza može se razlikovati među laboratorijima).

ZADACI PO TIPU „PROBLEMA OBRADJE PACIJENTA“

Zadaci se sastoje od kratkog opisa pacijenta (analiza slučaja), nalaza genetičkog testiranja i različitih pitanja o pacijentu, nalazu genetičkog testiranja i bolesti (npr. uzroci, klinička slika, genetički fenomeni, način nasljeđivanja...).

SINDROM DOWN 1

- djevojčica (15 godina) – mucanje od četvrte godine
- tipična kraniofacijalna dismorfija, atrijski septalni defekt, intelektualno zaostajanje
- kariotip 47,XX,+21

Nalaz klasične kariotipizacije (GTG metoda)

CITOGENETIČKA ANALIZA
LIMFOCITA PERIFERNE KRVI

medri

Sveučilište u Rijeci • Medicinski fakultet
Zavod za biologiju i medicinsku genetiku
Erika Erenkova 2021 • 51000 Rijeka • CROATIA
Phone: +385 51 651 131 • Fax: +385 51 678 806

Broj protokola: _____
Prezime i ime: _____ Datum rođenja: _____
Kariotip: _____

Nalaz: Citogenetičkom analizom limfocita periferne krvi (400 pruga) utvrđena je _____
kromosomska promjena. Sve analizirane stanice sadrže ___ kromosoma uključujući spolne kromosome
XY. Pronađena aberacija odgovara sindromu _____



1 2 3 4 5
6 7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 XX

Slika 48. Nalaz dijagnostičkog genetičkog testiranja

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana? _____

2. Na nalaz na slici 48 upišite kariotip i dopunite prazna mjesta iznad crta u tekstu nalaza.
3. Kako nastaje ovaj tip sindroma Down?

4. Je li potrebno testirati još nekoga u obitelji? NE DA
5. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje? _____

SINDROM DOWN 2

- djevojčica (4 godine) – infekcije uha popraćene začepljenjem nosne šupljine
- tipična kraniofacijalna dismorfija, topla u kontaktu, nerazgovijetna
- kariotip 46,XX,+21,rob(21;22)(q10;q10)

Nalaz klasične kariotipizacije (GTG metoda)



Slika 49. Nalaz dijagnostičkog genetičkog testiranja

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana? _____

2. Na nalaz na slici 49 upišite kariotip i dopunite prazna mjesta iznad crta u tekstu nalaza.

3. Kako nastaje ovaj tip sindroma Down?

4. Je li potrebno testirati još nekoga u obitelji? NE DA

5. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikacijama radi u srodnika?

SINDROM TURNER

- djevojčica (9 godina) – nazalnost, poteškoće u sisanju
- blago razvojno i intelektualno zaostajanje, niski rast, koarktacija aorte
- kariotip 45,X[42]/46,XX[18]

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana? _____

2. Kako nastaje ovaj tip sindroma Turner?

3. Što označavaju brojevi u uglatim zagradama? Imaju li ikakvog značaja za fenotip?

4. Je li potrebno testirati još nekoga u obitelji? NE DA
5. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje? _____

**CITOGENETIČKA ANALIZA
LIMFOCITA PERIFERNE KRVI**

medri

Broj protokola: _____ Datum rođenja: _____

Prezime i ime: _____

Kariotip: mos 45,X[18]/46,XX[42]

**CITOGENETIČKA ANALIZA
LIMFOCITA PERIFERNE KRVI**

medri

Broj protokola: _____ Datum rođenja: _____

Prezime i ime: _____

Kariotip: mos 45,X[18]/46,XX[42]

Nalaz: G1G metodom oprugavanja kromosoma (400 pruga) utvrđen je mozaičan kariotip s dvije stanične linije. Jedna stanična linija sadrži 46 kromosoma uključujući i dva X spolna kromosoma (46,XX), a u drugoj staničnoj liniji utvrđena je monosomija X kromosoma (45,X). Ovakav mozaičan kariotip povezuje se s kliničkom slikom sindroma Turner.

Voditelj laboratorija: _____

Predstojnik Zavoda: _____

Datum nalaza: _____

Slika 50. Nalaz dijagnostičkog genetičkog testiranja

22q11.2 DELECIJSKI SINDROM

- dječak (12 godina) – ventrikularni septalni defekt, učestale infekcije, neonatalne konvulzije, nazalni govor, blago intelektualno zaostajanje
- djevojčica (14 godina) – sniženi broj T limfocita, poteškoće u razumijevanju apstraktnog govora, blago intelektualno zaostajanje
- dječak (6 godina) – atrijski septalni defekt, operirani rascjep nepca, kašnjenje u razvoju govora i jezika, jednostavne rečenice, blago intelektualno zaostajanje
- 22q11.2 delecija (3 Mb)

Nalaz molekularne kariotipizacije

BROJ PROTOKOLA:

IME I PREZIME PACIJENTA:

SPOL:

DATUM ROĐENJA:

VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: genomski DNA izoliran iz periferne krvi

PRETRAGU ZATRAŽIO LIJEČNIK:

INDIKACIJA: Sumnja na 22q11.2 delecijski sindrom

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: arrayCGH

DATUM NALAZA:

U suradnji s ... napravljena je metoda komparativne genomske hibridizacije na mikročipu (engl. *array comparative genomic hybridization*). Ovom metodom ne mogu se utvrditi niske razine mozaicizma, triploidije, balansirane translokacije i točkaste varijante sekvence.

