

Типове на моногенно унаследяване

**Автозомно рецесивно унаследяване –
генеалогични критерии,
закономерности, особености**

Типове на моногенно унаследяване

➤ Автозомно доминантно

(локусът на гена е върху автозомна хромозома, като само един мутантен алел е достатъчен за експресия на фенотипа)

➤ Автозомно рецесивно

(локусът е върху автозомна хромозома, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа)

➤ X-свързано доминантно

(локусът на гена е върху X хромозомата и един мутантен алел е достатъчен за експресия на фенотипа в женския пол)

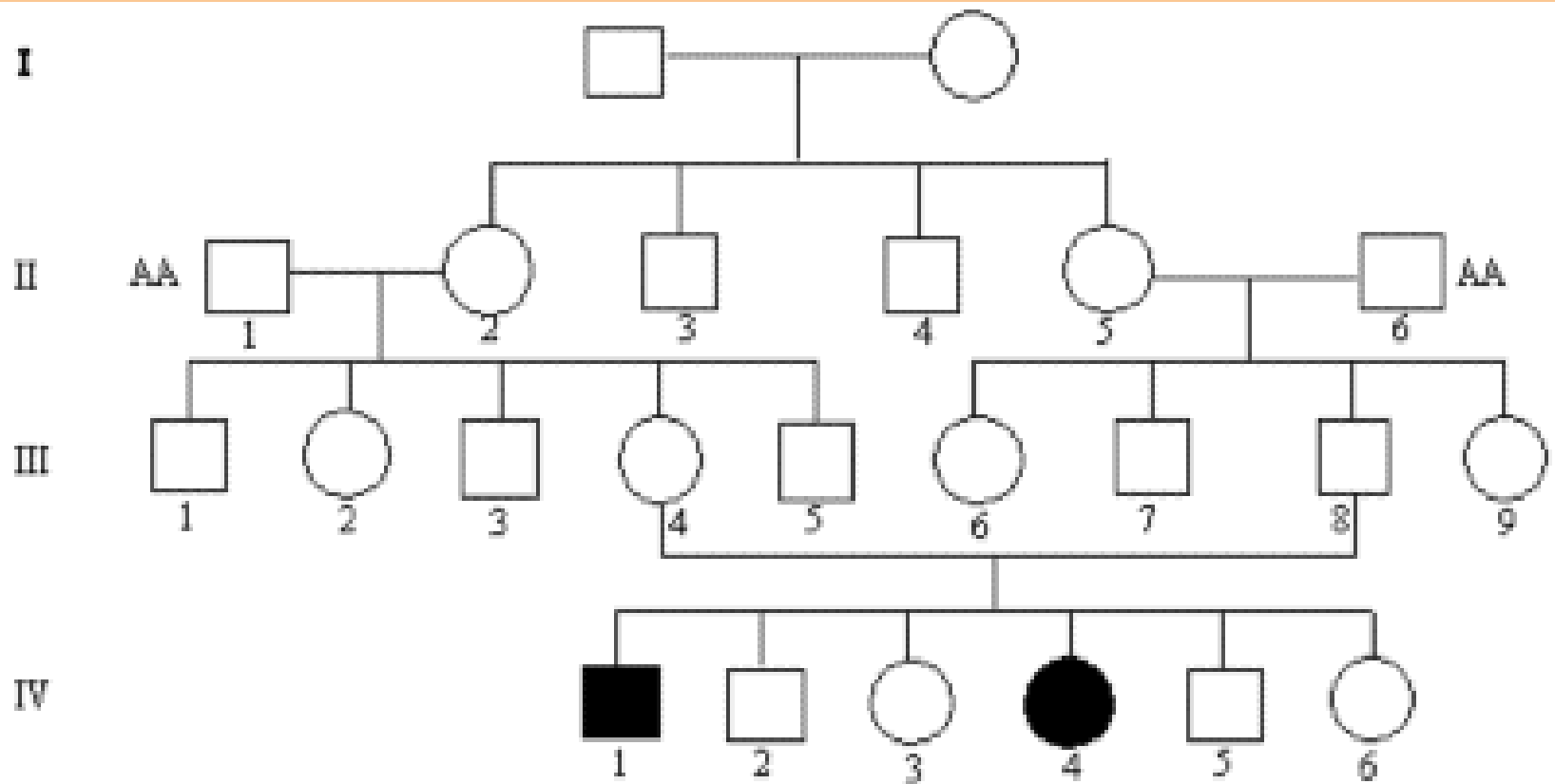
➤ X-свързано рецесивно

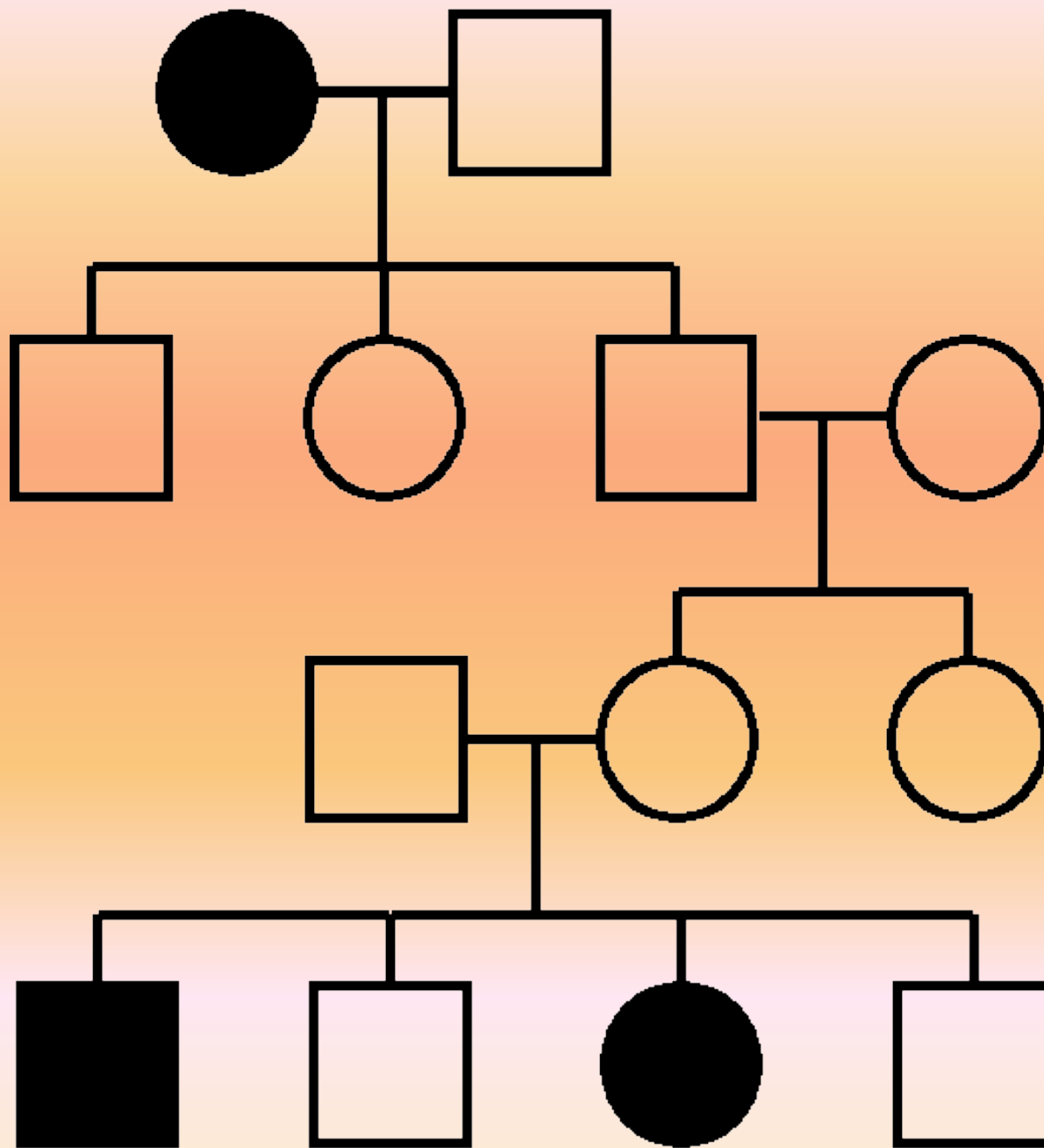
(локусът е на X хромозомата, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа в женския пол)

