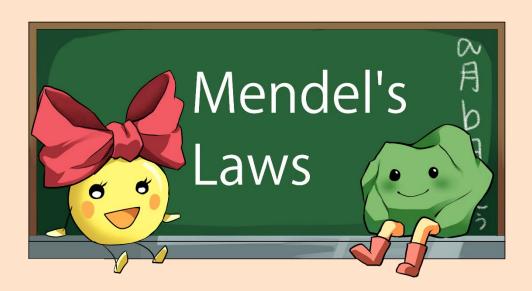


• Редица моногенни наследствени заболявания не следват закономерностите на класическите, Менделови типове на унаследяване.



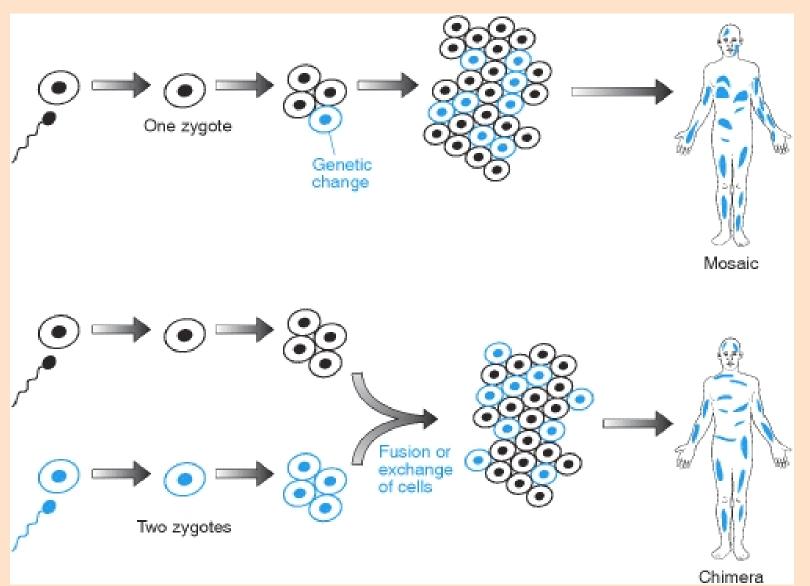
ГЕНЕТИЧНИ ФЕНОМЕНИ, СВЪРЗАНИ С НЕТРАДИЦИОННОТО УНАСЛЕДЯВАНЕ:

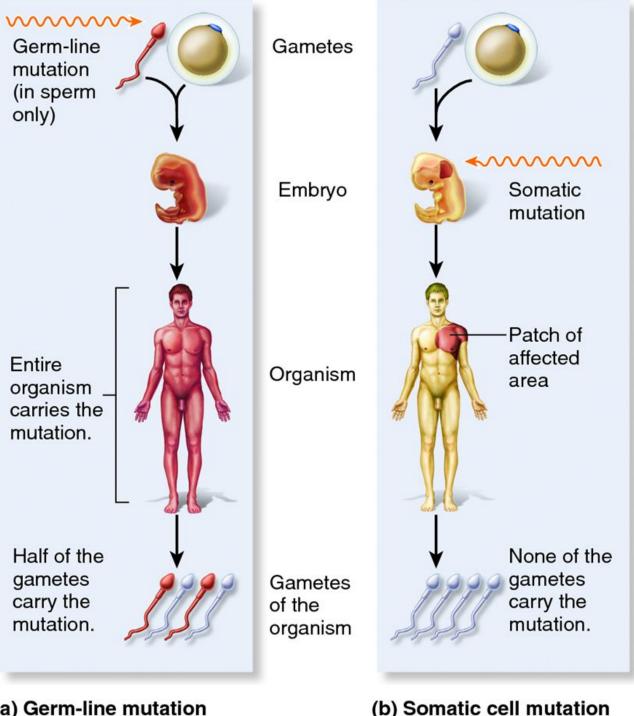
- Мозаицизъм
- Геномен импринтинг
- Унипарентална дизомия
- Динамични мутации
- Цитоплазмено (митохондриално)
 унаследяване

мозаицизъм

- Мозаицизъм Присъствие в един индивид на ≥ 2 клетъчни линии, различни по своя генотип, но произлезли от една зигота
- Гонаден мозаицизъм когато генната мутация възникне в стволова клетка , предшественик на гаметите, в гонадите се образуват два клетъчни клона, съдържащи нормален и мутантен алел.
- Соматичен мозаицизъм когато генната мутация настъпи рано в ембриогенезата, индивидът може да има в различните части на тялото клетки, съдържащи нормални и мутантни алели.

