



# Типове на моногенно унаследяване

- Автозомно доминантно 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

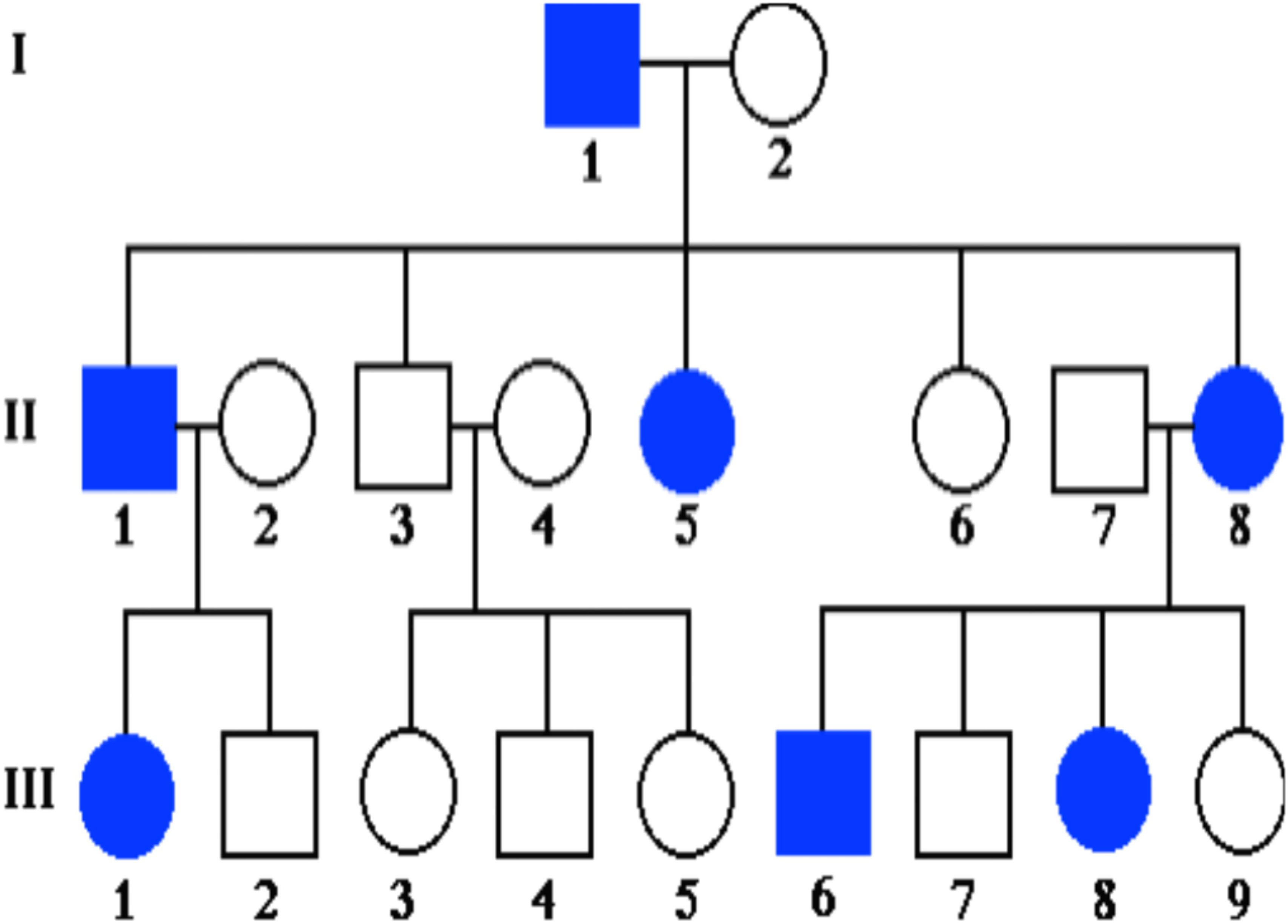
(локусът е върху автозомна хромозома, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа)

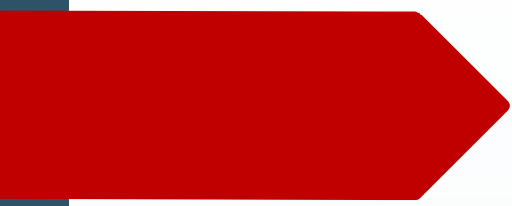
## ➤ X-свързано доминантно

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

## ➤ X-свързано рецесивно

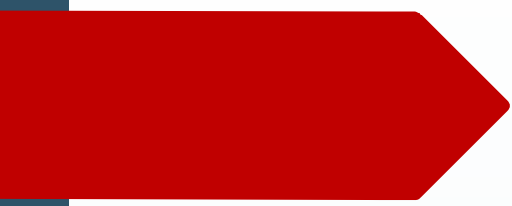
(локусът е на X хромозомата, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа в женския пол)





# Класически критерии за автозомно доминантно унаследяване

- Всяко засегнато дете има поне един болен родител
- В еднаква степен се засяга както женския, така и мъжкия пол
- Както засегнатите жени, така и засегнатите мъже могат да предадат белега в своето поколение без оглед пола на децата
- Рискът за болният хетерозигот да предаде патологичния белег в поколението е 50%
- Фено- и генотипно здравите индивиди създават здраво потомство

- 
- **Късно начало** – възраст - зависима непълна пенетрантност
  - **Плейотропен ефект** – явление, при което един абнормен ген определя множество фенотипни изяви в различни органи и системи
  - **Нова мутация** – нововъзникнала мутация в единична герминативна клетка на здрав родител
  - **Гонаден мозаицизъм** - в здрав родител се образуват гамети, част от които носят генна мутация

# Характеристика на доминантните мутантни гени

- **Вариабилна експресивност** - различна по тежест клинична изява на гена, възможна е т.нар. “мин.симптоматика”.
- **Непълна пенетрантност** - пенетрантността е вероятността за клинична изява на мутантния ген- “всичко или нищо” феномен.
- ❖ корекция при изчисляване на морбидния риск в генетичната консултация :
- ❖ **Морбидният риск = Теоретичния риск x Пенетрантността**





# **Характеристика на доминантните мутантни гени, водещи до отклонение от правилата за АД унаследяване**


- **Вариабилна експресивност**
- **Късно начало**
- **Нови мутации**
- **Непълна пенетрантност**
- **Плейотропен ефект**



# Синдром на Марфан (Marfan)

- Честота – 1/5 000 - 1/10 000
- Системно заболяване, засягащо съединни; телната тъкан, с прояви от страна на три системи:
  - Сърдечно-съдова система
  - Кости
  - Очи



- 
- **Диагнозата синдром на Marfan се поставя с помощта на диагностични критерии, базирани на клиничните данни, фамилната история и молекулярните изследвания.**

## Характеризира се:

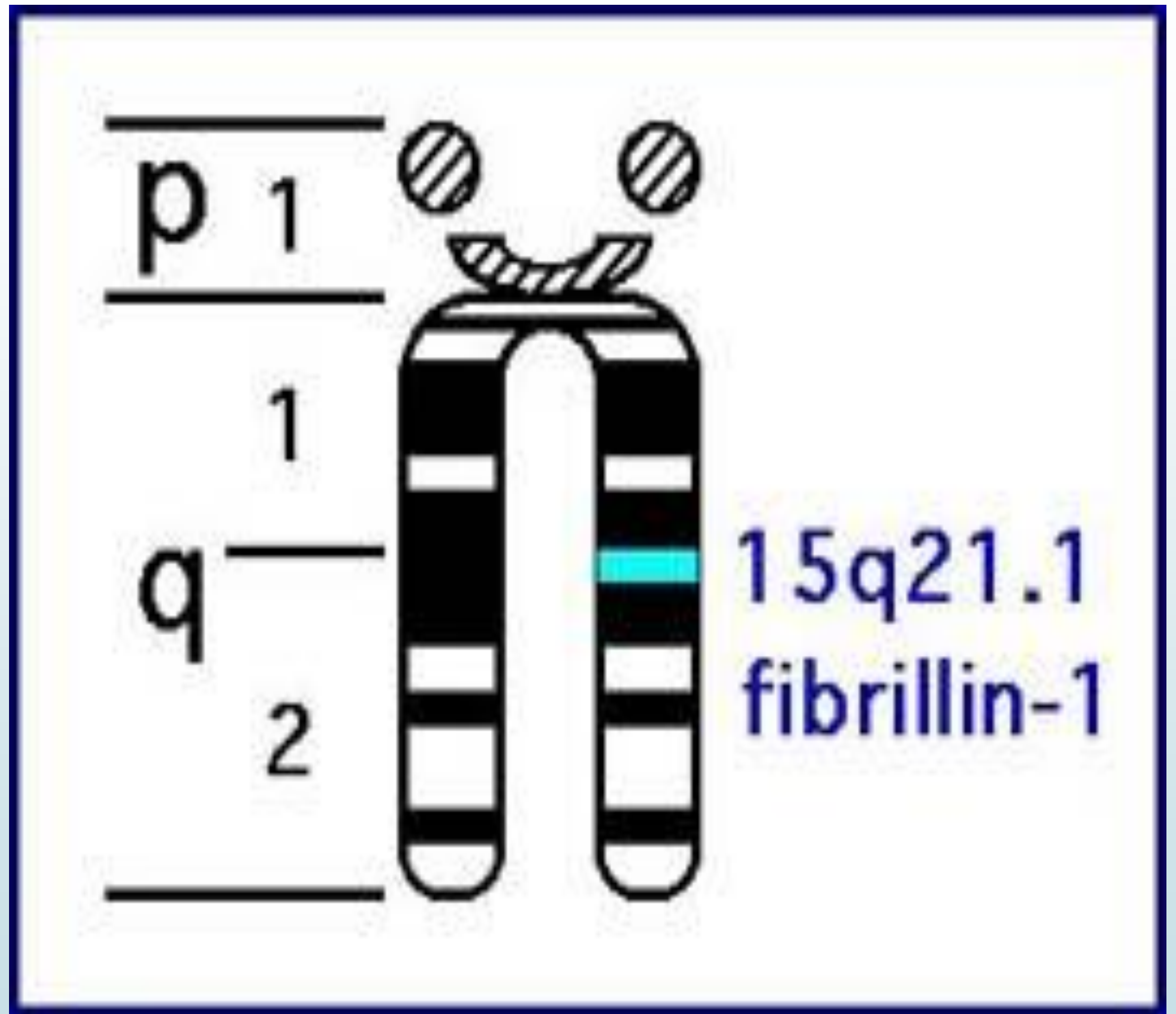
- с висока клинична вариабилност
- АД тип на унаследяване
- *плейотропен ефект* на мутантния ген.