REZULTAT ANALIZE:

arr22q11.2(18,657,470-21,724,242)x1

INTERPRETACIJA:

ArrayCGH metodom (Oligo) na DNA uzorku izoliranom iz periferne krvi je utvrđena jedna kopija područja q11.2 na kromosomu 22 veličine 3.066.772 parova baza. Analizom je utvrđeno nekoliko varijacija broja kopija (engl. copy number variations) koje su opisane kao varijante u Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/cgi-bin/variation/gbrowse/h19/>) i prisutne su u zdravih kontrola (lista dostupna na zahtjev).

Zaključno, molekularnom kariotipizacijom utvrđena je mikrolelecija kromosoma 22q11.2, što predstavlja mogući uzrok kliničke slike u pacijenta.

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana? _____

2. Kako nastaje ovaj sindrom?

3. Je li potrebno testirati još nekoga u obitelji? NE DA
4. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje i pacijente? _____

SINDROM WILLIAMS-BEUREN

- dječak (7 godina) – govor agramatičan, dislaličan i smanjenog fonda riječi
- slabije razvijena fina motorika, tipična kraniofacijalna dismorfija, stenoza dijela aorte
- 7q11.23 delecija (1,8 Mb)

Nalaz molekularne kariotipizacije

BROJ PROTOKOLA:

IME I PREZIME PACIJENTA:

SPOL:

DATUM ROĐENJA:

VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: genomski DNA izoliran iz periferne krvi

PRETRAGU ZATRAŽIO LIJEČNIK:

INDIKACIJA: Sumnja na sindrom Williams-Beuren

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: arrayCGH

DATUM NALAZA:

U suradnji s ... napravljena je metoda komparativne genomske hibridizacije na mikročipu (engl. *array comparative genomic hybridization*). Ovom metodom ne mogu se utvrditi niske razine mozaicizma, triploidije, balansirane translokacije i točkaste varijante sekvence.

REZULTAT ANALIZE:

arr7q11.23(72,342,454-74,142,513)x1

INTERPRETACIJA:

ArrayCGH metodom (Oligo) na DNA uzorku izoliranom iz periferne krvi je utvrđena jedna kopija područja q11.23 na kromosomu 7 veličine 1.800.059 parova baza. Analizom je utvrđeno nekoliko varijacija broja kopija (engl. *copy number variations*) koje su opisane kao varijante u Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/cgi-bin/variation/gbrowse/h19/>) i prisutne su u zdravih kontrola (lista dostupna na zahtjev).

Zaključno, molekularnom kariotipizacijom utvrđena je mikrodelecija kromosoma 7q11.23, što predstavlja mogući uzrok kliničke slike u pacijenta.

Preporučuje se genetičko savjetovanje.

Interpretacija nalaza

1. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana? _____

2. Kako nastaje ovaj sindrom?

3. Je li potrebno testirati još nekoga u obitelji? NE DA
4. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje i pacijente? _____

Ishodi učenja:

- osnovno interpretirati nalaz genetičkog testiranja kromosomskih poremećaja
- objasniti i prepoznati osnovne principe različitih tipova nasljeđivanja kromosomskih poremećaja
- izračunati rizik ponovnog javljanja za osnovne tipove nasljeđivanja kromosomskih poremećaj.

1. SINDROM PRADER-WILLI

Slučaj 1.

Dječak u dobi od 4 godine dolazi logopedu u pratnji roditelja. Teško artikulira pojedine riječi i komunikaciju može ostvariti samo s roditeljima i bakom, ostali ga ne razumiju. Roditeljima je prvo dijete, a trudnoća i porod prošli su bez komplikacija. Po porodu je utvrđena neonatalna hipotonija. Dječak ima izraženu hiperfagiju te kraniofacijalnu dismorfiju. U dobi od 10 mjeseci dijagnosticiran mu je sindrom Prader-Willi.

Pitanja:

1. Podcrtajte glavna klinička obilježja ravnom crtom, a ona koja se odnose na poremećaj govora i jezika valovitom crtom.

2. Opišite kraniofacijalna dismorfna obilježja dječaka.

3. A) Koji je uzrok ovog sindroma? Prokomentirajte usmeno različite mehanizme nastanka.

B) Kako biste dokazali najčešći tip ovog sindroma, tj. na koju genetičku pretragu biste uputili dječaka?

4. Na koje anatomske posebnosti biste obratili pozornost prilikom planiranja logopedске terapije?

5. Kakav je rizik da ovi roditelji ponovno dobiju dijete s istim sindromom?

2. ANGELMAN SINDROM

Slučaj 2A.