МОЗАЙКА ИЛИ ХИМЕРА?



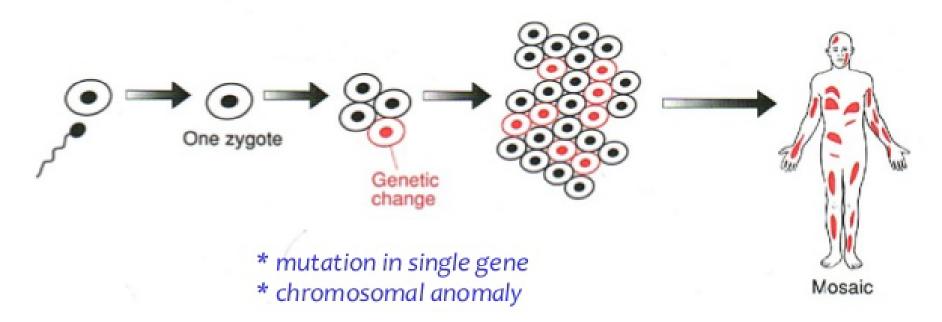


Соматичен и гонаден мозаицизъм

(a) Germ-line mutation

СОМАТИЧЕН МОЗАИЦИЗЪМ

ПРИ НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП1 (NF1), МАРФАН И ДР.



Mosaicism can be:

- somatic (ie in most body cells) or
- gonadal (confined solely to the gonads).

ГОНАДЕН МОЗАИЦИЗЪМ

 OI, Achondroplasia, DMD, Hemophilia A

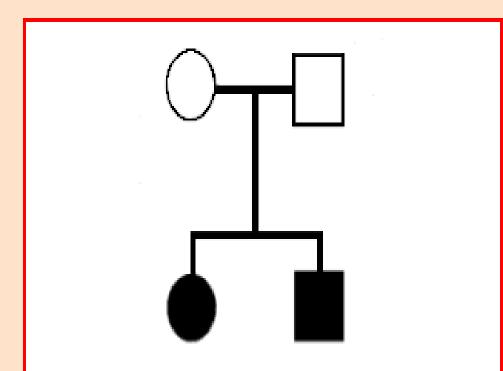
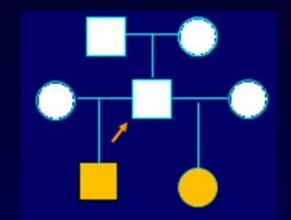
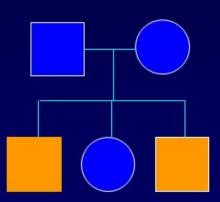


Figure 1. Pedigree for familial achondroplasia, which can be explained by gonadal mosaicism.

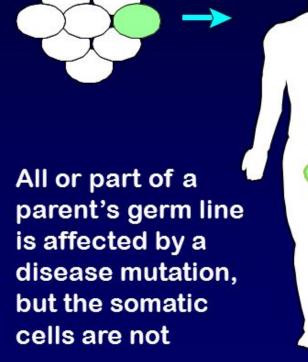


Germline Mosaicism

Embryo



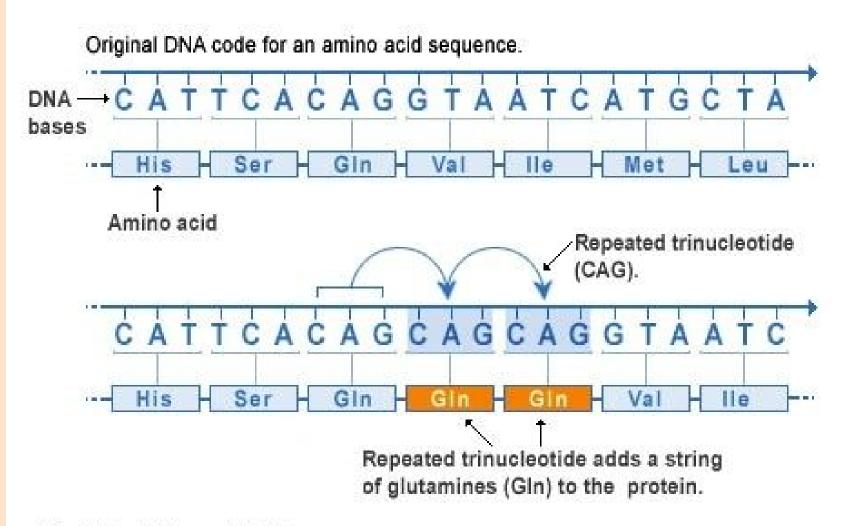
No previous family history of this disorder



ДИНАМИЧНИ МУТАЦИИ (АМПЛИФИКАЦИЯ)

- Резултат от амплификация (увеличаване броя на копията) на повтарящи се тринуклеотидни ДНК последователности в ограничен брой гени.
 - Хорея на Хънтингтън,
 - Миотонична дистрофия
 - Синдром на чуплива X хромозома и др.