- Заболяването е резултат от мутации във фибрин-1 гена (*FBN1*), като при 25-35% от пациентите мутацията е *de novo* възникнала

*FBN1* генът е голям ген (> 600 kb) с 65 екзона, открити са над 200 мутации

Фибрин 1 е екстрацелуларен матриксен протеин, включен при формирането на микрофибрилите. От своя страна те участват:

- при формирането и хомеостазата на еластичния матрикс
- във връзката матрикс-клетка
- вероятно в регулацията на определени разтежни фактори



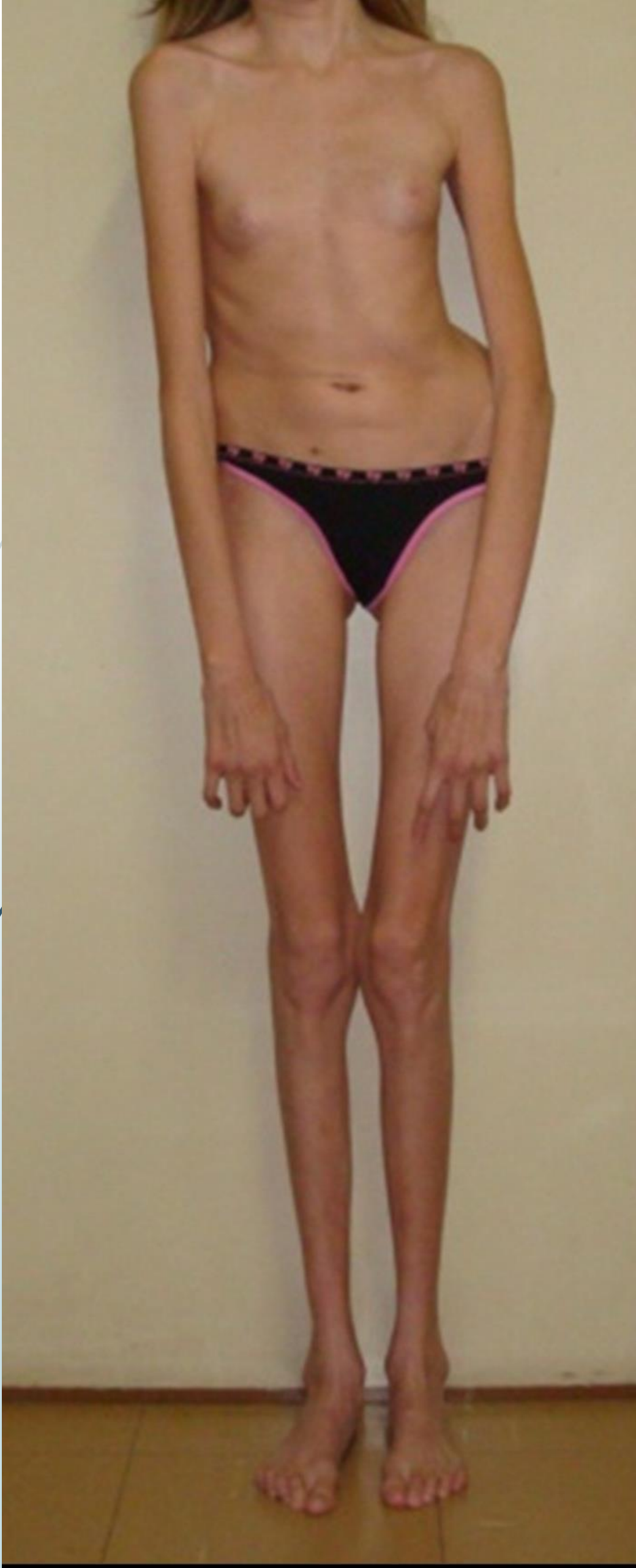
# Клинични белези

## ► Скелетна система:

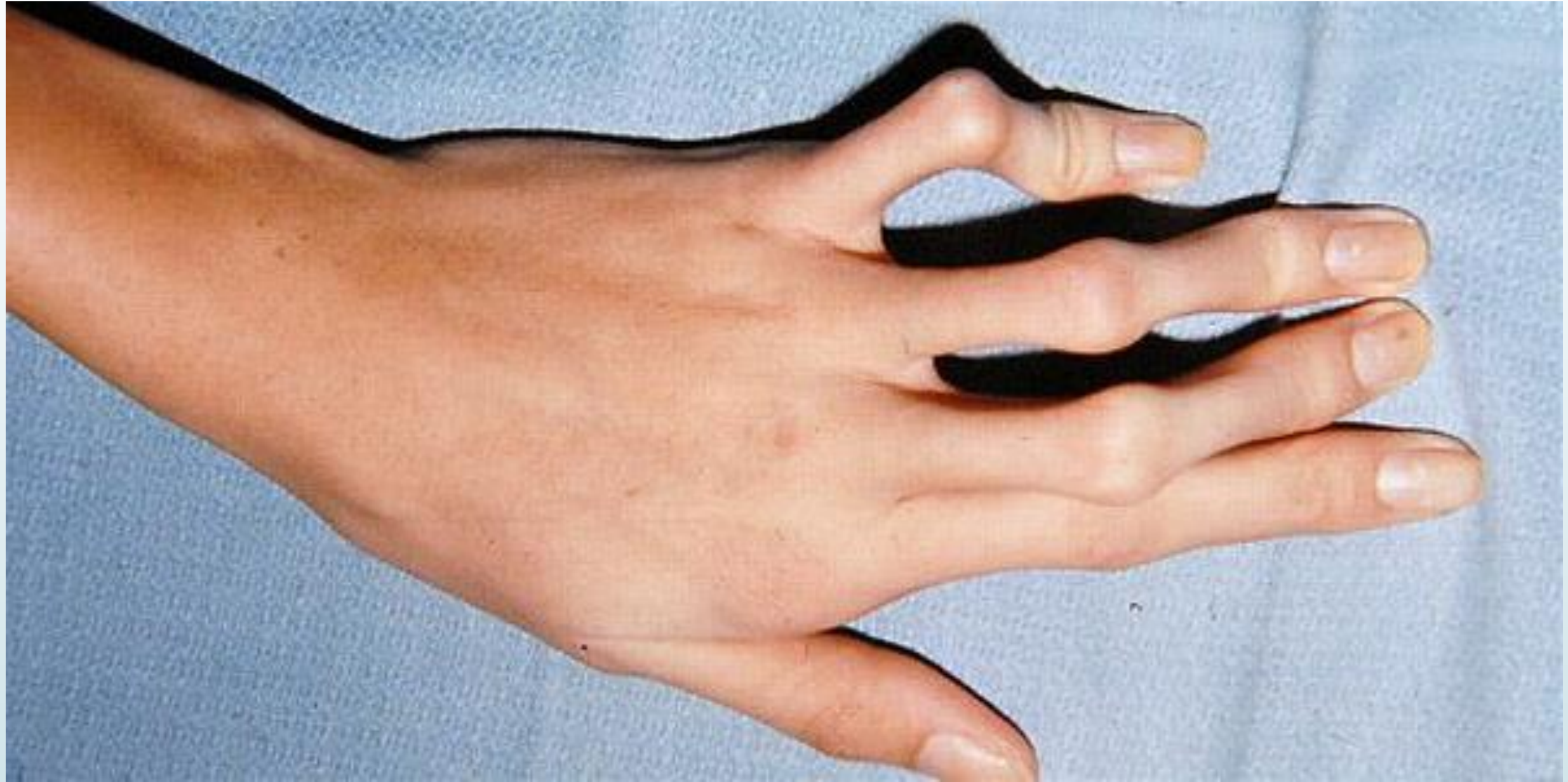
- Непропорционално висок ръст с астеничен хабитус
- Арахнодактилия
- Wrist and thumb signs
- Сколиоза
- Pectus carinatum, pectus excavatum
- Ставна хипермобилност
- Високо небце с лошо подредени зъби
- Характерен лицев израз (долихоцефалия, енофталм, ретрогнатия, насочени надолу външни очни ъгли)