Критерии за автозомно рецесивно унаследяване

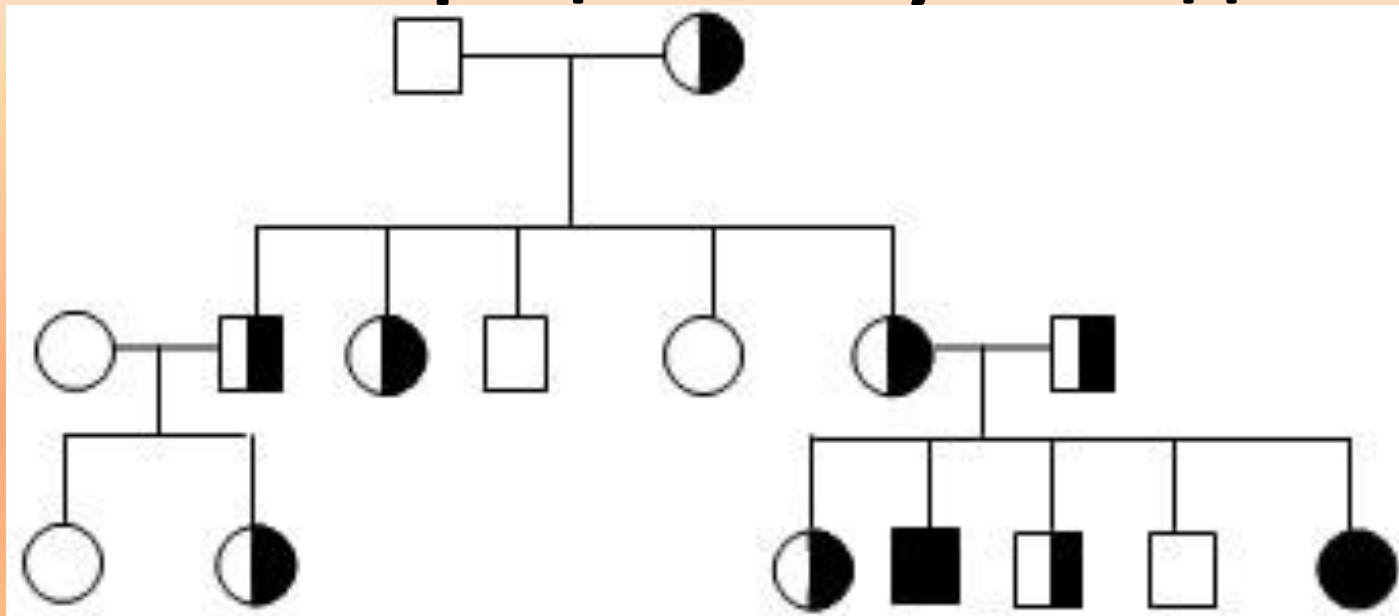
- Болните с АР заболяване имат здрави родители, които са хетерозиготни носители.
- Най-често няма други болни в родословието, освен евентуално сибси (т.е. заболяването се среща обикновено в едно поколение) – “хоризонтално унаследяване)
- Еднакво се засягат и двата пола
- Рискът в поколението на двама хетерозиготи да се роди болно дете е 25%
- Висока честота при кръвнородствени бракове, изолатни групи.