Repeat expansion mutation



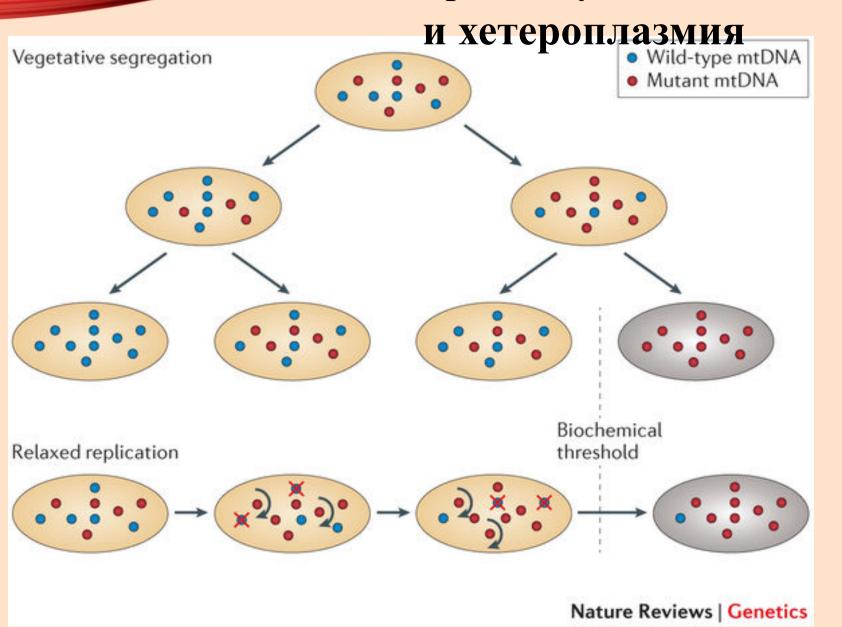
U.S. National Library of Medicine

МИТОХОНДРИАЛНО УНАСЛЕДЯВАНЕ

- При заболявания, дължащи се на мутации в митохондриалната ДНК.
- Тези заболявания проявяват характерен (необичаен) модел на унаследяване само от майките, тъй като мтДНК е локализирана

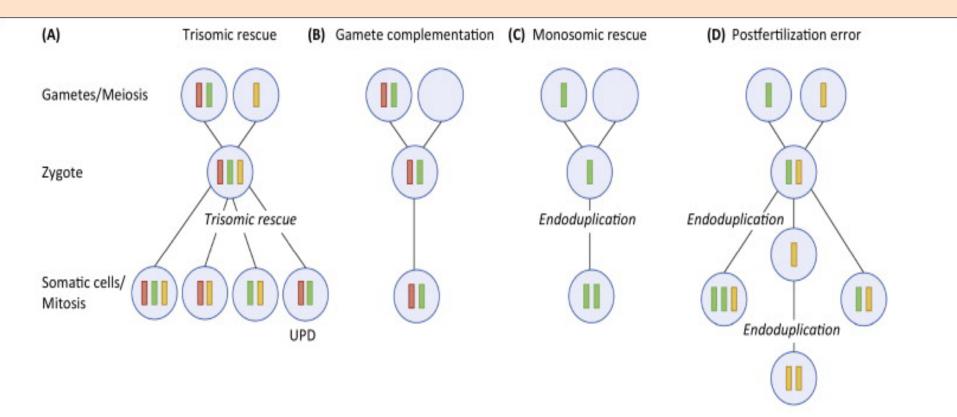
в цитоплазмата на овоцита. Мъжете унаследяват своите мтДНК от майките си, но не могат да ги предават на своето потомство.

Митохондриално унаследяване – хомо-



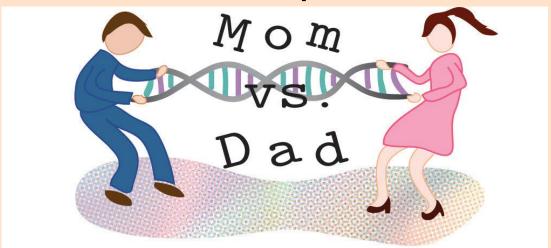
УНИПАРЕНТАЛНА ДИЗОМИЯ (UPD)

• Състояние, при което един индивид унаследява и двете хромозоми на дадена хомоложна двойка само от единия родител. <u>Кариотипът е с нормален брой и структура на хромозомите</u>.