# Положителен симптом на *Walker* (*Wrist sign*)



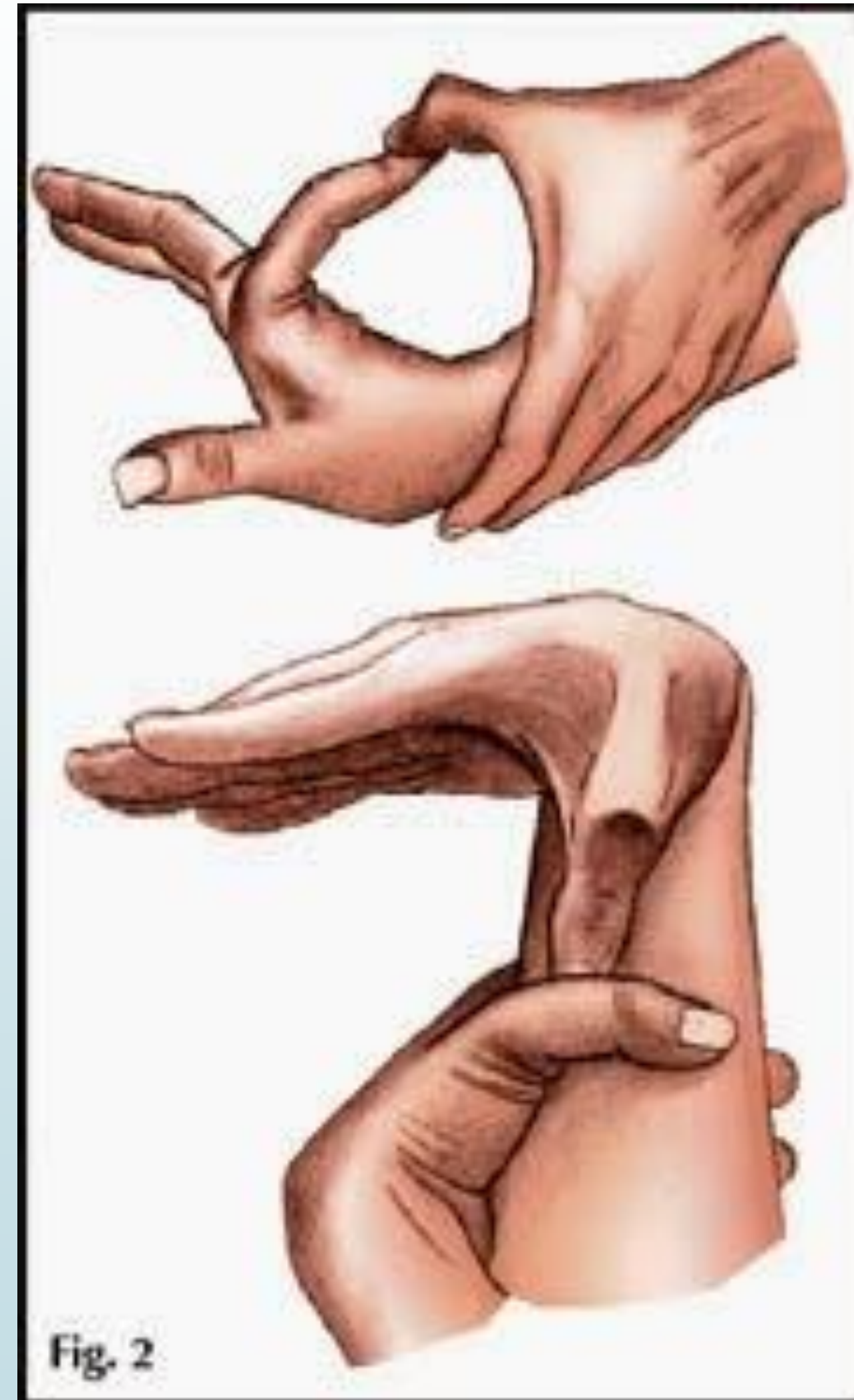
# Положителен симптом на *Steinberg (Thumb sign)*







► **Pectus excavatum**





# Зрителен анализатор

- ектопия(дислокация) на лещата
  - плоска корнея
  - катаракта
  - Глаукома
- 
- При пациенти под 50 годишна възраст –късогледство, отлепяне на ретината



# Сърдечно-съдова система

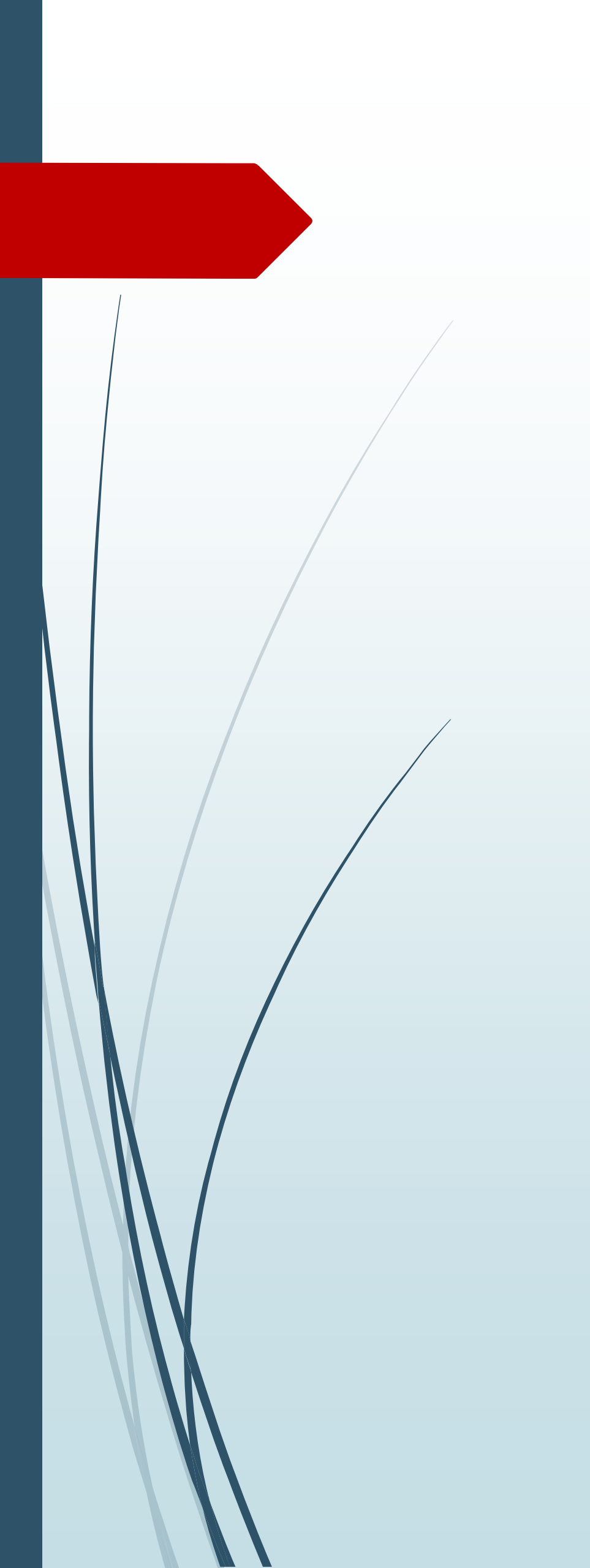
- Дилатация на аортния корен (синуси на Valsalva) –70-80% от случаите
- Дисекация на aorta ascendens
- Дилатация на aorta abdominalis
- Митрален пролапс (честота 55-69%)± митрална регургитация



# Други органи и системи

- Бял дроб – спонтанен пневмоторакс;
- Кожа – атрофични стрии предимно по предната част на раменете,кръста и гърба.
- Хернии,особенно ингвинални









# ДИАГНОЗА

## ДНК анализ

- Секвениране на гена
- Делеционен анализ
- Анализ за скаченост (Linkage analysis) – методът може да определи дали индивидът е унаследил FBN1 алел, който е асоцииран със синдром на Марфан в други членове на семейството. Полиморфните маркери, използвани при синдром на Марфан са високо полиморфни и са локализирани в границите на гена.
- Ограничения: не може да се използва при семейства само с един засегнат индивид и при семейства с атипичен фенотип, поради възможността за припокриване на клиничните белези на синдрома с други състояния, които не се дължат на мутации в FBN1



# Фамилна/генетична история

- Родител, дете или сибс, при когото се откриват диагностичните критерии
- Доказана мутация във FBN1 гена, причиняваща синдром на Марфан

# Генетично консултиране

- Рискът за повторение е 50% ако е засегнат единия родител. При здрави родители рискът за повторение е нисък, но по-висок от популационния, заради възможността (макар и изключително рядка при синдрома на Марфан) за гонаден мозаицизъм
- В процеса на консултиране трябва да се оцени вариабилността на болестната изява като детето може да е по-тежко или по-леко засегнато от болния родител

# Генотип-фенотип корелация

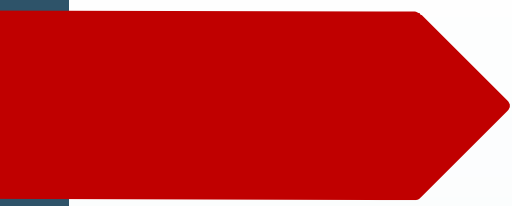
- Идентифицирането на мутацията при пробанда има малка прогностична стойност при синдрома на Марфан по отношение прогресията на заболяването
- По правило мутации като делеции, инсерции или грешки в сплайсинга, които водят до in-frame загуба или добавяне на нуклеотиди в кодиращата секвенция, се асоциират с по-тежка клин. картина
- Бързо прогресиращите, най-тежки форми на синдрома, наричани също “неонатален синдром на Марфан” са свързани с увреждане в централната част на гена между екзони 24 и 32



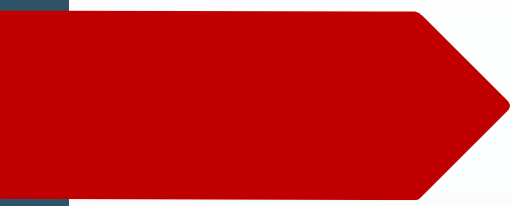
# КЪСНО НАЧАЛО

**Болест на  
Huntington**



- 
- **Началото на клиничната картина е между 35-45 години като варира от юношеските до 60-те години**
  - **Близко 100% от индивидите, носители на патологичния алел развиват заболяването до 70 годишна възраст**
  - **Заболяването е с прогресивен ход и завършва летално в период от четири до 25 години**



- 
- Честота – 4-10/100 000
  - Болестта на Huntington се характеризира с:  
бавна и прогресивна загуба на неврони  
в ЦНС
  - Начални симптоми:
    - деменция,
    - загуба на сръчност,
    - личностни промени
    - Неволевии движения (хорея) и загуба на моторен контрол