Автозомно рецесивно унаследяване



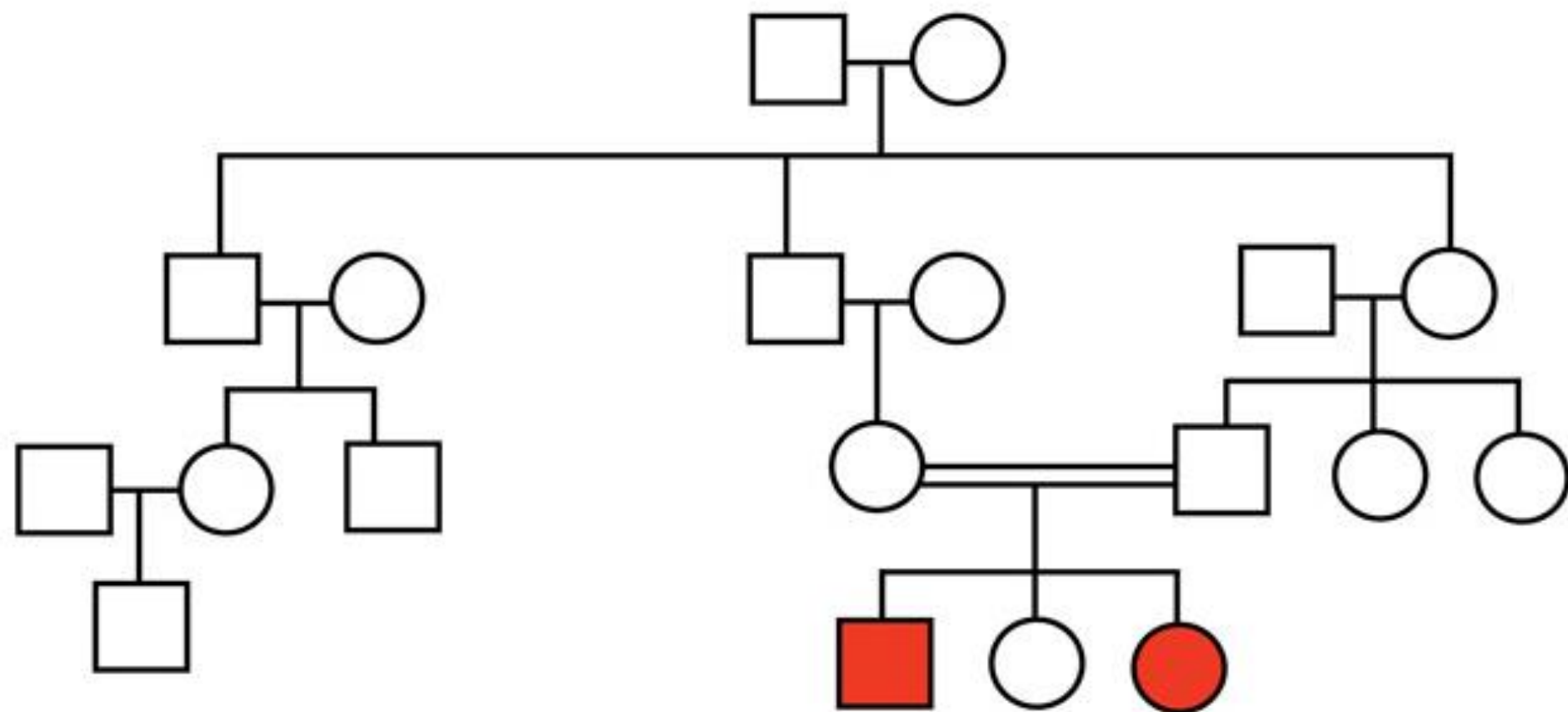


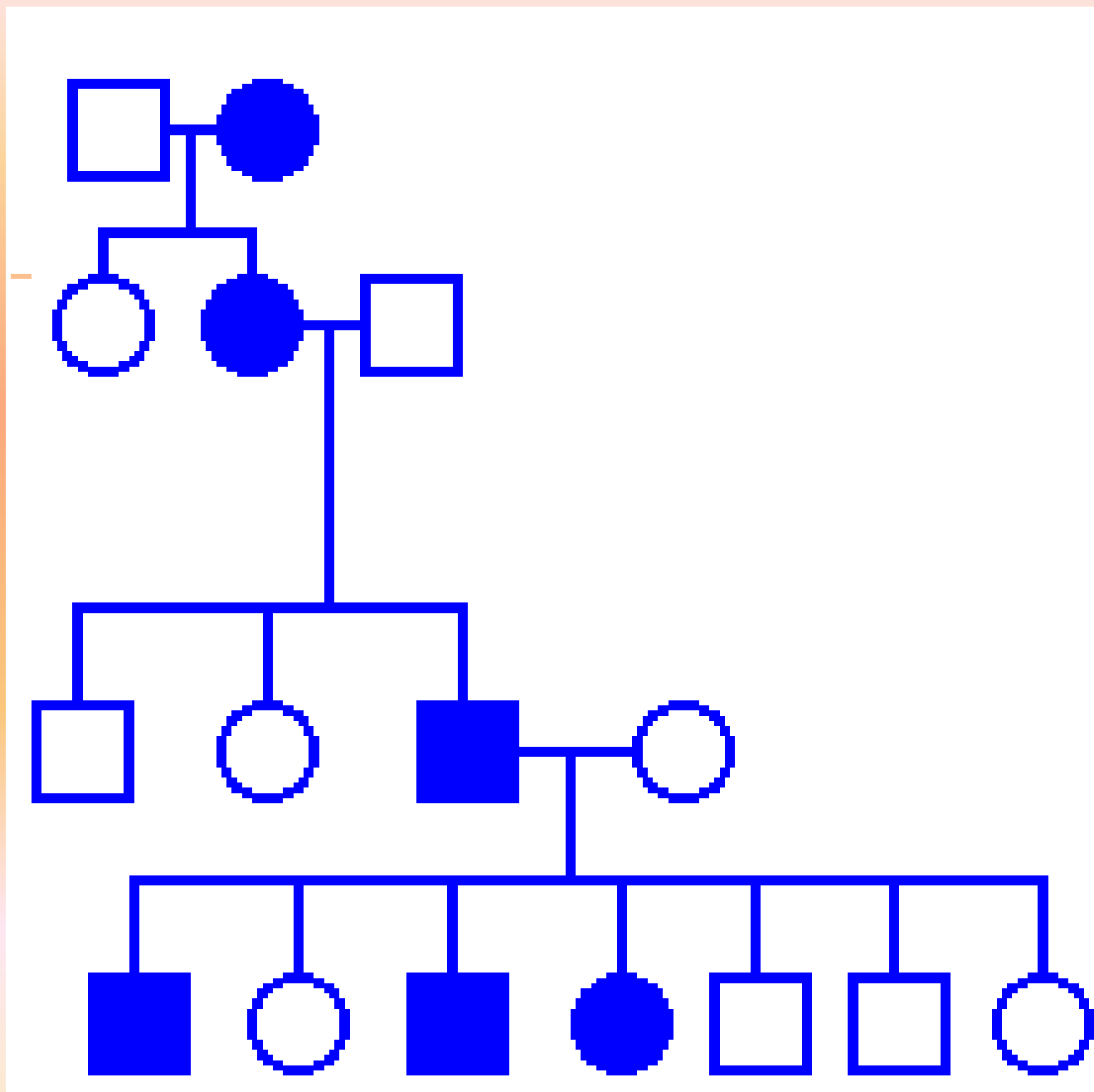
Автозомно рецесивно унаследяване



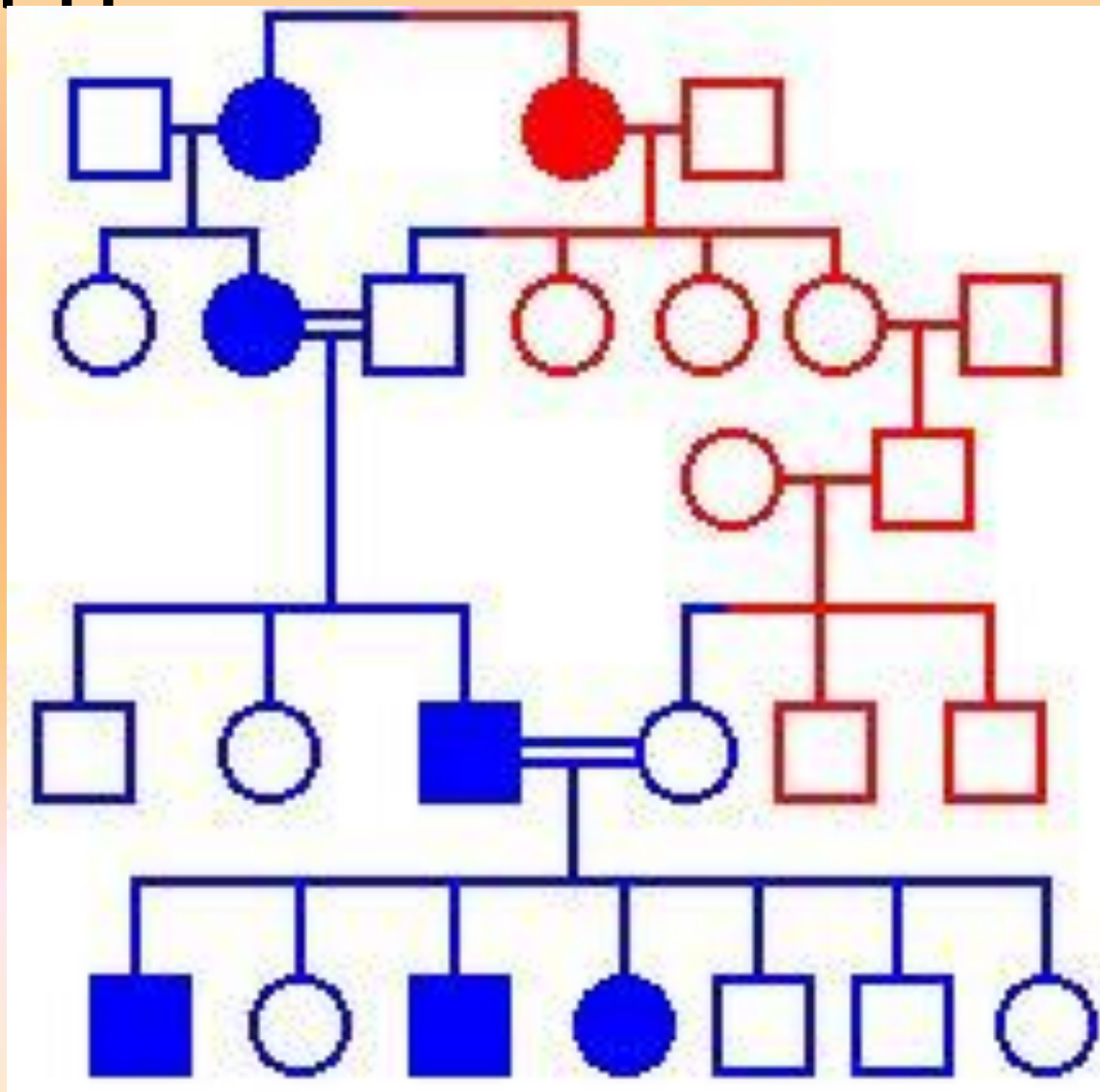
- Рискът здравите сибси на засегнат индивид да бъдат носители на патологичния алел е $2/3$
- Потомците на засегнатите индивиди са здрави хетерозиготи, ако другият родител не е носител на мутантния алел
- Облигатни хетерозиготи** - родителите и децата на болен от АР заболяване

Автомно рецесивно унаследяване – кр̀вно родство





Автомно рецесивно унаследяване - псевдодоминантност



Автозомно рецесивно унаследяване

- Локусна хетерогенност – мутации в различни гени и локуси водят до появата на едно и също заболяване (АР глухота)
 - Двоен хетерозигот – индивид, който е хетерозигот по гени в два различни локуса
- Алелна хетерогенност – различни мутации в даден локус са причина за появата на дадено състояние
 - Компаунд хетерозигот – индивид, при който са идентифицирани две различни мутации в един и същи локус

- Вие сте студент 6та година и сте на държавен стаж в отделението по педиатрия към УМБАЛ „Св. Марина“. В отделението е прието момиченце на 2 годишна възраст по повод на персистираща кашлица и фебрилитет. Момиченцето е с тегло под нормата за възрастта си, въпреки че майката казва, че то им добър апетит.