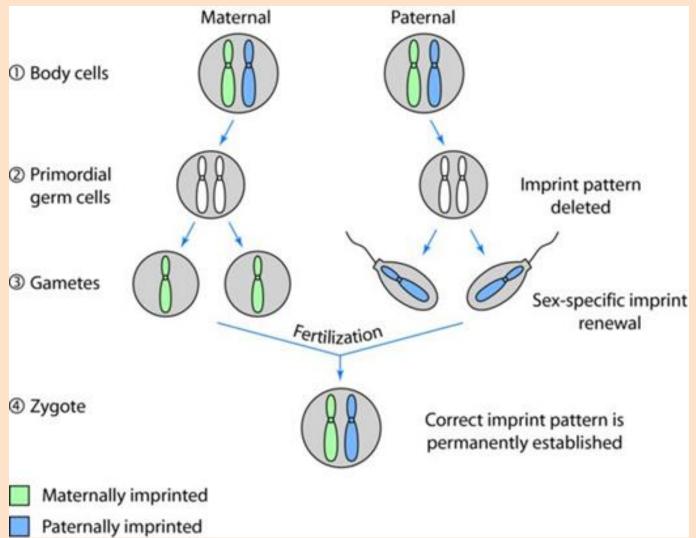


ГЕНОМЕН ИМПРИНТИНГ

- Диференциална експресия на даден ген, в зависимост от това дали е унаследен от майката или от бащата, т.нар. <u>"ефект на родителски</u> произход"
- Явлението се наблюдава при около 100 гена.
- Ако бъдат унаследени 2 активни алела на такъв ген, в засегнатия индивид ще се наблюдава болестен фенотип поради двойната експресия на гена.



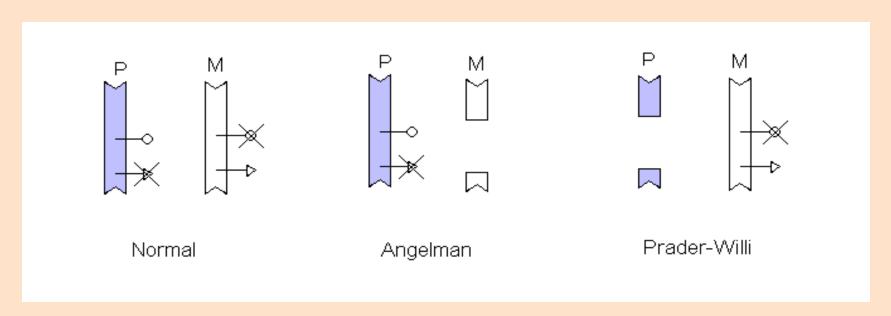
• Импринтингът се осъществява чрез метилиране в 5' региона на гена.



СИНДРОМ HA PRADER-WILLI

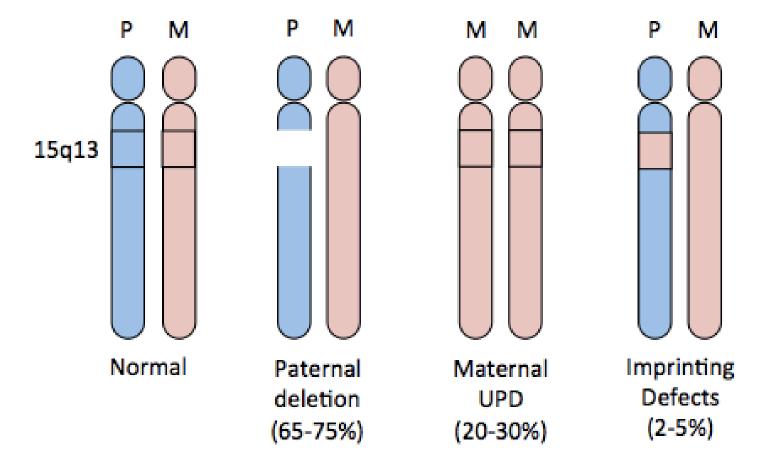
- PWS е първото състояние, при което е описан феноменът геномен импринтинг експресия на гените според родителския произход. В региона 15q11-13 е идентифициран импринтинг център като генната експресия се регулира посредством метилиране на цитозиновите бази.
- PWS е резултат от нарушение в бащиния 15q11.2-13 локус.