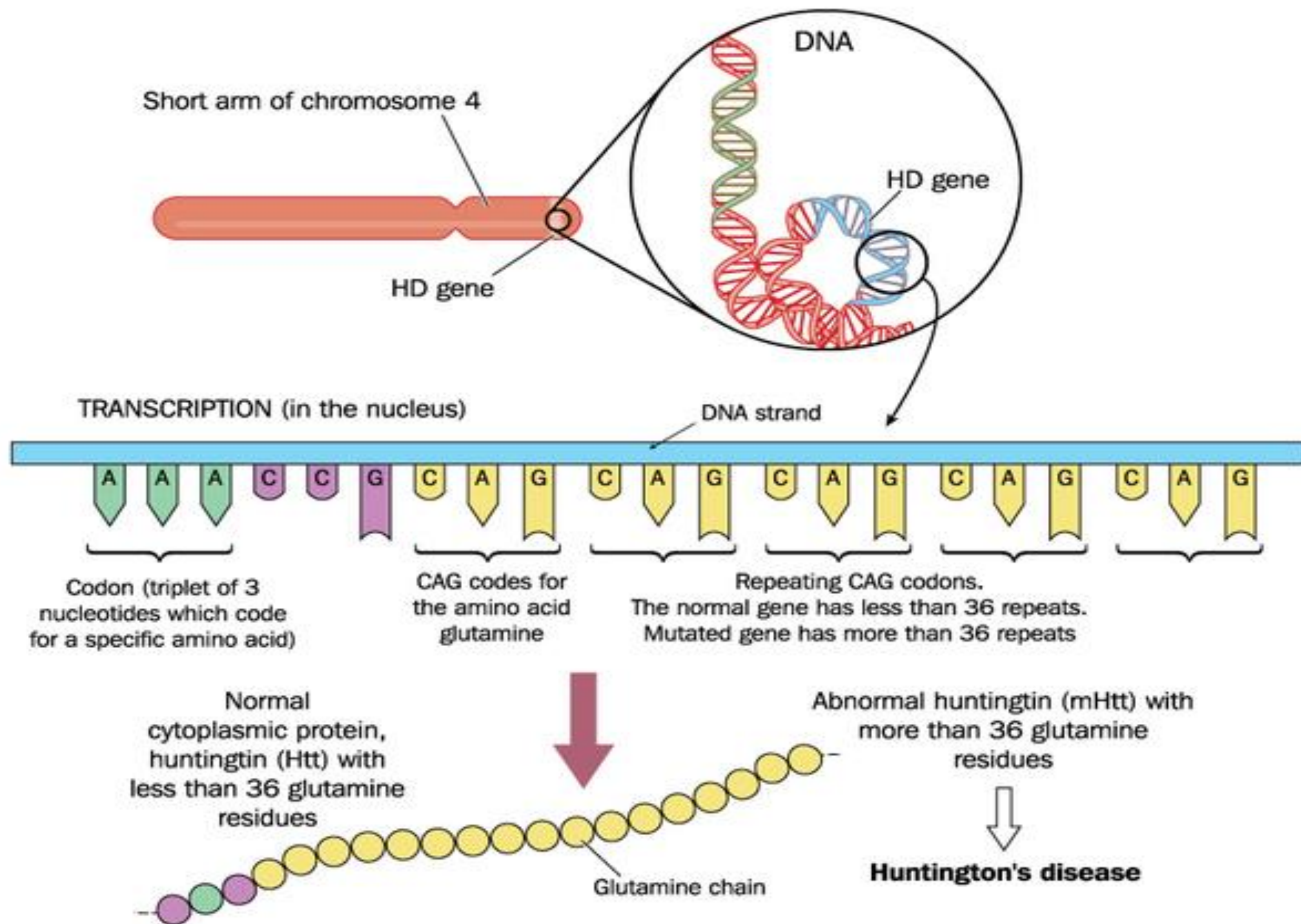
**В рамките на 10-20 години болният загубва умствен и физически контрол**



# Лечение:

- Симптоматично
- Проучване на хистон деацетилазните инхибитори
- Трансплантация на стволови и фетални клетки в стриатума

# Болест на Huntington - генетика



➤ Унаследяване  
АВТОЗОМНО ДОМИНАНТНО

➤ Хромозомен локус – 4p16.3

➤ Тринуклеотидно повторение (амплификация)-  
CAG в 5' региона на гена (екзон 1), динамична  
мутация

| Брой повторения       |           |
|-----------------------|-----------|
| Норма                 | $\leq 26$ |
| Нестабилна мутация    | 27-35     |
| Непълна пенетрантност | 36-39     |
| Пълна пенетрантност   | $\geq 40$ |

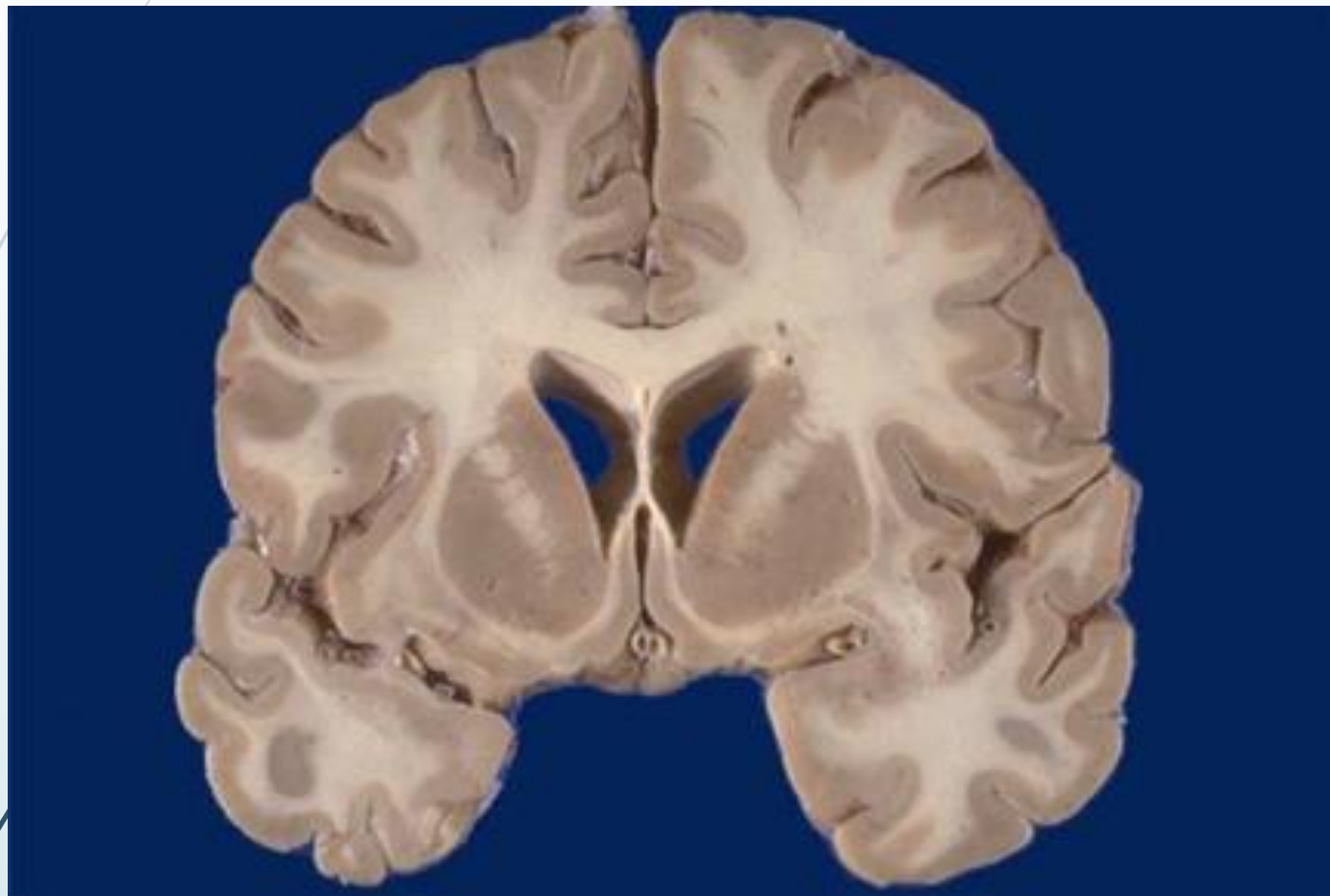


# Протеин – Huntingtin

Експанзията на полиглутаминови аминокиселинни остатъци уврежда структурните и биохимични характеристики на белтъка

В допълнение на тежката атрофия на неостриатума, която е специфичен белег на болестта на Хънтингтон, експресията на мутантния протеин причинява невронална дисфункция, генерализирана мозъчна атрофия, промени в нивата на невротрансмитерите и акумулиране на ядрени и цитоплазмени агрегати