Каква е
следващата ви
стъпка?

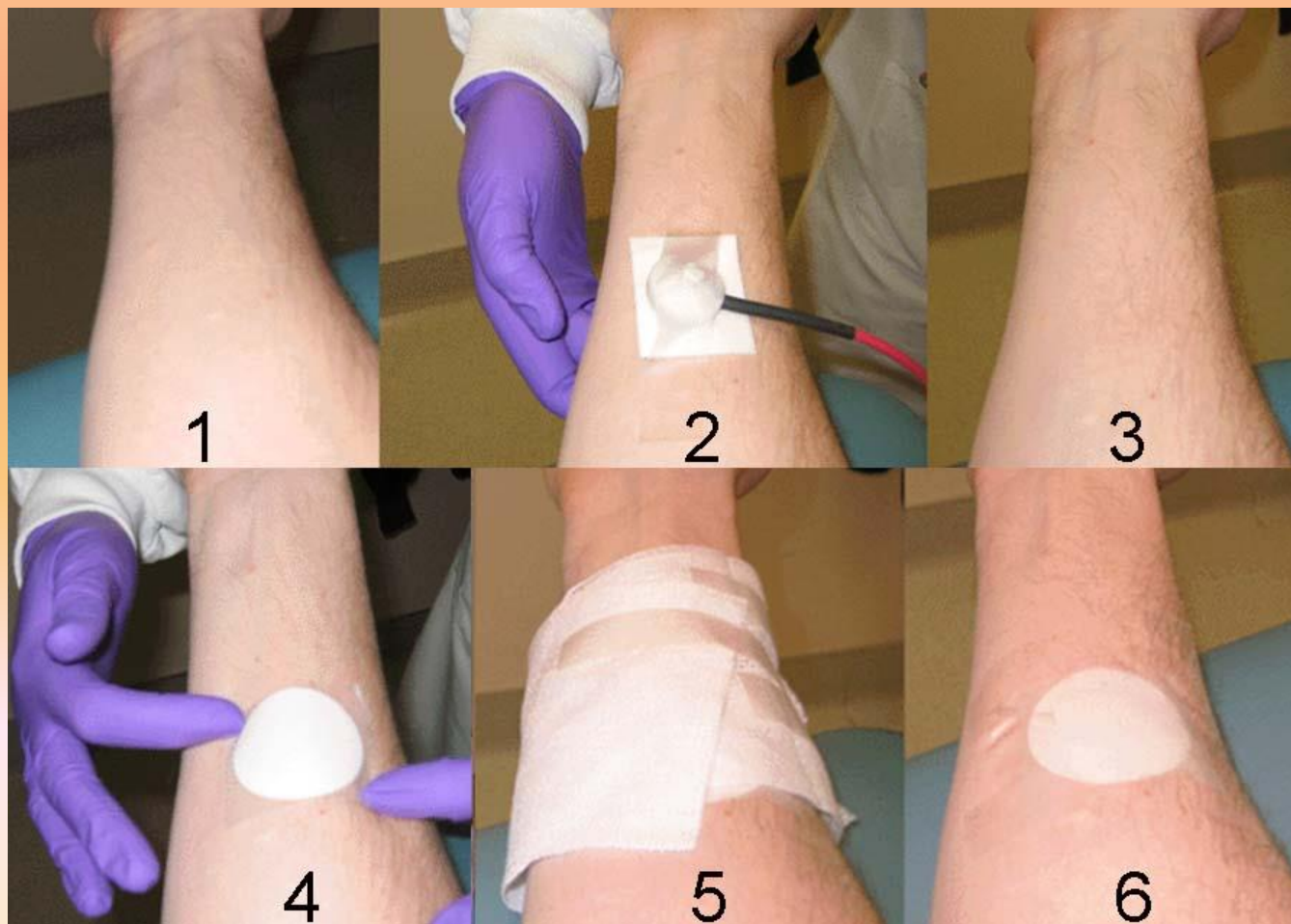


Рентген на гръдна клетка

Двустранна пневмония



- Назначавате потен тест. Резултатът от два последователни потни теста е концентрация на хлоридните йони над 60 mmols/l.



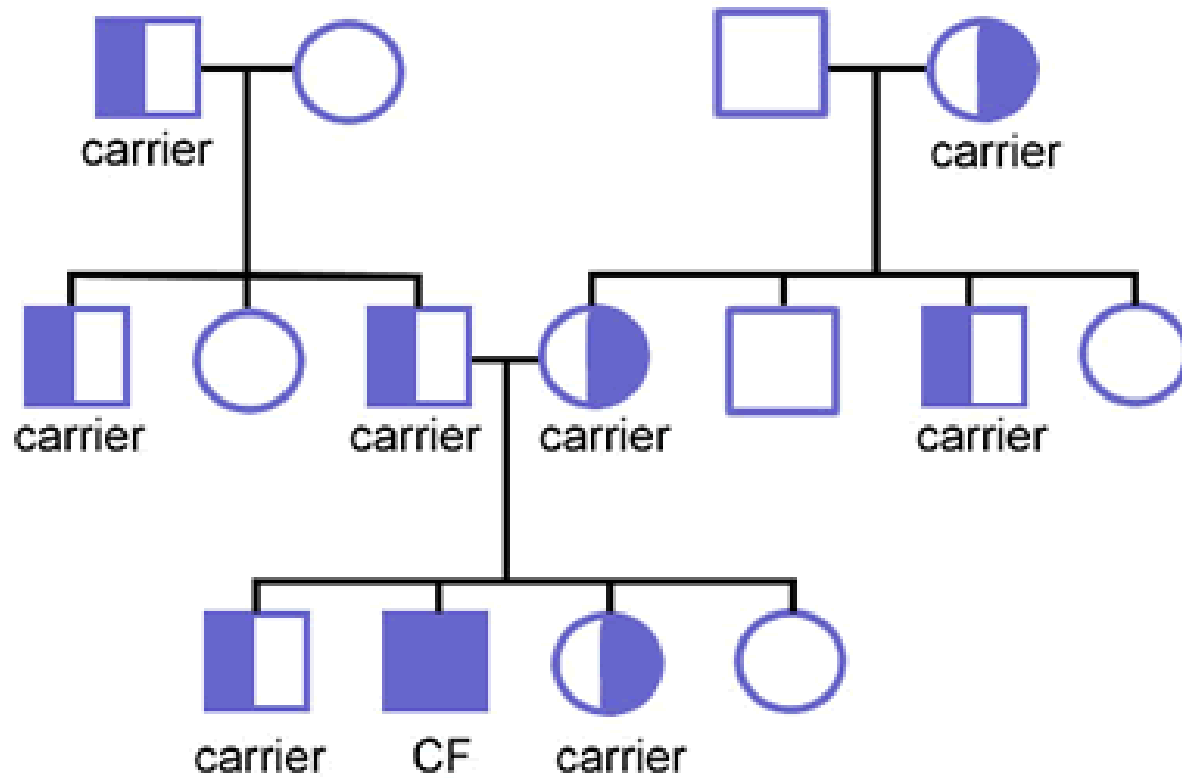
КИСТИЧНА ФИБРОЗА

(CF)