Djevojčica u dobi od devet godina dolazi logopedu s kompleksnom kliničkom slikom. Rođena je iz druge, redovito kontrolirane trudnoće. U prve dvije godine života najveći problem predstavljali su abnormalan ciklus spavanja, neutješno plakanje i epileptički napadaji koji su uspješno tretirani lijekovima. U djevojčice je prisutno teško intelektualno zaostajanje te kraniofacijalna dismorfija tipična za sindrom Angelman koji je i dijagnosticiran u dobi od 2 godine (delecijski tip). Djevojčica je topla u kontaktu, ne govori, glasa se kratkim, nerazumljivim slogovima. S okolinom komunicira kontaktnim gestama te gestama pokazivanja. Pažnju usmjerava i zadržava vrlo kratko.

Slučaj 2B.

Pacijentica je petogodišnja djevojčica s intelektualnim zaostajanjem, kraniofacijalnom dismorfijom (mikrocefalija, prognatija, makrostoma, široko razmaknuti zubi), ataktičnim pokretima ruku i nogu i paroksizmima smijeha. Molekularno citogenetičkom analizom utvrđen je sindrom Angelman (uniparentna disomija). Djevojčica lako uspostavlja kontakt, govori u kratkim i nerazumljivim rečenicama. Najbolji rezultat se postiže u razvoju zainteresiranosti za okolinu.

Pitanja:

1. Usporedite kliničku sliku djevojčica popunjavajući tablicu 28.

Tablica 28. Usporedba djevojčica 2A i 2B

Kliničko obilježje	2A	2B
Obilježja govora i jezika		
Kraniofacijalna dismorfna obilježja		
Ostala obilježja		

2. Usporedite delecijski tip sindroma Angelman (slučaj 2A) sa sindromom uzrokovanim uniparentnom disomijom (slučaj 2B) te ostalim mogućim tipovima ovog sindroma (težina kliničke slike, prognoza).

3. Roditelji djevojčice 2A zainteresirani su za daljnje potomstvo. Što biste im savjetovali?

4. Kako biste planirali logopedsku terapiju u ove dvije djevojčice? Kod koje očekujete bolji rezultat? Objasnite.

3. SINDROM BECKWITH-WIEDEMANN

Slučaj 3.

Dječak u dobi od 3 godine upućen je logopedu zbog izrazite makroglosije. Dječak komunicira prikladno svojoj dobi, no ima poteškoće pri oblikovanju pojedinih glasova. Govor je razumljiv, no u izgovoru pojedinih glasova koristi jezik umjesto donje usnice. Trudnoća i porod prošli su bez komplikacija, dječakova porođajna težina iznosila je 4500 g, a dužina 52 cm. U neonatalnom razdoblju postavljena je dijagnoza sindroma Beckwith-Wiedemann. Postneonatalni razvoj je normalan. Dječak je jedino dijete u obitelji, obiteljska anamneza je negativna. Rezultati psiholoških testova i testova inteligencije u granicama normale.

Pitanja:

1. Opišite kraniofacijalna dismorfna obilježja dječaka.

2. Koji je uzrok ovog sindroma?

3. Usporedite pristup ovom pacijentu i pacijentima iz prethodnih dvaju slučajeva.

4. Na koje je anatomske posebnosti potrebno obratiti pozornost prilikom planiranja logopedске terapije?

5. Postoji li medicinski zahvat koji može pomoći boljem razvoju govora pacijenata? Koji?

4. SINDROM SILVER-RUSSELL

Slučaj 4.

Devetogodišnji dječak niskog rasta i izražene kraniofacijalne dismorfije dolazi kod logopeda. Pacijentu je dijagnosticiran sindrom Silver-Russell na temelju kliničkih i radiografskih obilježja (nizak rast, trokutasto lice, hipoplazija mandibule i klinodaktilija). Od rođenja je na terapiji hormonom rasta. U tijeku je ortodontsko liječenje s ciljem upravljanja prostora za trajne zube i modifikacije rasta kako bi se ubrzao potencijal rasta mandibule.

Pitanja:

1. Opišite kraniofacijalna dismorfna obilježja dječaka.

2. Koja anatomski obilježja sindroma utječu na razvoj govora?

3. Usmeno prokomentirajte sličnosti i razlike u kliničkoj prezentaciji sindroma Silver-Russell i sindroma Beckwith-Wiedeman. Na koji način navedeno ima utjecaj na logopedski pristup pacijentu?

Ishodi učenja:

- nabrojiti i razlikovati najčešće epigenetičke uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- opisati kliničku sliku epigenetički uzrokovanih razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti rizik ponovnog javljanja za najčešće epigenetičke uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- odrediti potencijal i doseg logopedске intervencije.