ДИАГРАМАТА ПОКАЗВА ДВАТА ГЕНА В КРИТИЧНИЯ РЕГИОН НА 15 ХРОМОЗОМА



ВСЕКИ ЕДИН ОТ ТЯХ Е ИНАКТИВИРАН ЧРЕЗ ИМПРИНТИНГ: PW ГЕНА Е ИНАКТИВИРАН НА ПОЛУЧЕНАТА ОТ МАЙКАТА ХРОМОЗОМА . AS ГЕНА Е ИНАКТИВИРАН НА ХРОМОЗОМАТА С БАЩИН ПРОИЗХОД.

Prader-Willi syndrome: Genetic mechanisms



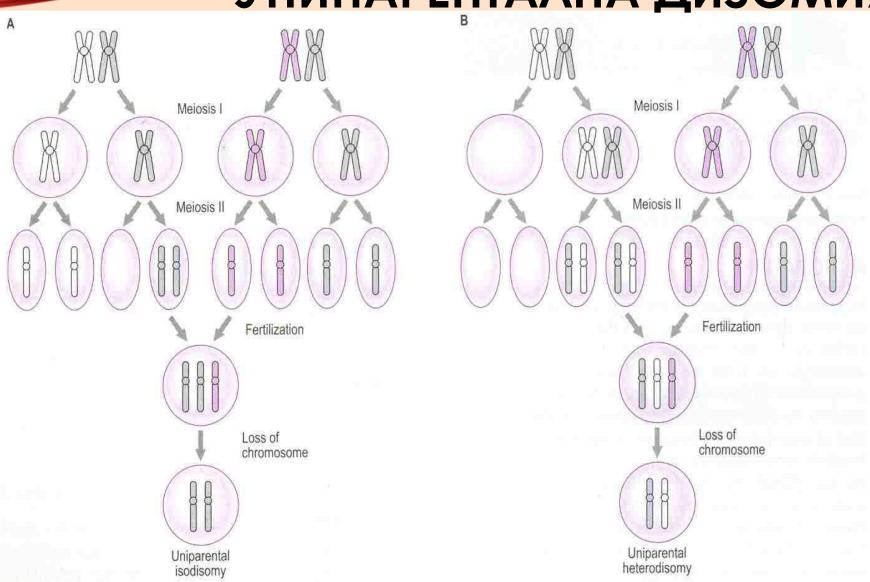


http://www.genetics4medics.com/prader-willi-syndrome.html

СИНДРОМ НА PRADER-WILLI

- Честота 1 / 15 000
- Етиология повечето случаи на PWS са спорадични
 - 75% от случаите на PWS възникват в резултат на делеция 15q11-13 на бащината хромозома 15 46,XX(XY),del(15)(q11q12)pat
 - 25% от случаите на PWS са резултат от майчина унипарентална дизомия (UPD 15mat)
 - о в останалите случаи (<1%) се касае за транслокация или друго структурно преустройство, засягащо 15 хромозома, или нарушение в импринтинг контролиращия ген.

УНИПАРЕНТАЛНА ДИЗОМИЯ



СИНДРОМ HA PRADER-WILLI ФЕНОТИП

- Хипотония
- Бадемовидни очи, страбизъм
- Умствено изоставане (леко до умерено)
- Хиперфагия, затлъстяване
- Нисък ръст, малки длани и ходила
- Хипогонадизъм малък пенис, крипторхизъм, хипопластични лабии и клитор
- Сколиоза, остеопороза





Narrow temple distance and nasal bridge

Almond-shaped eyes Mild strabismus

Thin upper lip Downturned mouth





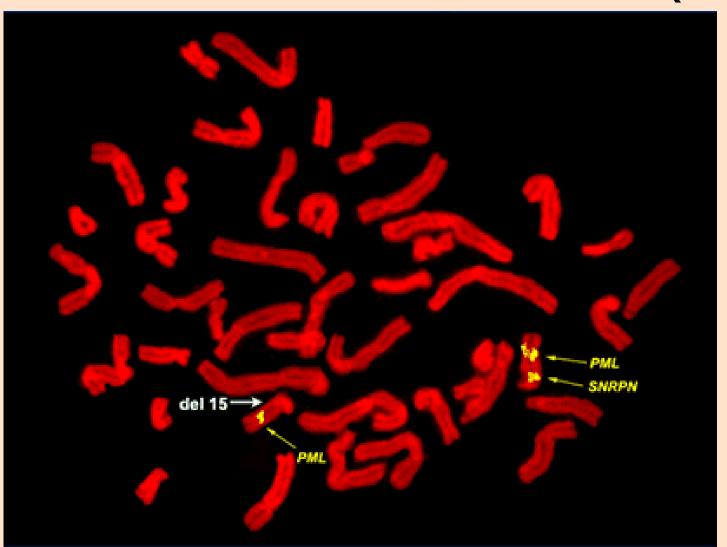


Symptoms of Prader Willi Syndrome



Can't Stop Eating!!!!!