(МУКОВИСЦИДОЗА)

Честота – 1:2500

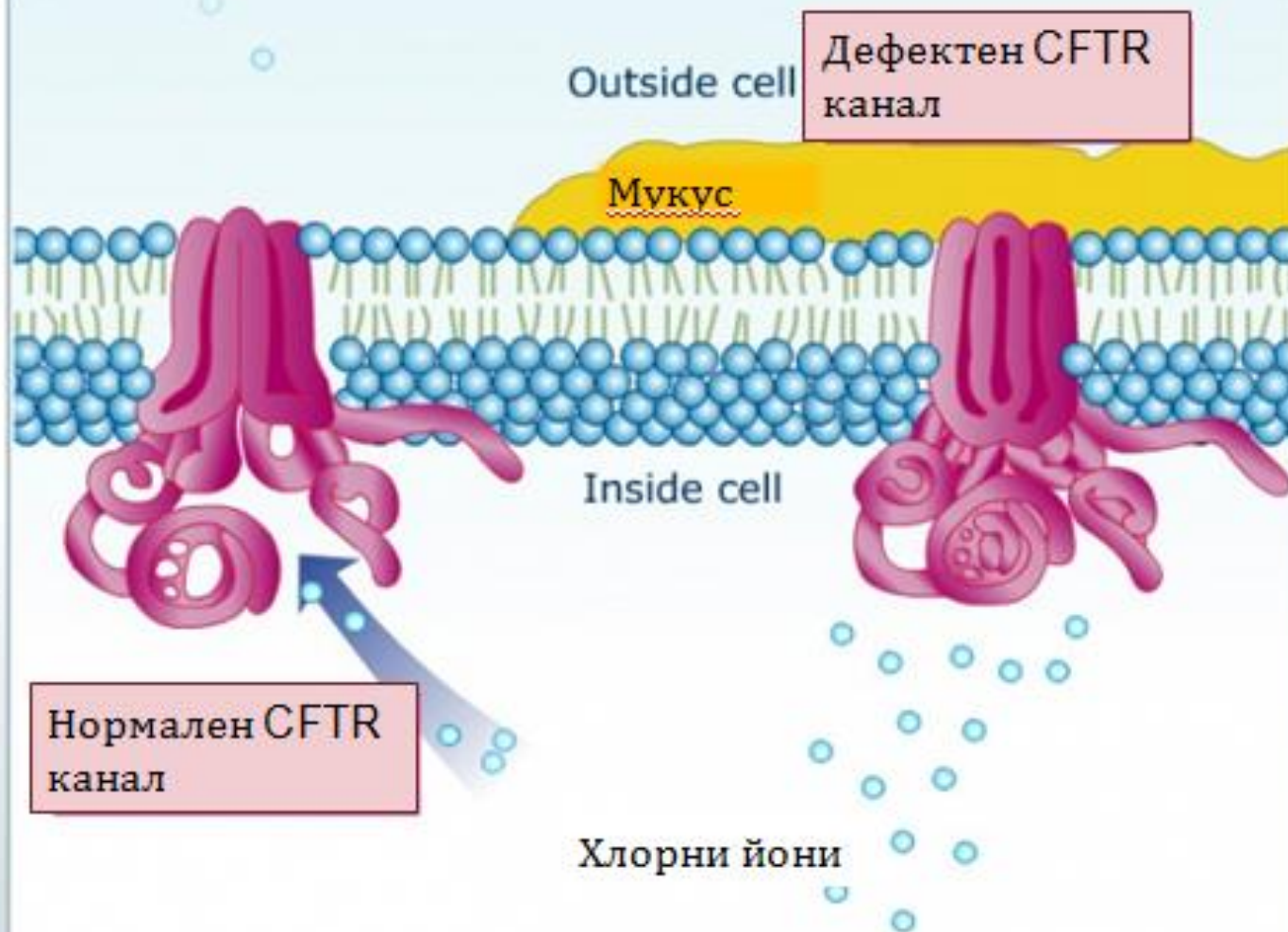
- CF е най-често срещаното АР унаследяващо се заболяване сред бялата раса
- Честотата е най-ниска в Азия и Африка
- В България: 1:3600
 - Хетерозиготи 1:33



Смъртност/Морбидност

- Понастоящем средната преживяемост е 36 години, като тя е сигнификантно по-висока при мъжете.
- Клиничното протичане, възрастта, на която се диагностицира заболяването, тежестта на клиничните симптоми и прогресията на органните увреди варират значително.

- **CF** е резултат от дефект в ген регулатор на трансмембранната проводимост (**cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR**)
- **CFTR** кодира протеин, функциониращ като канал на хлорните йони и се регулира от цАМФ.
- Мутациите в **CFTR** гена водят до нарушения в транспорта на хлорните йони през мембраната на епителните клетки и като следствие на нарушение в транспорта на водата.
 - Това от своя страна води до формиране на гъст ,жилав секрет в бронхиалното дърво,панкреаса,ГИТ,потните жлези и други тъкани с екзокринна функция.



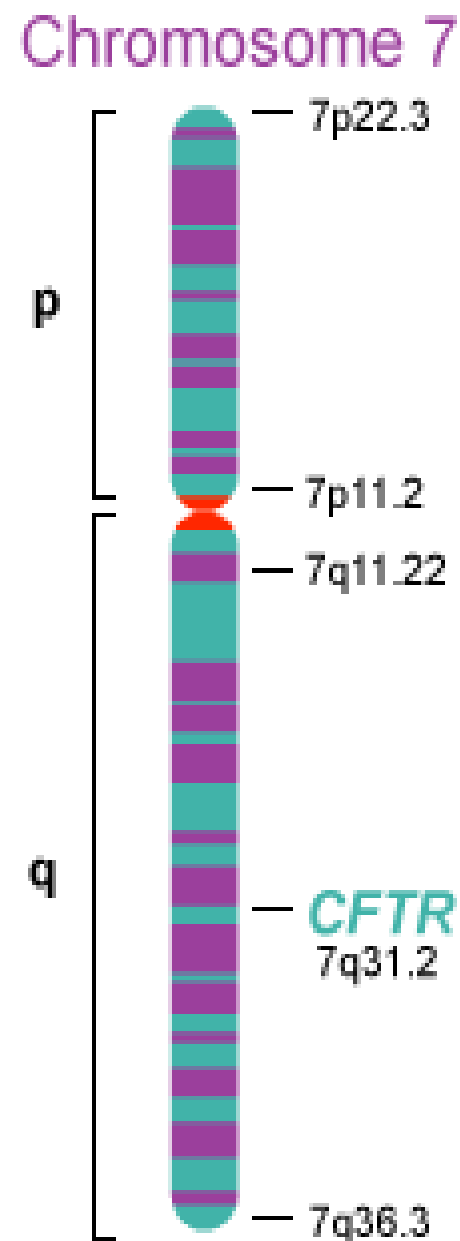
Нормално функциониращ CFTR канал извежда хлорните йони извън клетката, докато дефектния не, което води до формирането на гъстия и жилав секрет.