I. (EPI)GENETIČKI UZROCI RAZVOJNIH GOVORNO-JEZIČNIH POREMEĆAJA

1. A) U tablicu 29 upišite sljedeće genetičke bolesti pored odgovarajuće vrste uzročnog genetičkog poremećaja: 22q11.2 delecijski sindrom, sindrom Angelman, sindrom Beckwith-Weidemann, dječja govorna apraksija, sindrom Down, Duchenneova mišićna distrofija, fragilni X sindrom, miotonična distrofija tip I, obiteljsko perzistentno mucanje, sindrom Prader-Willi, prirođena gluhoća, sindrom Rett, sindrom Silver-Russell, sindrom Turner, sindrom Williams-Beuren.

Tablica 29. (Epi)genetički uzroci razvojnih govorno-jezičnih poremećaja

Vrsta genetičkog poremećaja	Bolest	Uzrok
Genski		
Kromosomski		
Epigenetički		

B) U tablicu 29 pored genetičkih bolesti upišite odgovarajuća slova njihovih uzroka:

a. abnormalna regulacija transkripcije majčinih gena regije 11p15.5, b. abnormalna regulacija transkripcije očevih gena regije 11p15.5, c. monosomija X, d. mutacije DMD gena, e. mutacije DMPK gena, f. mutacije FMR1 gena, g. mutacije FOXP2 gena, h. mutacije GJB2 i GJB6 gena, i. mutacije GNPTAB, GNPTG, NAGPA i AP4E1 gena, j. mutacije MeCP2 gena, k. nedostatak funkcionalne majčine kopije regije 15q11-13, l. nedostatak funkcionalne očeve kopije regije 15q11-13, m. rekurentna mikrolelecija 22q11.2, n. rekurentna mikrolelecija 7q11.23, o. trisomija 21

C) Stavite znak „plus“ pored onih genetičkih bolesti u kojima je intelektualno zaostajanje kliničko obilježje.

II. PROBLEM OBRADE PACIJENTA

1. Duchenneova mišićna distrofija

Slučaj. Dječak u dobi od tri godine primljen je na bolničku obradu zbog usporenog motoričkog razvoja: dijete često pada, ima poteškoće prilikom trčanja, skakanja, penjanja po stubama. Samostalno hoda s otprilike 18 mjeseci. Razvoj govora također je usporen. Fizikalnim pregledom uočava se blaga skolioza te početna pseudohipertrofija listova. Laboratorijski nalazi ukazuju na izuzetno visoke razine kreatin kinaze. Utvrđena je abnormalnost EKG nalaza. Dječak ima dvije zdrave starije sestre. Iz obiteljske anamneze izdvajaju se dva sina majčine sestre koji su preminuli u dobi od 15 i 17 godina od progresivne mišićne distrofije.

NALAZ ANALIZE DNA					
<i>Ime i prezime:</i>	<i>Datum rođenja:</i>				
<i>Broj protokola:</i>					
<i>Indikacija:</i>	Duchenneova mišićna distrofija				
<i>Tip uzorka:</i>	Periferna krv				
<i>Metoda:</i>	PCR MLPA				
<i>Datum prijema uzorka:</i>					
REZULTAT:					
<table border="1"><thead><tr><th>Gen (Transkript; metoda)</th><th>Rezultat</th></tr></thead><tbody><tr><td>DMD (NM_004006.3; MLPA)</td><td>Xp21.2(DMD, egzoni 45-47)x0</td></tr></tbody></table>		Gen (Transkript; metoda)	Rezultat	DMD (NM_004006.3; MLPA)	Xp21.2(DMD, egzoni 45-47)x0
Gen (Transkript; metoda)	Rezultat				
DMD (NM_004006.3; MLPA)	Xp21.2(DMD, egzoni 45-47)x0				
ZAKLJUČAK:					
Rezultat analize potvrđuje deleciju egzona 45-47 u DMD genu. S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u DMD genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.					
Preporučuje se genetičko savjetovanje.					

Slika 51. Nalaz dječaka s Duchenneovom mišićnom distrofijom

Pitanja:

1. Nacrtajte rodoslovno stablo.

2. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja.

- a. Kako se bolesti nasljeđuje?
- b. Koja su klinička obilježja Duchenneove mišićne distrofije?
- c. Koje razvojne govorno-jezične poremećaje očekujete kod ovog pacijenta?

3. Usmeno prokomentirajte interpretaciju nalaza genetičkog testiranja (slika 51).

- a. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikacijama radi?
- b. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?
- c. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zgotnosti?
- d. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji?
- e. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje?

2. Fragilni X sindrom

Slučaj. U logopedsku obradu uključen je petogodišnji dječak. U obitelji njegove majke postoji „nekoliko slučajeva mentalne retardacije“. Naime, majčina sestra ima dva sina koji su polubraća, a oboje su smješteni u domu za socijalnu skrb jer se, zbog težine kliničkih obilježja, o njima nije mogla brinuti u kućnoj njezi. Prema navodima članova obitelji oba dječaka imaju „veliku glavu“, a njihova majka je završila samo osnovnu školu, jer je imala poteškoće u učenju. Trudnoća i porod oba djeteta bili su bez komplikacija.