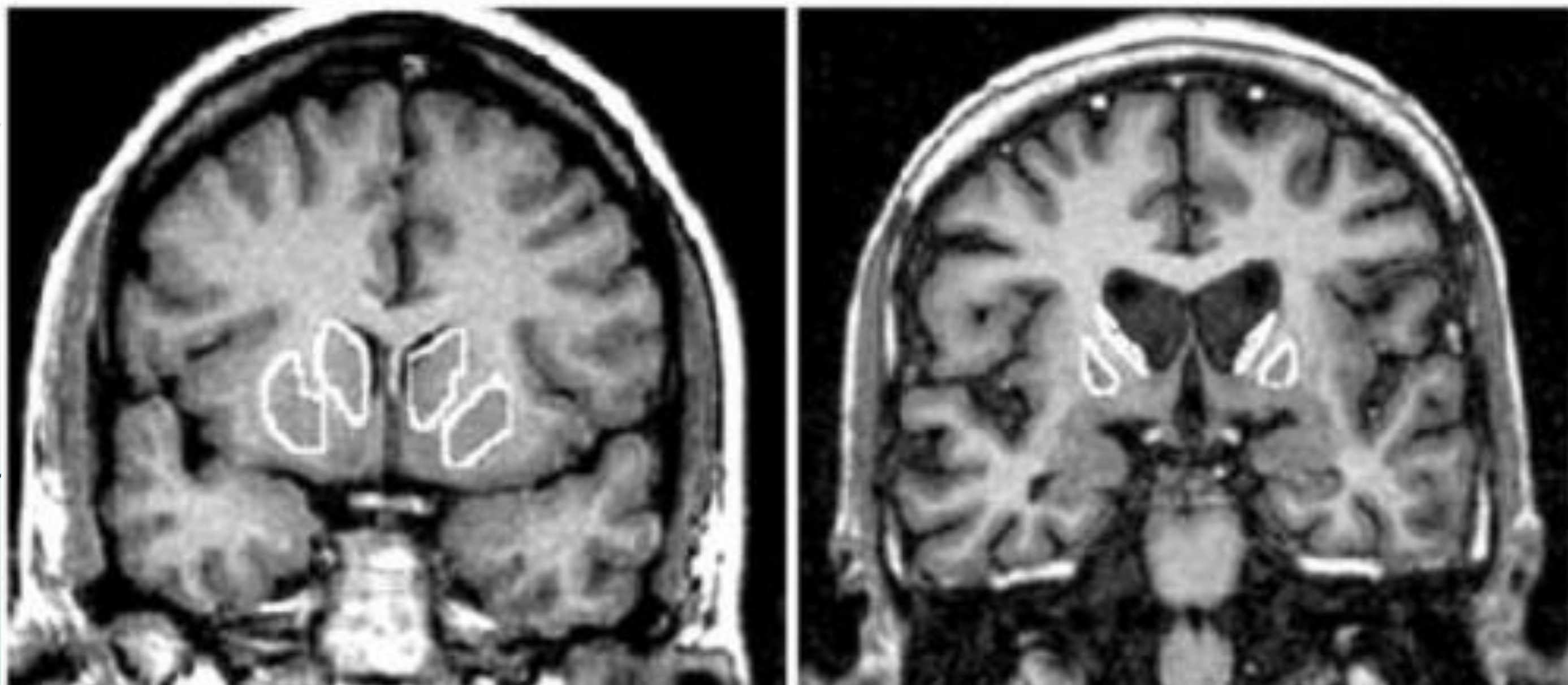




Норма



Huntington

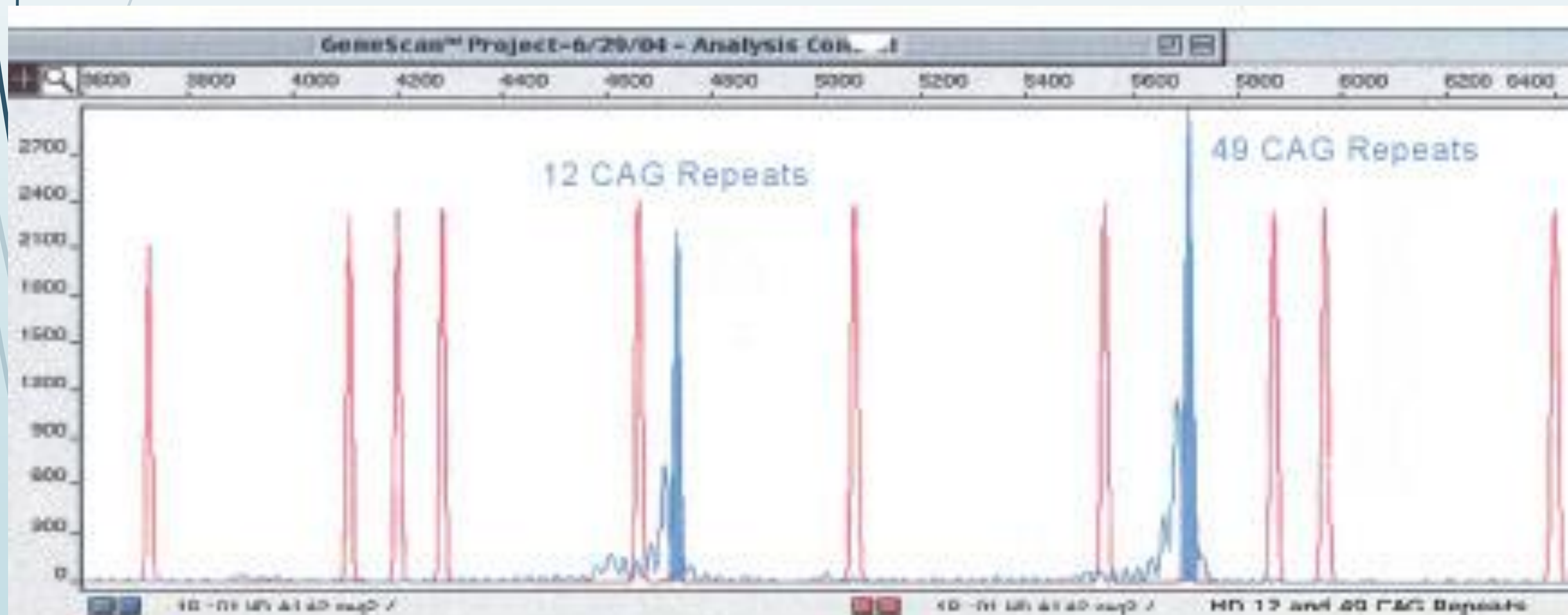


- ЯМР, коронарни секции. Тежка атрофия на putamen и nucleus caudatus при пациент с болест на Хънтингтън (вдясно) в сравнение със здрав човек.



# Методи за ДНК диагностика

- PCR базирани тестове и китове (Gscan™)



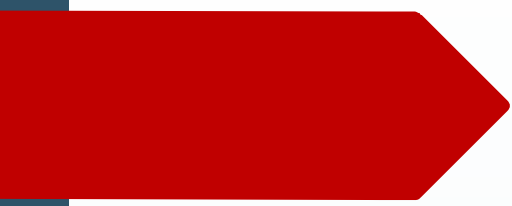
# Генетично консултиране

- Генетични феномени, които са от значение при оценката на риска:
  - Късно начало на клин. изява
  - Премутация и непълна пенетрантност
  - Родителски произход на мутацията (по-тежка клиника в поколението , ако мутацията е унаследена от бащата )
  - **Антиципация** – болните в следващите поколения са с по-ранно начало и по-тежка клиника !!!

# КЪСНО НАЧАЛО



**Адулторна бъбречна  
поликистоза (ADPKD)**

- 
- **Унаследяване – автозомно доминантно**
  - **Честота – 1:1000**
  - **Хромозомна локализация**

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| <b>PKD1</b> | <b>16p13.3 (85%)</b> |
| <b>PKD2</b> | <b>4q21-22 (15%)</b> |

**Вероятен трети локус**
  - **Протеин – Polycystin 1  
Polycystin 2**

**Тези протеини спадат към групата на трансмембранните белтъци и са експресирани във всички сегменти на нефрона.**

## Адулторна бъбречна поликистоза – патогенеза

- Билатерална прогресивна кистична дилатация на реналните тубули
- Вазопресин медираното повишение на цАМФ в епитела, има главна роля за образуването на кистите.
- С натрупването на течност кистите се разширяват, притискат околния паренхим, прогресивно увреждат бъбречната функция и водят до ХБН.



# Клинична картина

## Бъбречни симптоми:

- Абдоминален дискомфорт,
- болка,
- хематурия,
- чести инфекции на ПП,
- нарушена концентрационна способност на бъбреците,
- никтурия,
- полиурия,
- палпаторно наличие на абдоминални маси.

Инфекциите най-често се дължат на Gram (-) бакт. и протичат с болка, фебрилитет и треска. Кръвните посеви често са положителни за разлика от уринните, тъй като кистите нямат пряка комуникация с каналчетата.



# Извънбъбречни прояви

- Субарахноидални и мозъчни кръвоизливи;
- Дилатация на аортния корен;
- Сърдечни клапни аномалии;
- Хепатални кисти;
- Кисти в панкреаса;





cm

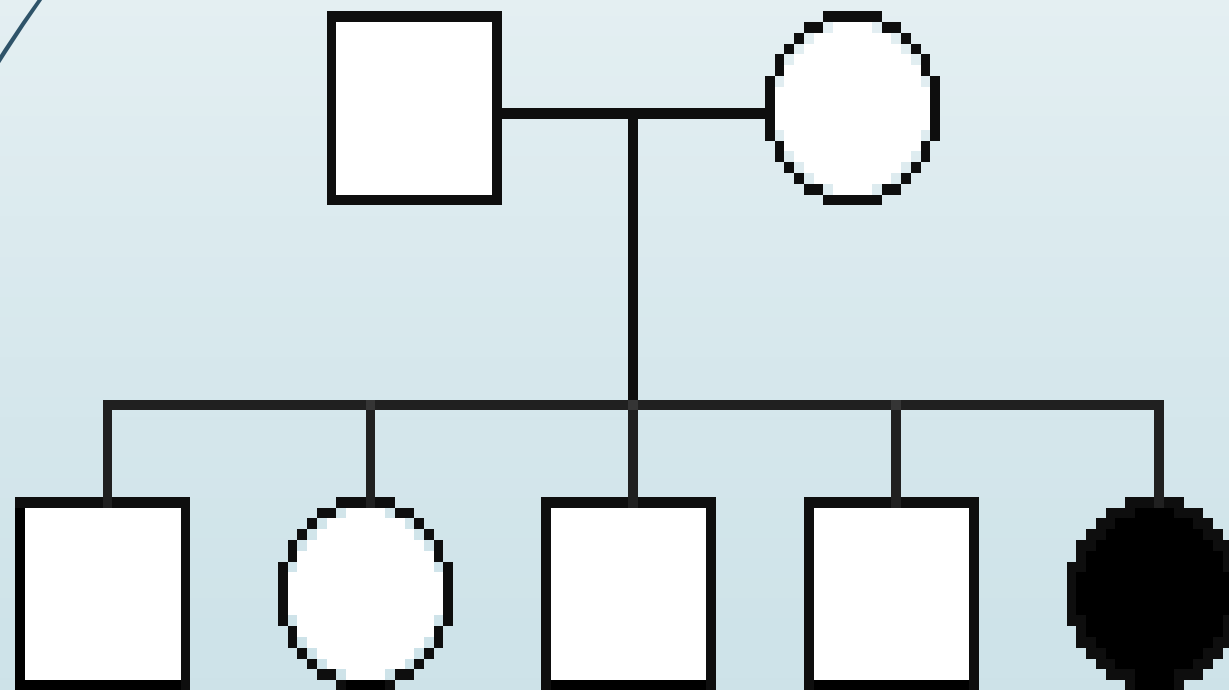




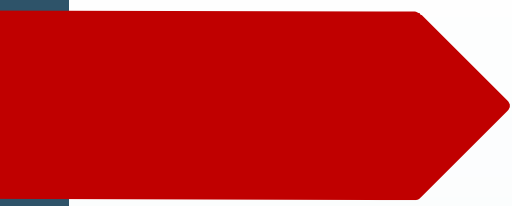
# Нови мутации

## **Achondroplasia**

- 1 / 15 000 живородени
- 85%-нова мутация







Заболяването се дължи на мутация във FGFR 3 гена, като две мутации се откриват при около 99% от пациентите, 1138G>A (98%) и 1138G>C (1до2%). И двете мутации водят до замяната на Gly 380 Arg. Гуанинът на 1138 позиция във FGFR 3 гена е един от най-често мутиращите нуклеотиди в човешкия геном. **Новите мутации са характерни изключително за бащините полови клетки и увеличават честотата си с напредване на бащината възраст**