ГЕНЕТИКА

CFTR генът се състои от 27 екзона на **хромозома 7**

➤ **1800** различни мутации в гена

Най-честата мутация (около 70%) е делеция на 3 нуклеотидни двойки в 10 екзон на гена, водещи до загуба на фенилаланин на 508 място в белтъчния продукт - **delF508**



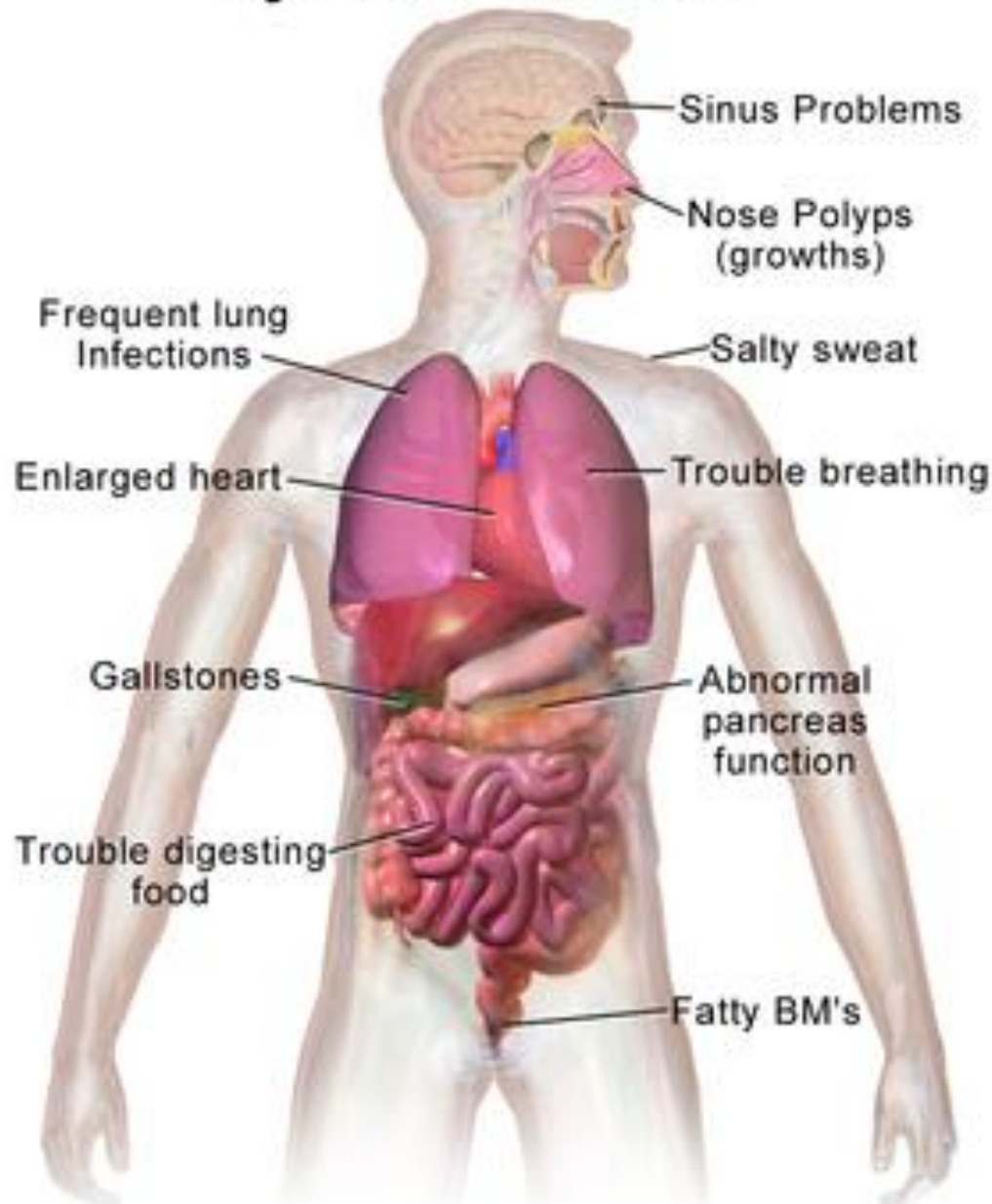
CF е заболяване на жлезите с външна секреция, засягащо множество органи:

- **Бял дроб** – хронични инфекции;
 - Засягане на белия дроб се среща при 90% от пациентите преживели неонаталния период. Главната причина за летален изход е белодробната болест.
- **Панкреас** – панкреасна ензимна недостатъчност;
- **Потни жлези;**
- **Черен дроб.**

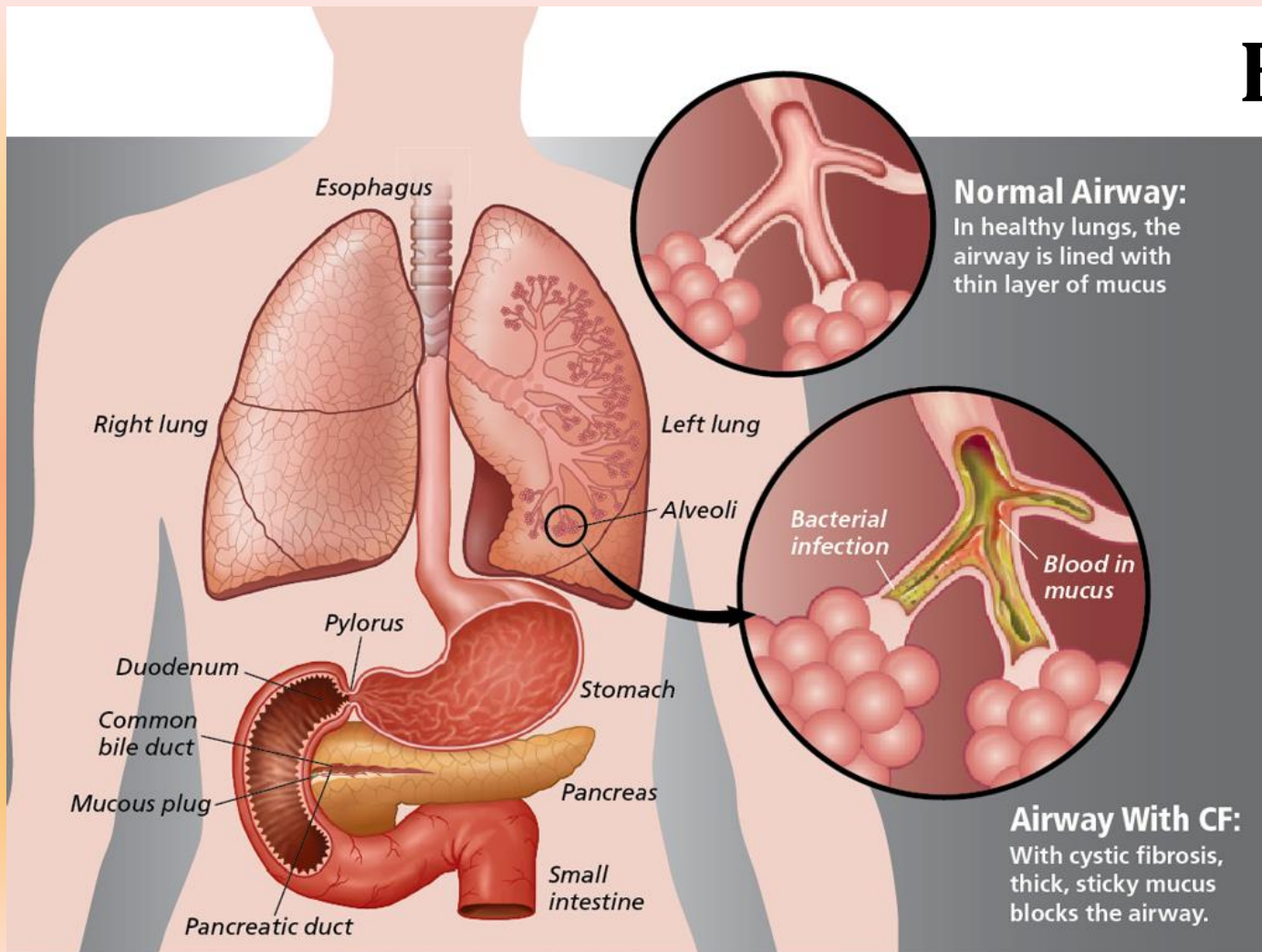
Други усложнения са забавяне на пубертета и проблеми с фертилитета;

повечето мъже са с азооспермия поради **агенеза на vas deferens.**

Health Problems with Cystic Fibrosis



Бял дроб



- Чести инфекции на долните дихателни пътища
- Хронични ендобронхиални инфекции, водещи до развитие на бронхиектазии, кисти, абсцеси, фиброза.