FISH ДИАГНОСТИКА НА ДЕЛЕЦИИТЕ ПРИ PWS С ПОМОЩТА НА ЛОКУС-СПЕЦИФИЧНИ СОНДИ (В ЖЪЛТО)



СИНДРОМ НА ANGELMAN

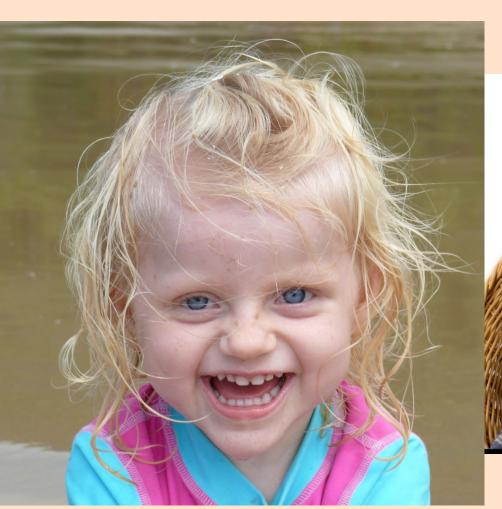
Синоними:

Синдром на "щастливата кукла"

КЛИНИЧЕН ФЕНОТИП

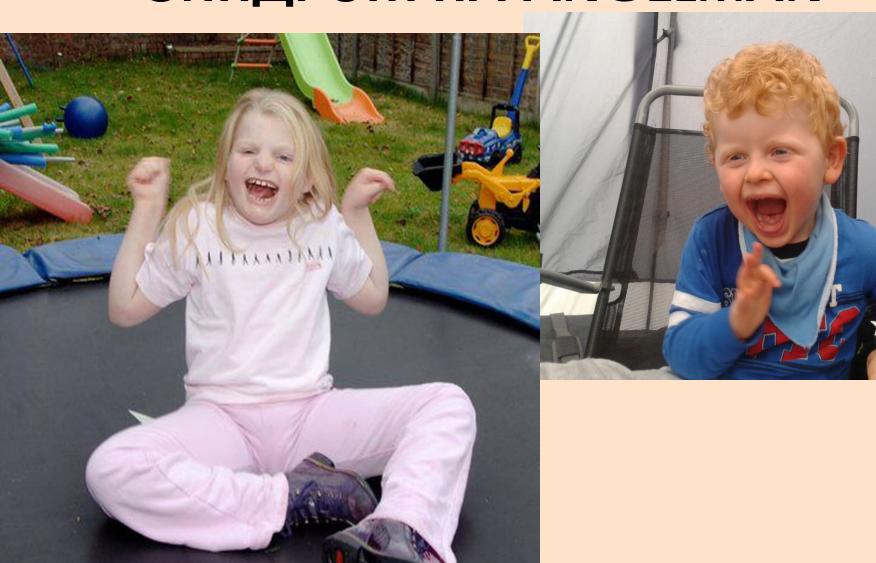
- Тежко умствено изоставане (100%)
- Нарушена моторика
- Пристъпи на немотивиран смях
- Липса на реч
- Моторна дисфункция
- Хипопигментация, светла кожа и руса коса (65%)
- Прогнатия, редки зъби, голяма уста с протрузия на езика

СИНДРОМ HA ANGELMAN





СИНДРОМ HA ANGELMAN



СИНДРОМ HA ANGELMAN

- Честота 1 / 20 000
- Етиология повечето случаи на AS са спорадични
 - 70% от случаите на AS възникват в резултат на делеция в 15q11-13 на майчинатата хромозома 15 46,XX(XY),del(15)(q11q12)mat
 - 2 3% от случаите на AS са резултат от бащина унипарентална дизомия (UPD 15pat)
 - 1-2% нарушения в контролиращия импринтинга регион
 - 25% мутации в UBE3A гена