FGFR 3 е трансмембранен тирозин киназен рецептор, който свързва фибробластни растежни фактори. Нормалната активация на рецептора инхибира пролиферацията на хондроцитите и дава възможност за координиране на растежа и диференциацията



# **Клинична картина**

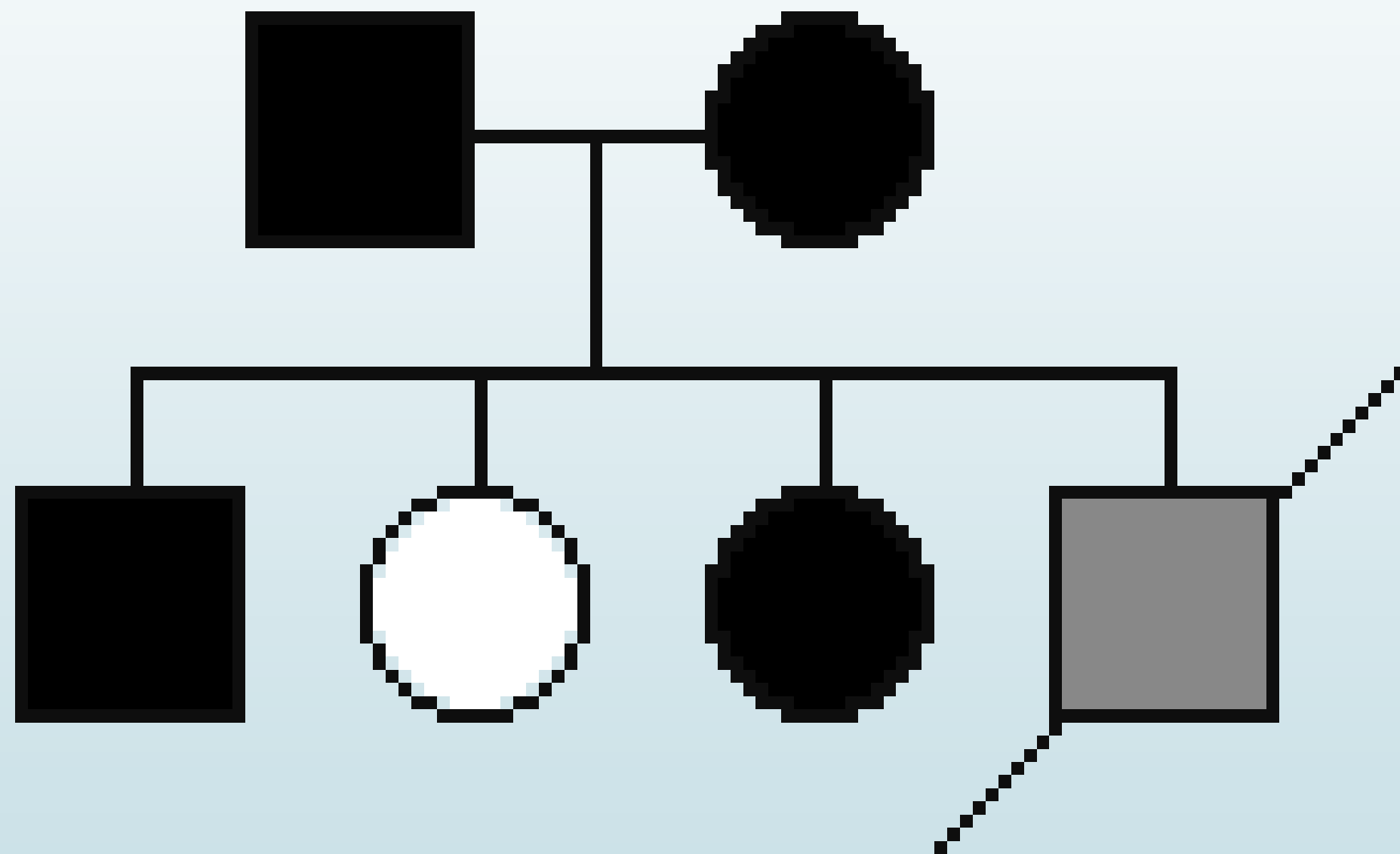
- **Ризомелично скъсяване на горните и долните крайници,**
- **релативно дълъг и тесен гръден кош**
- **Макроцефалия, хипоплазия на срединната област на лицето, проминиращо чело**
- **Абнормният растеж на черепа води до малка основа на черепа, стеснени черепни отвори (компресия на мозъчния ствол, централна или sleep апнея)**
- **Нормален интелект, изоставане в моторното развитие**



## Лечение

**симптоматично лечение на  
придружаващите усложнения;  
противоречиви резултати от  
оперативни корекции за  
удължаване на долните  
крайници и лечение със  
соматотропен хормон**

# Хомозиготна Achondroplasia








# **OSTEOGENESIS IMPERFECTA**





**Osteogenesis imperfecta (OI) е състояние, което възниква в резултат от нарушения в синтеза на колаген тип 1 като най – често се манифестира с патологична костна чупливост.**

# Патофизиология

Колаген тип 1 се открива в костите, органните капсули, фасциите, сухожилията, роговиците, склерите, менингите и дермата.

Структурно колаген тип 1 се състои от две pro- $\alpha$ 1 и една pro- $\alpha$ 2 вериги.

***COL1A1***

**17q21**

***COL1A2***

**7q22.1**

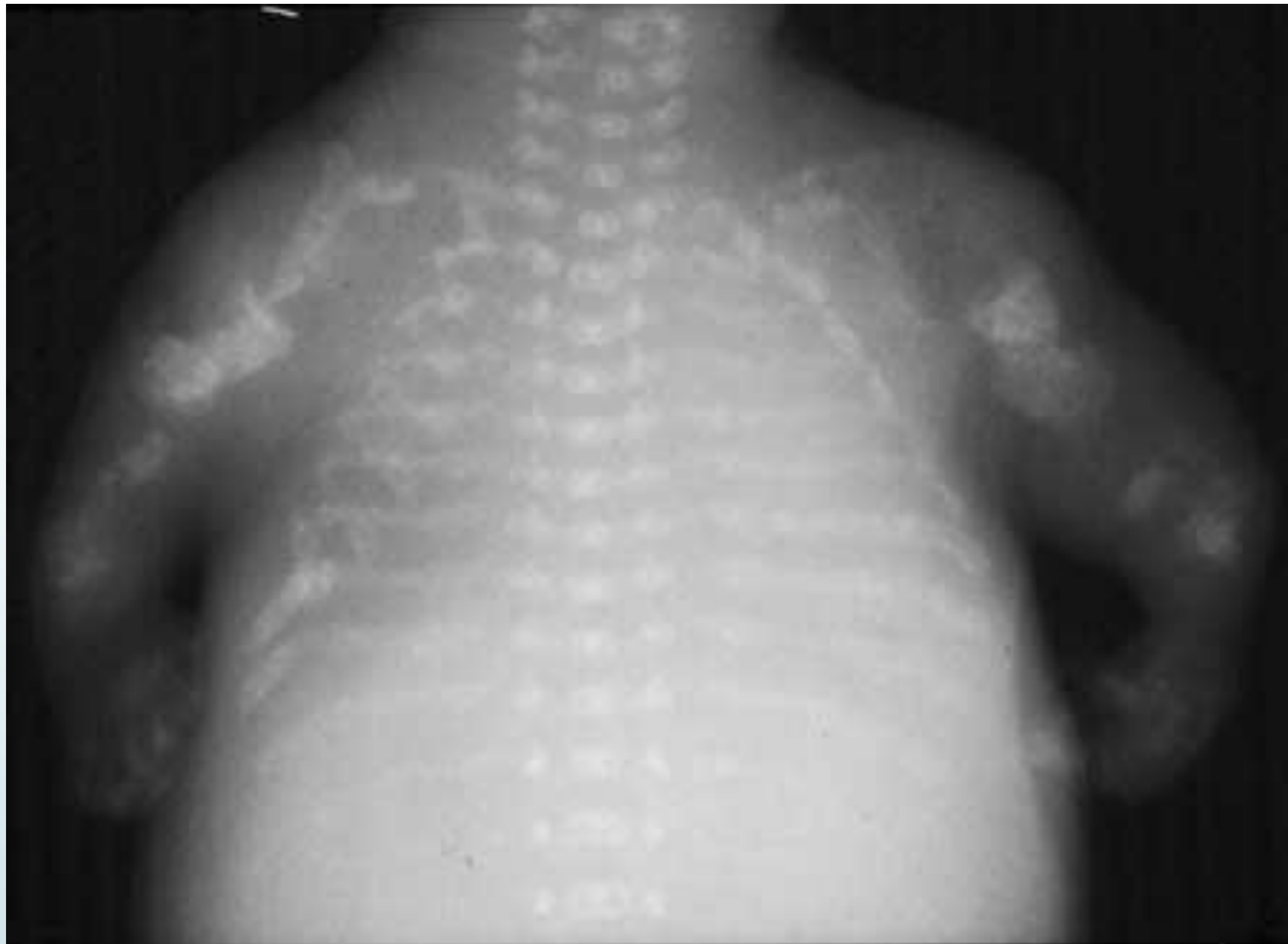


# Клинична картина

**Физикалната находка може да варира в зависимост от типа на ОI**

- **Костна чупливост и деформации**
- **Нисък ръст**
- **Сини склери**
- **Загуба на слуха**
- **Нарушена дентиногенеза**