NALAZ ANALIZE DNA			
<i>Ime i prezime:</i>		<i>Datum rođenja:</i>	
<i>Broj protokola:</i>			
<i>Tražena analiza:</i>	Analiza broja trinukleotidnih ponavljanja u genu <i>FMR1</i>		
<i>Indikacija:</i>	Sumnja na Fragilni X sindrom		
<i>Tip uzorka:</i>	Periferna krv		
<i>Metoda:</i>	Triplet repeat PCR		
<i>Datum prijema uzorka:</i>			
REZULTAT:			
U pacijenta je utvrđena sljedeća varijanta:			
Gen	Broj CGG trinukleotidnih ponavljanja (prvi i drugi alel)	Vrsta varijante / ACMG klasifikacija	Zigotnost
<i>FMR1</i>	20+/-1 i 300+/-1	Trinukleotidna ekspanzija / Klasa 5 – patogena varijanta	Hemizigot
U <i>FMR1</i> genu je utvrđena prisutnost trinukleotidne ekspanzije (300+/-1 ponavljanje), što je u patogenom rasponu.			
INTERPRETACIJA:			
U pacijenta je utvrđena hemizigotna patogena varijanta u <i>FMR1</i> genu. Patogene hemizigotne varijante u <i>FMR1</i> genu predstavljaju utvrđen uzrok Fragilnog X sindroma (OMIM #300624).			
S obzirom na navedeno, zaključujemo da utvrđena varijanta u <i>FMR1</i> genu predstavlja potencijalni uzrok kliničke manifestacije navedene u pacijenta.			
Preporučuje se genetičko savjetovanje.			

Slika 52. Nalaz pacijenta sa fragilnim X sindromom

Pitanja:

1. Nacrtajte rodoslovno stablo.

2. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja.

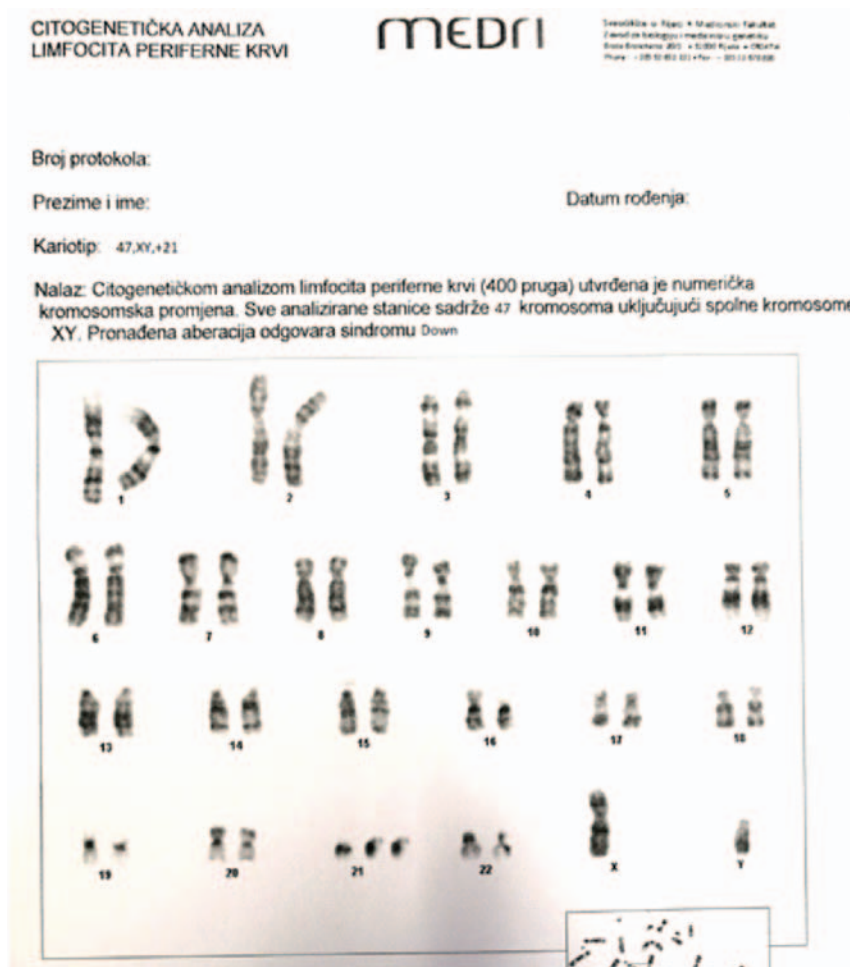
- a. Kako se bolesti nasljeđuje?
- b. Koja su klinička obilježja fragilnog X sindroma?
- c. Koje razvojne govorno-jezične poremećaje očekujete kod ovog pacijenta?

3. Usmeno prokomentirajte interpretaciju nalaza genetičkog testiranja (slika 52).

- a. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikacijama radi?
- b. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?
- c. Koja je vrsta varijante sekvence utvrđena po kliničkom značaju, strukturi i zgotnosti?
- d. Kako objašnjavate činjenicu da majka ima određena klinička obilježja?
- e. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji?
- f. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje?

3. Sindrom Down

Slučaj. Dječak u dobi od 6 godina dolazi kod logopeda.