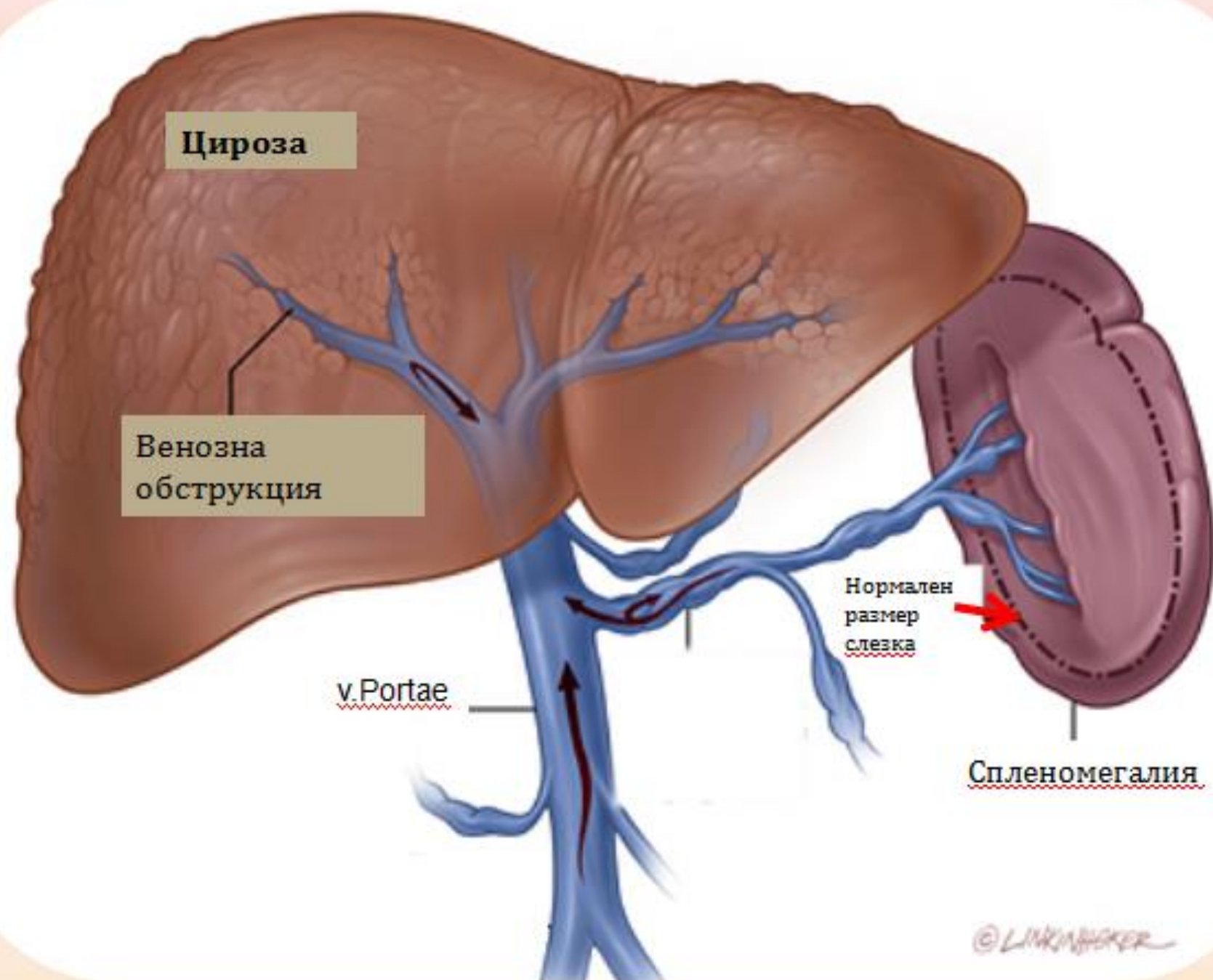
ПАНКРЕАС

- 90-95% панкреасна ензимна недостатъчност с храносмислателни проблеми и хипотрофия в ранна детска възраст;
- Чести изхождания – лошо миришещи, с мастни капки; флатуленция и колики след хранене;
- Лоша абсорбация на мастно-разтворими вит. А, D, Е, К;
- Панкреатит.

Интестинален тракт

Черен дроб

- Meconium ileus при новородени;
- Синдром на интестинална обструкция в дисталните отдели в по-късна възраст.
- Обструкция на билиарните пътища, цирроза, варици на хранопровода, спленомегалия, хиперспленизъм;
- Чернодробна стеатоза;
- Жлъчно-каменна болест – при 15% от пациентите с CF



Потен тест

- Стойности на хлоридите под 40 mmol/l се отчитат като нормални.
- Стойности на хлоридите над 60 mmol/l при проведени поне 2 потни теста извеждат клинична диагноза CF
- Стойности на хлоридите между 40 и 60 mmol/l пот са неинформативни и тестът трябва да се повтори.

Диагноза

- Клинична – наличие на поне два от следните критерии:
 1. Положителен потен тест
 2. ХББ
 3. Хронична диария – стеаторея
 4. Фамилност
- Генетична – доказване на мутации в CTFR гена чрез ДНК анализ

1.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Симптоматично** –
муколитичи, бронходилататори,
антибиотици, противовъзпалителни
средства, белодробна
физиотерапия, панкреасни ензимни
препарати, мастно-разтворими
витамини, висококалорийна диета.

● Прицелна терапия

● KALYDECO (ivacaflor)

- Лечение на пациенти с CF на възраст над 6г и тегло над 25кг,които имат един от следните (клас III) мутации в гена CFTR:G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P,S549N, S549R

● ORCAMBI (lumacaflor/ivacaflor)

- Лечение при пациенти на възраст 12 и повече години,които са хомозиготни за мутация delF508 в гена

СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ

- Невромукулно заболяване, което се характеризира с прогресивна мускулна слабост, резултат от дегенерацията и загубата на клетки в предните рога на гръбначния мозък и ядрата на мозъчния ствол.
- Честота: 1:10 000
- SMN1 и SMN2 гени – 5q12
- Класификация – базира се на началото на клиничната картина и степента на засягане:
 - Пренатална форма
 - SMA тип I (Werdnig – Hoffman)
 - SMA тип II (Dubowitz)
 - SMA тип III (Kugelberg – Weller)
 - SMA тип IV