**Тип II osteogenesis imperfecta, мъртъв плод**





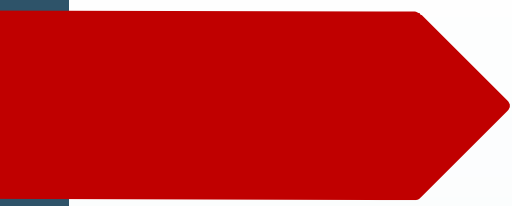
©1995 Robert C. Mellors MD/PhD, CUMC





**Синьото оцветяване на склерите е резултат от  
прозращата membrana choroidea под  
абнормно прозрачните склери**





**A**

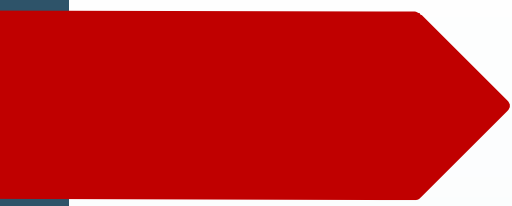


**B**







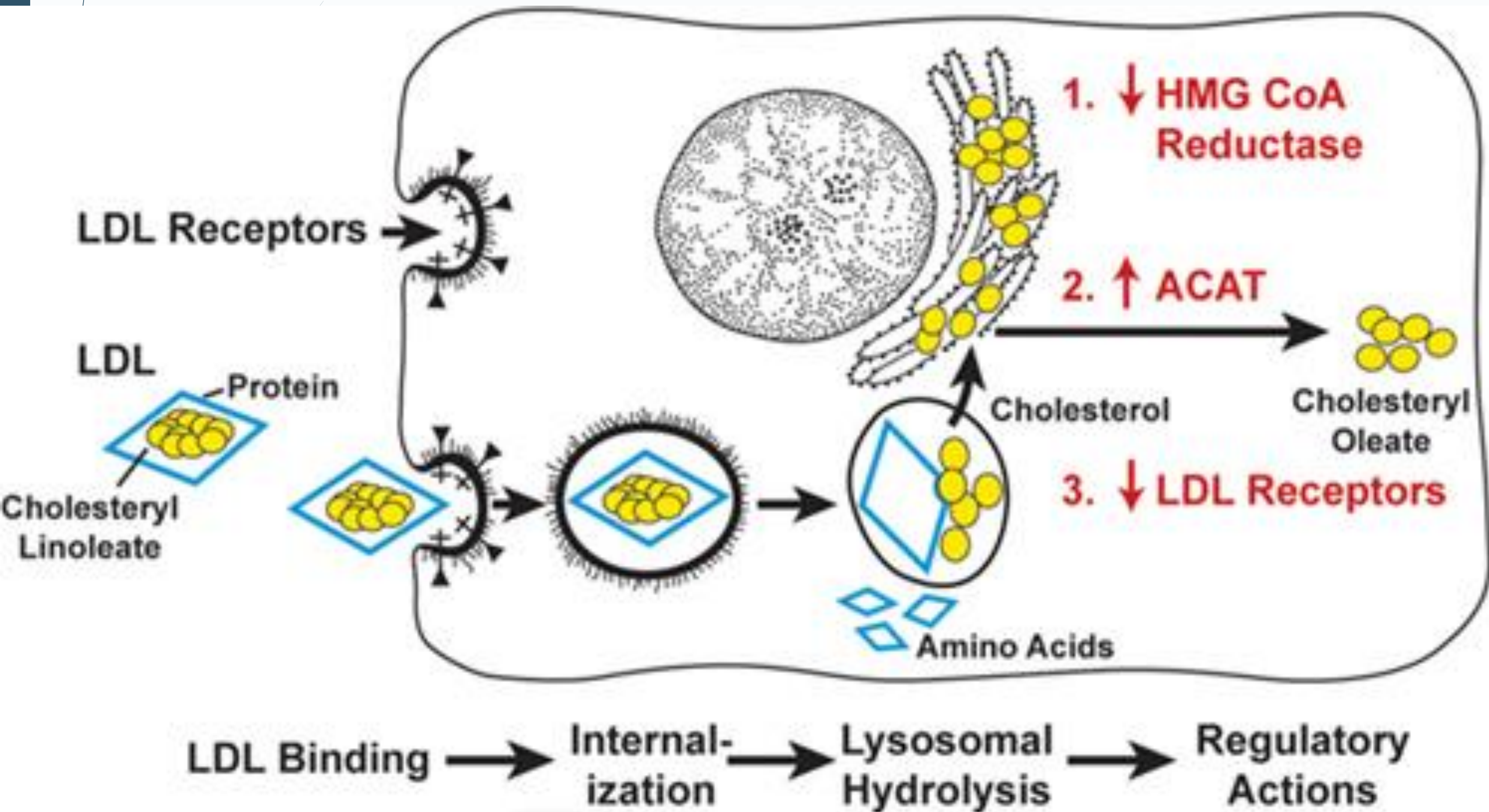


# Фамилна хиперхолестеролемия (FH)

- Унаследяване – автозомно доминантно
- Честота на хетерозиготите – 1/500
- Хромозомна локализация – 19p13.1-13.2
- Протеин – LDLR
- Мутации – missense/nonsense субституции или делеции и инсерции в резултат на неравен кросинговър

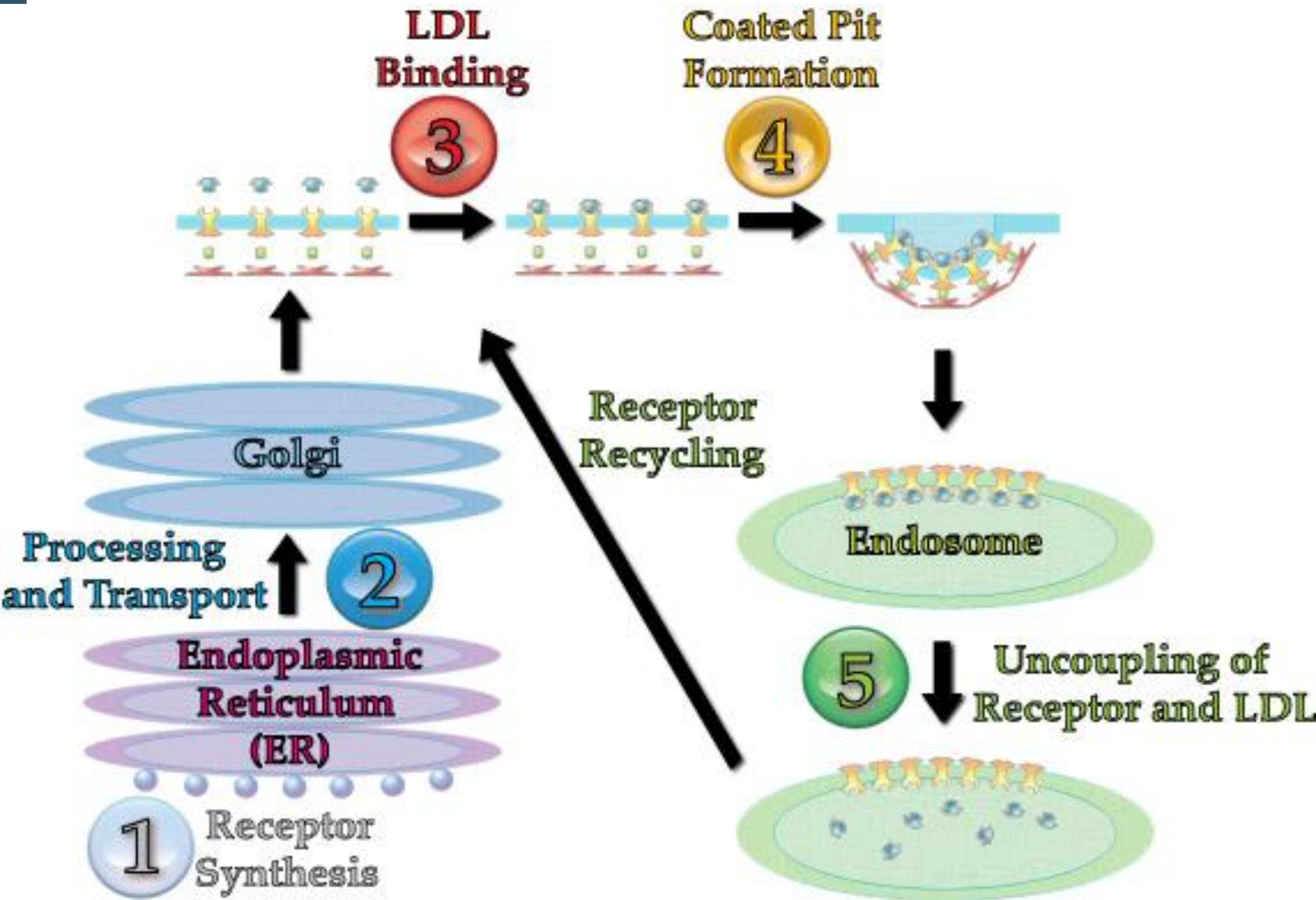


# Нормален LDL - метаболизъм





# Класове LDLR – мутации





# Клинична картина

Клинични белези (хетерозиготи)  
Chol  $\geq 7.5$  mmol/l или LDL chol  $\geq 4.9$  mmol/l

Ксантоми (холестеролови отлагания по кожата и сухожилията)