Slika 53. Nalaz pacijenta sa sindromom Down

Pitanja:

1. Opišite kraniofacijalnu dismorfiju (slika će biti prikazana na nastavi).
2. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja.
 - a. Kako sindrom nastaje?
 - b. Koja su klinička obilježja sindroma?
 - c. Koje razvojne govorno-jezične poremećaje očekujete kod ovog pacijenta?
3. Usmeno prokomentirajte interpretaciju nalaza genetičkog testiranja (slika 53).
 - a. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikacijama radi?
 - b. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?
 - c. Koja je kromosomska aberacija utvrđena?
 - d. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji?
 - e. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje?

4. Sindrom Williams-Beuren

Slučaj. Djevojčica u dobi od 8 godina dolazi na logopedsku terapiju. Djevojčica je rođena iz prve, uredno kontrolirane trudnoće u 36. tjednu gestacije. Oba roditelja su zdrava. Odmah po rođenju dijagnosticirana joj je supravulvularna aortalna stenoza. Genetičkim testiranjem potvrđen je sindrom Williams-Beuren.

Nalaz molekularne kariotipizacije

BROJ PROTOKOLA:
IME I PREZIME PACIJENTA: **SPOL:**
DATUM ROĐENJA:
VRSTA UZORKA ZA ANALIZU: genomska DNA izolirana iz periferne krvi
PRETRAGU ZATRAŽIO LJEČNIK:
INDIKACIJA: Sumnja na Williams-Beuren sindrom
DIJAGNOSTIČKI PRISTUP: arrayCGH
DATUM NALAZA:

U suradnji s ... napravljena je metoda komparativne genomske hibridizacije na mikročipu (engl. array comparative genomic hybridization). Ovom metodom ne mogu se utvrditi niske razine mozaicizma, triploidije, balansirane translokacije i točkaste varijante sekvence.

REZULTAT ANALIZE:
arr7q11.23(72,342,454-74,142,513)x1

INTERPRETACIJA:
ArrayCGH metodom (Oligo) na DNA uzorku izoliranom iz periferne krvi je utvrđena jedna kopija područja q11.23 na kromosomu 7 veličine 1.800.059 parova baza. Analizom je utvrđeno nekoliko varijacija broja kopija (engl. copy number variations) koje su opisane kao varijante u Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/cgi-bin/variation/gbrowse/h19/>) i prisutne su u zdravih kontrola (lista dostupna na zahtjev).

Zaključno, molekularnom kariotipizacijom utvrđena je mikrodelecija kromosoma 7q11.23, što predstavlja mogući uzrok kliničke slike u pacijenta.

Preporuča se genetičko savjetovanje.

Slika 54. Nalaz pacijentice sa sindromom Williams-Beuren

Pitanja:

1. Opišite kraniofacijalnu dismorfiju (slika će biti prikazana na nastavi).
2. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja.
 - a. Kako sindrom nastaje?
 - b. Koja su klinička obilježja sindroma?
 - c. Koje razvojne govorno-jezične poremećaje očekujete kod ovog pacijenta?
3. Usmeno prokomentirajte interpretaciju nalaza genetičkog testiranja (slika 54).
 - a. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikacijama radi?
 - b. Koja je metoda genetičkog testiranja korištena i zašto je odabrana?
 - c. Koja je kromosomska aberacija utvrđena?
 - d. Je li potrebno testirati i asimptomatske članove ove obitelji?
 - e. Kakav je rizik ponovnog javljanja za roditelje?

5. Sindrom Prader-Willi

Slučaj. Djevojčica u dobi od 13 godina dolazi logopedu. Teško artikulira pojedine riječi, komunicira samo s roditeljima i starijom sestrom. Trudnoća i porod prošli su bez komplikacija. Po porodu je utvrđena neonatalna hipotonija. Prisutna je blaga kraniofacijalna dismorfija. U dobi od 11 mjeseci dijagnosticiran joj je sindrom Prader-Willi (uniparentna disomija majčina kromosoma 15).

Pitanja:

1. Usmeno prokomentirajte odgovore na sljedeća pitanja.
 - a. Kako sindrom nastaje?
 - b. Koja su klinička obilježja sindroma?
 - c. Koje razvojne govorno-jezične poremećaje očekujete kod ovog pacijenta?

Ishodi učenja:

- nabrojiti, opisati i razlikovati vrste genetičkih poremećaja kao uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja
- povezati genetičke uzroke razvojnih govorno-jezičnih poremećaja s odgovarajućom cjelokupnom kliničkom slikom pacijenta
- osnovno interpretirati i povezati nalaz genetičkog testiranja s očekivanim kliničkim obilježjima i ispravnim pristupom pacijentu s razvojnim govorno-jezičnim poremećajem.

I. Problem obrade pacijenta 1

Pacijent je dječak u dobi od sedam godina koji teško hoda, brzo se umara, često gubi ravnotežu i pada te koristi invalidska kolica. Elektromioneurografija pokazuje kronične neurogene promjene i neuromiopatiju. Genetičkim testiranjem (MLPA) potvrđena je dijagnoza spinalne mišićne atrofije tipa 2. Pacijent je homozigot za deleciju egzona 7 i 8 u SMN1 genu te ima četiri kopije SMN2 gena.