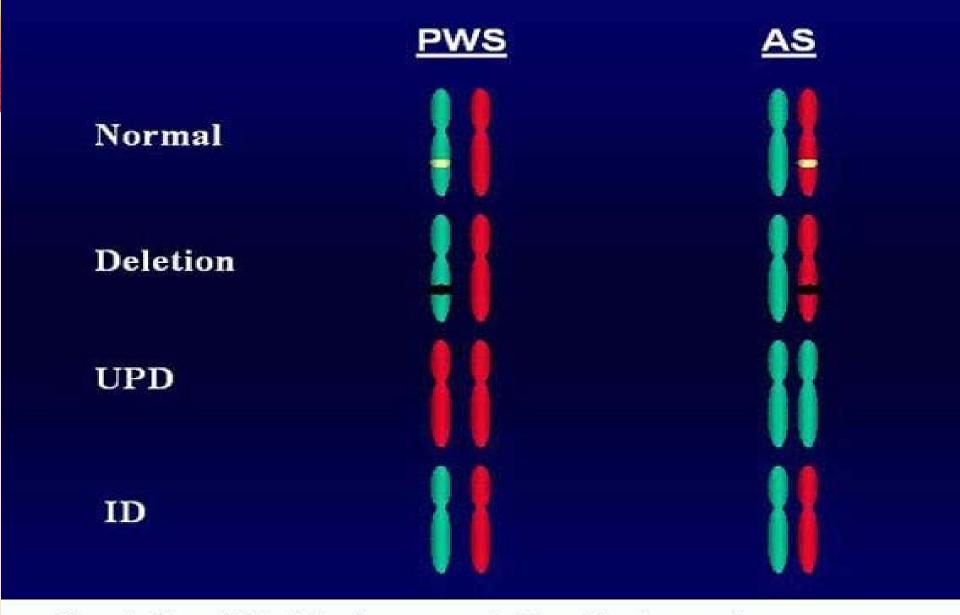
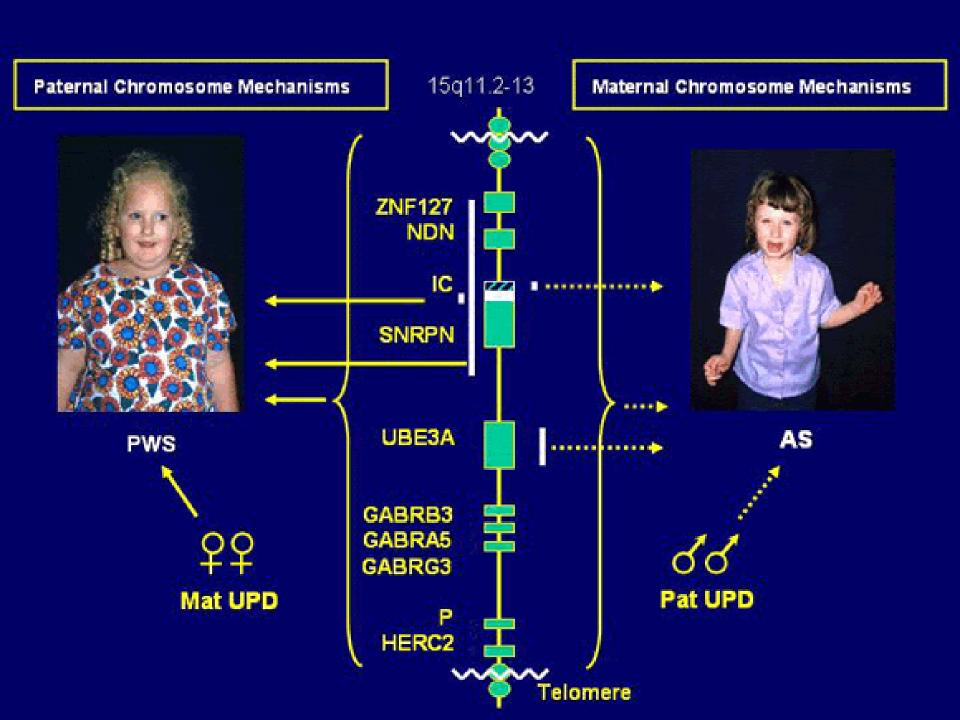


Figure 1. Schematic illustration of common mechanisms of Angelman syndrome that cause chromosomal abnormalities (Red, maternally inherited; Green, paternally inherited).