Пренатална форма

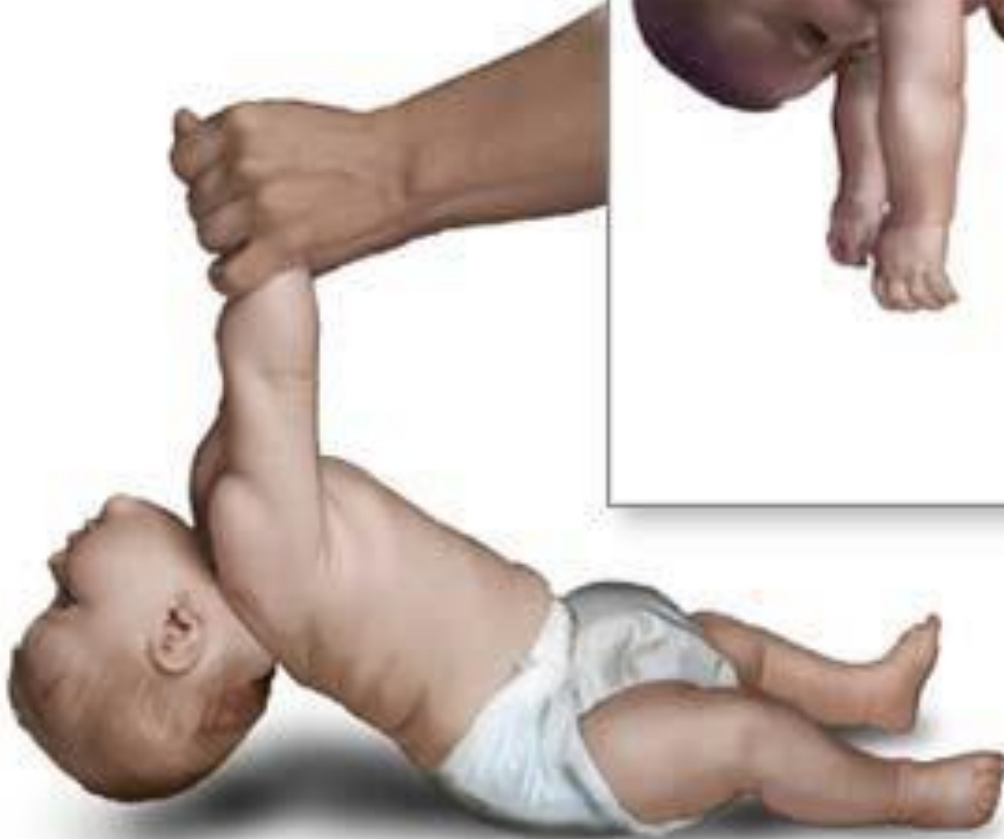
- Намалена вътреутробна активност
- Полихидрамнион
- Летален изход в рамките на месец след раждането в резултат на дихателна недостатъчност.

SMA I (0 – 6 м.)

- Тежка мускулна слабост (проксимално и симетрично засягане)
- Липса на моторно развитие (невъзможност за поддържане на седнала позиция, затруднения при храненето)
- Летален изход в рамките на 2 години.

Floppy baby

Hypotonia
(decreased
muscle tone)



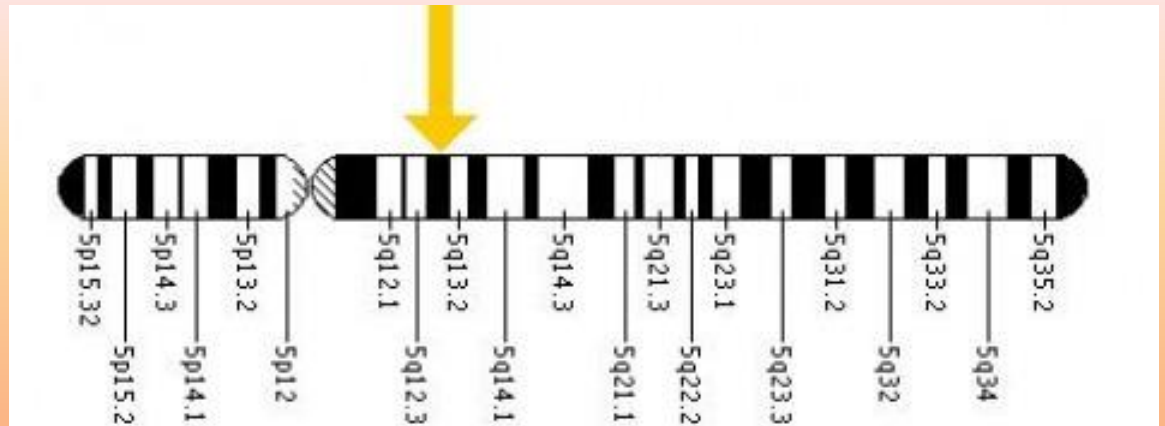


- **SMA II (6-18 м.)**
 - Децата никога не се научават да стоят прави и да вървят,но могат да се задържат в седнала позиция.
 - Някои пациенти са с нормална прод. на живот.
- **SMA III (>12м.)**
 - Долните крайници са по-тежко засегнати от горните;
 - Прогнозата корелира с достигнатите нива на моторно развитие,като някои индивиди могат да запазят способността си да вървят до 30-40 годишна възраст.
- **SMA IV (>20 г.)**

Усложнения в протичането на заболяването:

- Затруднено наддаване на тегло;
- Нарушения на съня;
- Чести инфекции на дихателните пътища;
- Сколиоза;
- Ставни контрактури;

Генетика



Със СМА са асоциирани два гена: **SMN1** и **SMN2**, които са съседни.

двата гена се различават само по 5 базови двойки

- **SMN1** (survival motor neuron) е основният ген ангажиран със заболяването.
- **SMN2** – наличието на три или повече копия на гена корелира с по-лека фенотипна изява.
- При 95-98% от пациентите със СМА се открива хомозиготна делеция на екзон 7 на **SMN1** гена.
- ~ 2-5% от пациентите са компаунд хетерозиготи за екзон 7 делеция и друга мутация в **SMN1** гена.

Генетично консултиране

- ~ 98% от родителите на засегнато дете са хетерозиготи;
- ~ 2% са случаите на **de novo** мутация при един от родителите. Възможен е гонаден мозаицизъм.

Spinraza

- Spinraza функционира, като води до алтернативен сплайсинг на SMN2 гена, като функционално го превръща в SMN1 гена и така увеличава нивата на SMN протеина в ЦНС. .



Редки АР заболявания, дължащи се на нарушения в ДНК репарацията

- **Xeroderma pigmentosum**
- **Ataxia teleangiectasia**
- **Bloom syndrome**
- **Fanconi anemia**

Характеризират се в повишена хромозомна чупливост и нестабилност и висок риск от развитие на злокачествени заболявания.

XERODERMA PIGMENTOSUM

- Генетично хетерогенно заболяване, което се характеризира със значителна UV чувствителност.
- Честота: **1:250 000**
- **Етиология:** мутации в гени участващи в ДНК репарацията, водещи до нарушения в поддържането на геномна цялост и натрупване на онкогенни мутации

Клинична картина

- **Начало – 1-2 годишна възраст**
 - Чувствителност на кожата към слънчеви изгаряния;
 - Фоточувствителност, фотофобия
 - Преждевременно стареене на кожата
 - Базоцелуларен или сквамозен карцином (45% от пациентите), малигнен меланом (5%), като най-чувствителни са областите, изложени на UV радиация.
 - Конюнктивит, блефарит
 - Засягане на ЦНС (прогресивна невронална дегенерация) – сензо-неврална глухота, умствено изоставане, хипорефлексия, сегментна демиелинизация, атаксия, офталмоплегия.
 - Рискът за развитие на неоплазия на вътрешните органи е 10 до 20 пъти по-голям.







**UV защитна
маска**

Диагностика

- Изследване на ДНК репаративните системи в култура от кожни фибробласти в условията на UV радиация.

Ataxia teleangiectasia (AT) (Синдром на Луи-Бар)

- Честота: **1:300 000**
- Ген – **ATM**.
 - ATM протеинът активира клетъчния отговор при ДНК увреждания в резултат на радиация, химикали или продукти на нормалния клетъчен метаболизъм. В лимфоцитите на тези пациенти се открива хромозомна чупливост, която засяга предимно Т- и В-клетъчните рецепторни гени (хромозоми 7 и 14).
 - Хетерозиготните носители имат 3-6 пъти повишен риск от появата на карцином на млечната жлеза (мамографския скрининг не е препоръчителен)

Клинична картина

- Неврологично засягане – атаксия, забавено моторно развитие, окуломоторна апраксия (прогресивно ограничение на очните движения), дизартрия;
- Телеангиектазии по склерите, слънчева чувствителност, състаряване на кожата;
- Имунодефицит
- Нарушения в растежа и пубертетното развитие;
- Предразположения към появата на карциноми, особено левкемии и лимфоми.



Лабораторни изследвания

- Тест за радиочувствителност върху лимфоцитна култура (характерни хромозомни аберации). Културата може да бъде тествана и за нивата на ATM протеина (Western blot).