Uz pomoć baza podataka OMIM i GeneReviews odgovorite na sljedeća pitanja:

1. Kako se nasljeđuje spinalna mišićna atrofija tipa 2?

2. Koji je puni naziv uzročnog gena spinalne mišićne atrofije tipa 2?

3. Koja je najčešća uzročna varijanta sekvence (više od 95 % slučajeva)?

4. Koji gen je mogući modifikator težine kliničke slike spinalne mišićne atrofije tipa 2 te na koji način modificira kliničku sliku? (potražite opis gena na OMIM-u)

5. Koja su moguća klinička obilježja bolesti?

6. Koji lijek se ciljano koristi za liječenje spinalne mišićne atrofije tipa 2?

7. Kakve poteškoće u razvoju govora i jezika očekujete?

Na sljedeća pitanja odgovorite bez pomoći baza podataka:

8. O kojoj se vrsti genetičkog poremećaja radi u slučaju spinalne mišićne atrofije tipa 2?
a. Epigenetički b. Strukturni kromosomski c. Genski d. Numerički kromosomski
9. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikaciji radi u roditelja?
a. Dijagnostičko b. Presimptomatsko c. Prediktivno d. Probir u populaciji
10. Koliki je rizik da će proband prenijeti varijantu sekvence na svoje potomstvo?
a. 0 % b. 25 % c. 50 % d. 100 %

II. Problem obrade pacijenta 2

Kod logopeda dolaze roditelji s četverogodišnjom djevojčicom koja ima specifičan neuropsihijatrijski profil, kraniofacijalnu dismorfiju (slika 1) i teško razvojno zaostajanje. U dojenačkoj dobi djevojčica je bila hipotonična, imala je problema s hranjenjem i nije napredovala na težini. Djevojčica je počela samostalno sjediti u dobi od 14 mjeseci, a hodati s 19 mjeseci. Prve riječi izgovorila je s dvije i pol godine. Od 20. mjeseca je iznimno hiperaktivna, s kratkim razdobljem održavanja pažnje. Pacijentica boluje od nesanice, spava najviše 5 – 6 sati i to isključivo po danu. Po noći ne može zaspati, a ako uspije zaspati, budi se vrlo rano ujutro (oko tri sata ujutro). Pacijentica ima značajno zaostajanje u ekspresivnom govoru i izgovara svega 30 izoliranih riječi. Govorni razvoj u dobi od četiri godine odgovara onom djeteta od dvije godine. Djevojčica pokazuje psihotično ponašanje sa stereotipnim pokretima i stvara abnormalne zvukove jezikom. Izražen je bruksizam, autoagresija (često lupanje glavom u zid), impulzivnost i neposlušnost. Pokazuje neobično ponašanje, u smislu čestog samoobgrljivanja. Genetičkim testiranjem (aCGH) potvrđena je dijagnoza sindroma Smith-Magenis.

Uz pomoć baza podataka OMIM i GeneReviews odgovorite na sljedeća pitanja:

1. Opišite kraniofacijalnu dismorfiju djevojčice (slika će biti prikazana na nastavi).

2. Koji su uzroci sindroma Smith-Magenis?

3. Koji je glavni gen koji dovodi do tipične kliničke slike sindroma Smith-Magenis?

4. Koja su moguća klinička obilježja bolesti?

5. Kakve poteškoće u razvoju govora i jezika očekujete?

6. Koje su moguće logopedске intervencije?

Na sljedeća pitanja odgovorite bez pomoći baza podataka:

7. O kojoj se vrsti genetičkog testiranja prema indikaciji radi u pacijentice?

- a. Dijagnostičko b. Presimptomatsko c. Prediktivno d. Probir u populaciji

8. O kojoj se vrsti genetičkog poremećaja radi u slučaju sindroma Smith-Magenis u više od 90 % slučajeva?

- a. Epigenetički b. Strukturni kromosomski c. Genski d. Numerički kromosomski

9. Je li potrebno testirati roditelje?

- a. Ne b. Da

10. Koliki je rizik da će roditelji ponovno dobiti dijete s istim sindromom?

- a. < 5 % b. 25 % c. 50 % d. 100 %

Ishodi učenja:

- pretraživati dijagnostičke i edukativne baze podataka genetičkih bolesti i poremećaja (OMIM, GeneReviews, Orphanet, Face2Gene)

VJEŽBA 9 – OSNOVE KOMUNIKACIJSKIH VJEŠTINA U MEDICINSKOJ GENETICI ZA LOGOPEDE

Doc. dr. sc. Nina Pereza

Osnovni principi komunikacije – stručnjak koji prenosi genetičku informaciju mora:

- komunicirati jednostavno i razumljivo
- izbjegavati stručne medicinske izraze i nejasnost
- informacije predstaviti od općih prema specifičnim
- govoriti sporo
- mogućnosti odluke predstaviti neusmjereno i poštovati samostalnost pacijenta u odluci
- paziti na verbalne i neverbalne znakove osobe koju savjetuje u smislu njenog razumijevanja i želja
- poticati dijalog s osobom koju savjetuje
- prema želji pacijenta uključiti obitelj i/ili bliske osobe.