МИКРОДЕЛЕЦИОННИ СИНДРОМИ

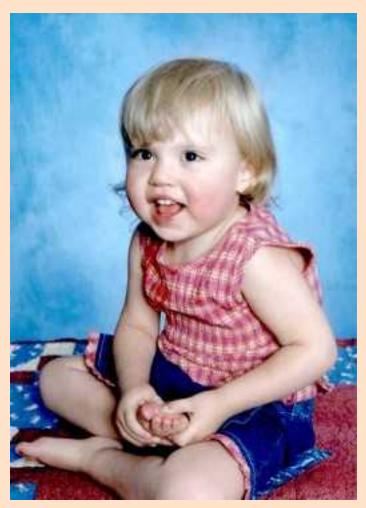
Синдром	Клинични белези	Хромозомна делеция
Langer-Giedeon	Лицев дисморфизъм, екзостози, рядка коса, УИ	8q24
Miller-Dieker	Лисенцефалия, лицев дисморфизъм	17p13.3
Smith-Magenis	УИ, хиперактивност, дисморфични белези, самоагресия	17p11.2
Velocardiofacial	DiGeorgi аномалия/лицев дисморфизъм, BCM	22q11
WAGR синдром Aniridia/Wilms tumor	УИ, аниридия, тумор на Wilms, аномалии на гениталиите	11p13

Заб. Тези състояния могат да се дължат и на генни мутации в същия регион

Основни методи за диагностика: FISH, CGH - array

СИНДРОМ HA SMITH-MAGENNIS

- Честота 1 / 25 000
- Етиология микроделеция 17р11.2
- Фенотип затлъстяване, нисък ръст, загуба на слуха, сколиоза, сърдечни и бъбречни аномалии, атрофия на ириса, умствено изоставане, агресивно поведение, склонност към самонараняване



СИНДРОМ HA LANGER-GIDEON (TRF II – TRICHO-RHINO-PHALANGEAL SYNDROME, ТИП II)

• Етиология – делеция 8q24.11-q24.13, най-често спорадична поява като са описани и случаи с доминантно унаследяване

LGS и TRF I са резултат от различна по големина делеция на 8q.

• Фенотип - леко до умерено умствено изоставане, изоставане в развитието, големи ушни миди, крушовиден нос, гладък филтрум, множество екзостози.

TRF I – TRICHO-RHINO-PHALANGEAL SYNDROME

- Леко до умерено УИ
- Гладък филтрум
- Големи проминиращи ушни миди, крушовиден нос, рядка коса
- Скъсяване на метакарпалните и метатарзалните кости



TRICHO-RHINO-PHALANGEAL SYNDROME



СИНДРОМ HA DI GEORGI

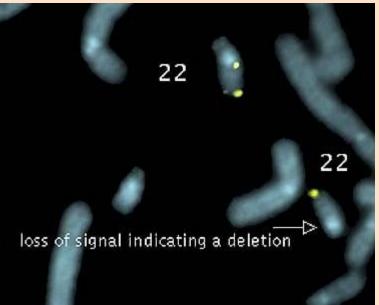
- Честота 1/4000 живородени
- Етиология микроделеция 22q11
- Лицев дисморфизъм хипертелоризъм, ниско разположени ушни миди, микрогнатия
- Тимусна аплазия и Т-клетъчен имунен дефицит
- Хипопаратиреодизъм
- Сърдечни аномалии, бъбречна агенезия
- Полидактилия
- Умствено изоставане, изоставане в развитието

СИНДРОМ HA DI GEORGI

- Сърдечно съдова система (49%)
- Изоставане в развитието (16%)
- Поведенчески нарушения (7%)
- Психични разстройства (3%)
- Умствено изоставане (2%)

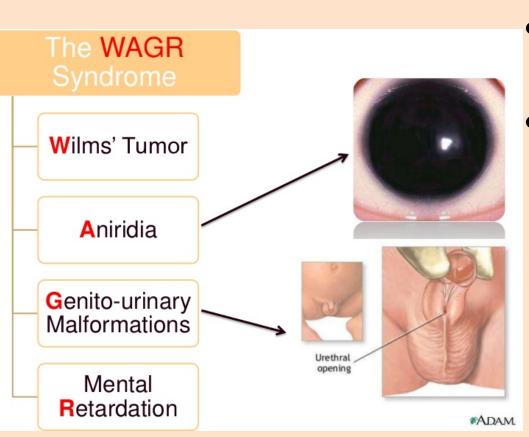
СИНДРОМ HA DI GEORGI





Делецията на гени при синдромът на Di Georgi може да визуализира с помощта на FISH

WAGR - СИНДРОМ



- Етиология микроделеция 11р13
- Фенотип аниридия, тумор на Wilms, двусмислени гениталии, хипоспадия, крипторхизъм, умствено изоставане, нисък ръст, затлъстяване

CONTIGUOUS GENE SYNDROMES

Състояния, които възникват в резултат на микроделеции, обхващащи съседни близки генни локуси. Така мутацията ще засегне едновременно няколко гена, разположеи в близост един до друг.