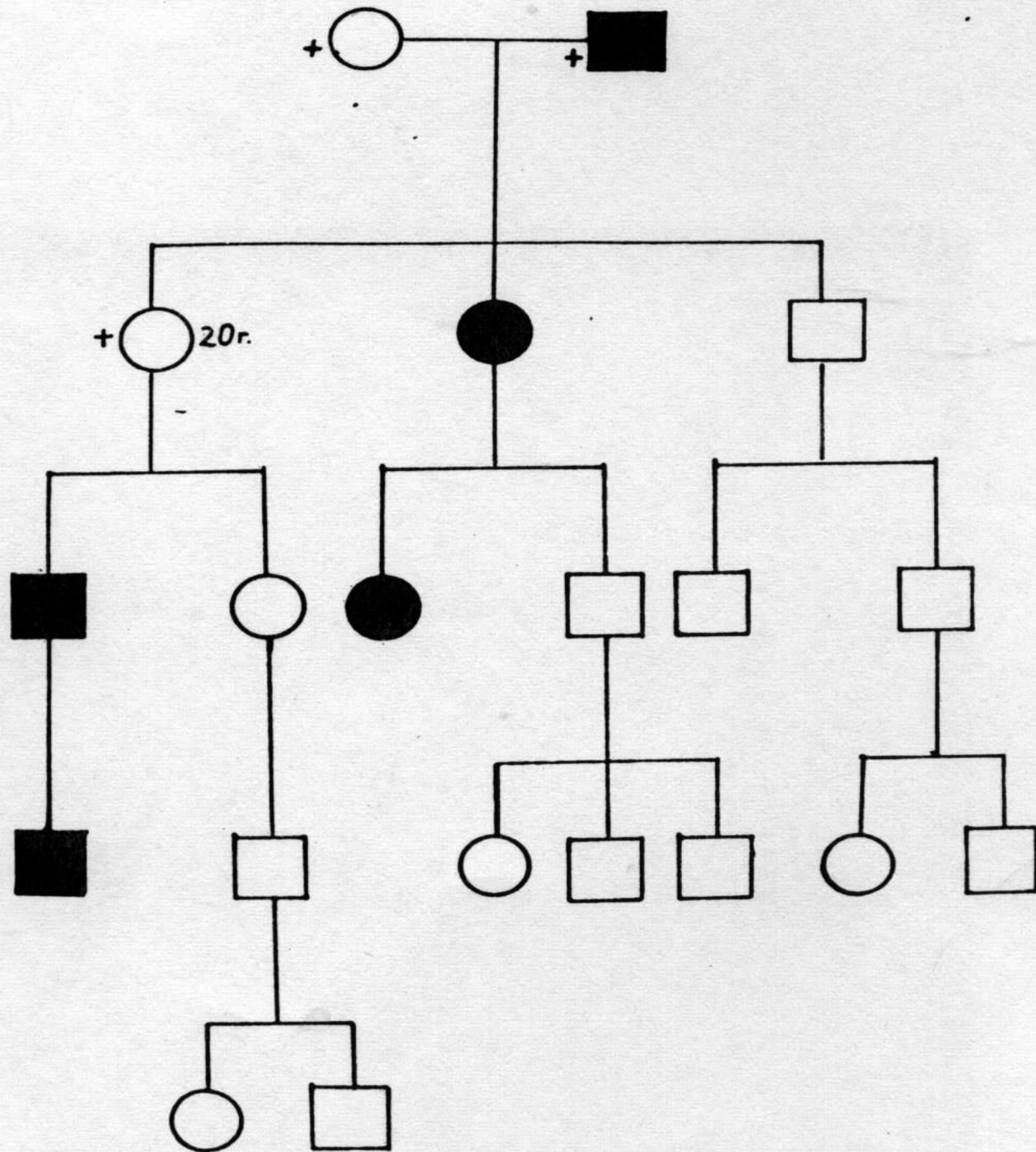
Миокарден инфаркт до 60г. (75% от мъжете и 45% от жените)





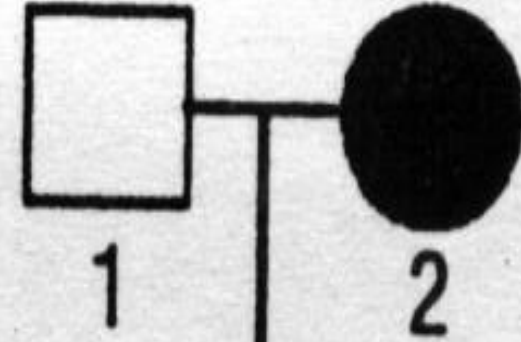




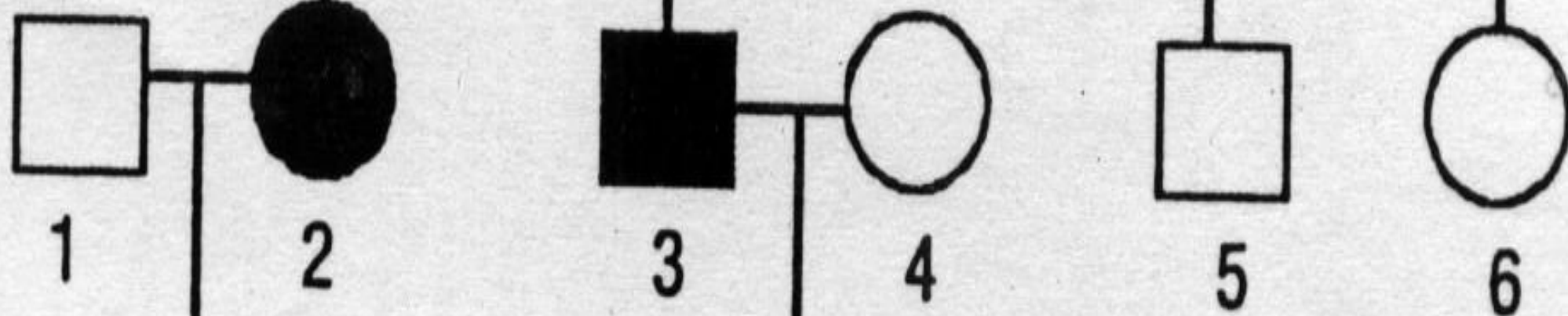




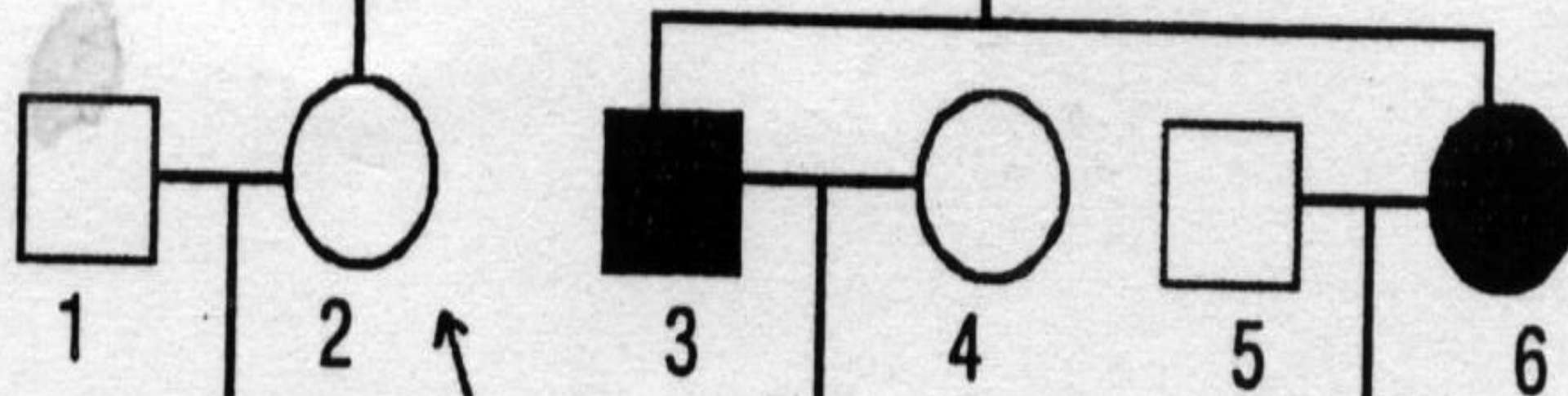
I



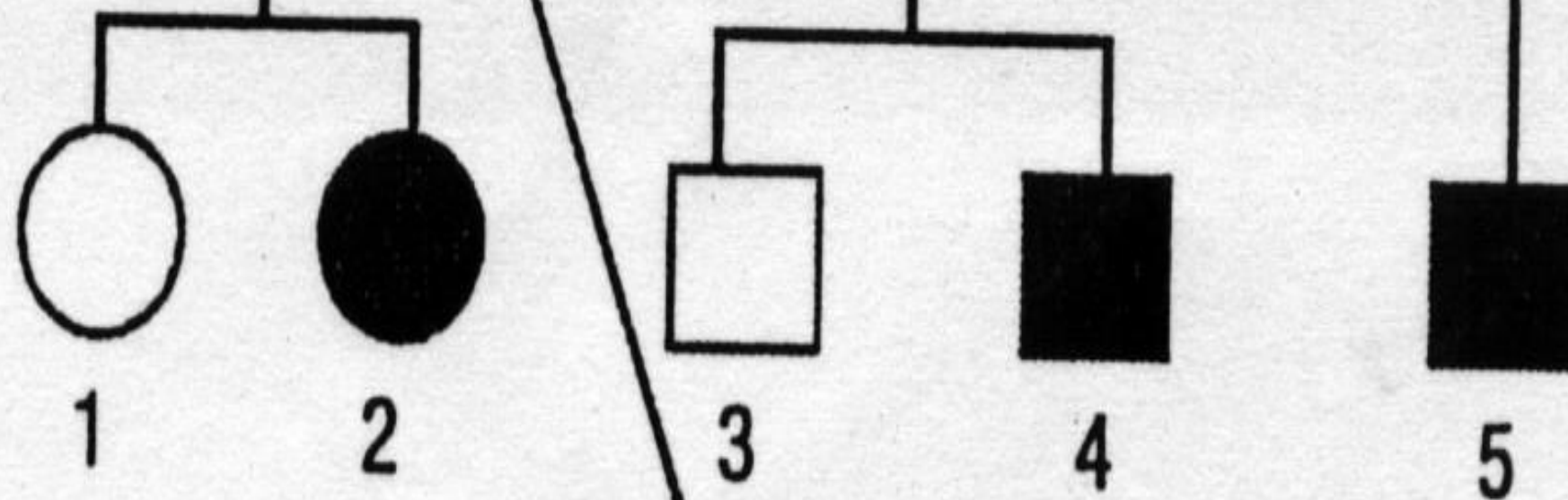
II



III



IV



Непълна пенетрантност