ZADATAK – IGRANJE ULOGA

Igranje uloga za komunikacijske vještine bit će provedeno za dva različita scenarija za isti slučaj.

Podsjetnik na slučaj. Rea je djevojčica u dobi od dvije i pol godine i primljena je na bolničku obradu s postavljenom dijagnozom sindroma Rett (patogena heterozigotna missense varijanta u MeCP2 genu) zbog zaostajanja u rastu, postupnog gubitka govornih vještina, loše socijalne interakcije i stereotipnih pokreta ruku u posljednjoj godini života. Djevojčica je rođena iz kontrolirane trudnoće vaginalnim porodom u seoskoj bolnici. Obiteljska anamneza je negativna na genetičke i psihijatrijske bolesti. Prvih 13 mjeseci Rea je pratila krivulju rasta i razvoja za dob, pokazivala odgovarajuću društvenu interakciju, uspostavljala odgovarajući kontakt očima s roditeljima, govoreći dvostruke slogove u dobi od sedam mjeseci. Hoda uz potporu s 13 mjeseci, međutim, u posljednjoj je godini primijećeno da djevojčica više ne raste primjereno dobi te da ne razvija komunikacijske vještine. Javlja se stereotipni pokreti ruku. Pacijentica više puta šakama objema rukama dodiruje lice. Hod je nespretan. Govor je nazadovao do pukog brbljanja. Visina i težina su ispod 50. percentile. Neurološki pregled je u granicama normale. Elektroencefalografija, kompjutorizirana tomografija mozga i audiometrija neupadne. Formalno testiranje IQ-a nije bilo moguće.

Scenarij 1. Informiranje roditelja djevojčice sa sindromom Rett o očekivanim razvojnim govorno-jezičnim poremećajima i mogućnostima logopedске terapije.

Scenarij 2. Informiranje roditelja djevojčice o mogućnosti dijagnoze genetičkog poremećaja.

(slučaj bez nalaza genetičkog testiranja)

Upute:

1. podijelite se u dvije grupe (grupa roditelja i grupa logopeda)
2. odaberite po jednog predstavnika koji će igrati uloge u svakoj grupi
3. ostatak grupe pomaže predstavnicima u pripremi za igranje uloga
4. svaka grupa ima 15 minuta za pripremu (u pripremi se vodite osnovnim principima komunikacije i uputama voditelja vježbe)
5. svaka grupa ima 15 minuta za igranje uloga
6. na kraju igranja uloga komentiraju voditelji, ostatak grupe te potom studenti koji su igrali uloge.

Ishodi učenja:

- primijeniti osnovne komunikacijske vještine u prenošenju genetičke informacije.

POPIS LITERATURE

Dodatna literatura za kolegij:

Turnpenny P, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike. 14. izdanje. 2011. Zagreb: Medicinska naklada. (odabrana poglavlja)

Poveznice na prilagođene prikaze slučajeva:

- str. 62 Nouri N, Nouri N, Abdali H, Shafie M, Karimi H. Stuttering: Genetic updates and a case report. Adv Biomed Res. 2012;1:14.
- str. 64 Nagy O, Kárteszi J, Elmont B, Ujfalusi A. Case Report: Expressive Speech Disorder in a Family as a Hallmark of 7q31 Deletion Involving the FOXP2 Gene. Front Pediatr. 2021;9:664548.
- str. 66 Real Stories from People Living with Fragile X Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention. Citirano 31.08.2022. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fxs/stories.html>.
- str. 67 Living with Rett Syndrome | Cincinnati Children's. Citirano 31.08.2022. Dostupno na <https://www.youtube.com/watch?v=H2iKz1Cx-HQ>.
- Sharma ER, Debsikdar AV, Napade NM, Shetty JV. Silent angel: A case report on Rett syndrome. Med J DY Patil Univ 2015;8:247-9.
- str. 68 Speech and Language Professionals. Case studies. Rochester Institute of Technology. Citirano: 31.08.2022. Dostupno na: <https://www.rit.edu/ntid/slpros/casestudies/3>.
- str. 69 Case Study - Myotonic Dystrophy Type 1. Physipoedia. Citirano: 31.08.2022. Dostupno na: https://www.physio-pedia.com/Case_Study_-_Myotonic_Dystrophy_Type_1.
- str. 85 Bogavac I, Jeličić L, Nenadović V, Subotić M, Janjić V. The speech and language profile of a child with Turner Syndrome – a case study. Clin Linguist Phon. 2021:1-14.
- str. 87 Pereza N, Buretić-Tomljanović A, Vraneković J, Ostojić S, Kapović M. Sindrom prstenastog kromosoma 18. Medicina Fluminensis 2010;46:208-13.

