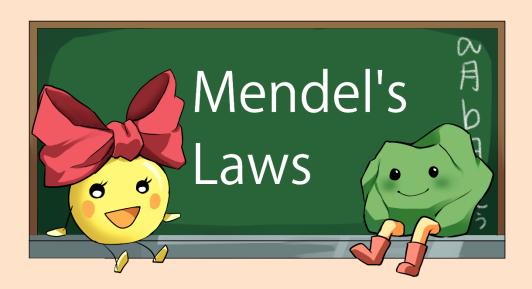


• Редица моногенни наследствени заболявания не следват закономерностите на класическите, Менделови типове на унаследяване.



# 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.

#### **Мозаицизъм**

Мозаицизмът е присъствие в един индивид или в една тъкан на две или повече клетъчни линии,които се различават по генотипа си,но са произлезли от една зигота.

#### Соматичен мозаицизъм

не се предава в потомството

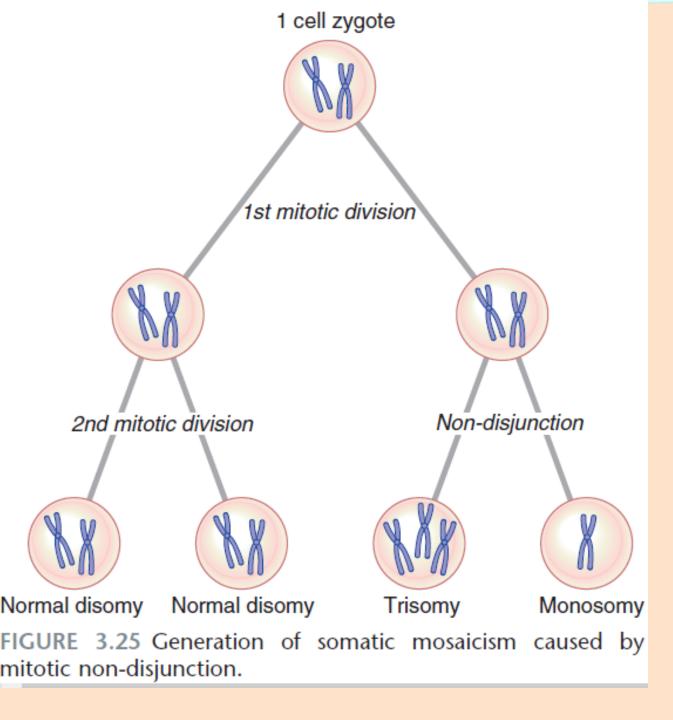
 генни мутации настъпили в ранната ембриогенеза преди диференциацията.

Примери: Неврофиброматоза, Марфан

#### Гонаден мозаицизъм

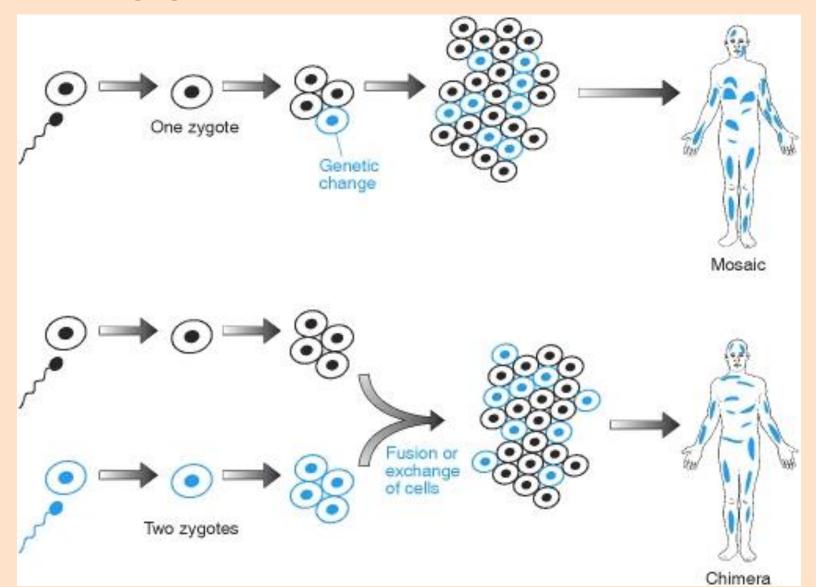
- предава се в потомството
- Генни мутации настъпили в единични соматични клетки след диференциацията
- Вариращ дял абнормни гамети във фенотипно нормални индивиди.

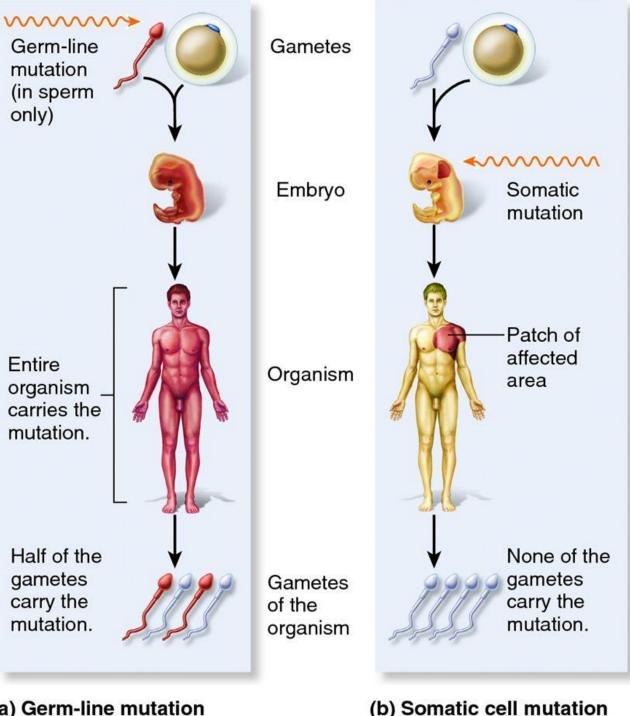
Примери: Ахондроплазия, Остеогенезис имперфекта



Мозаицизма най-често възниква в резултат на неразделяне в ранните етапи на МИТОТИЧНОТО деление с присъствие на повече от една клетъчна линия.

### **МОЗАЙКА ИЛИ ХИМЕРА?**



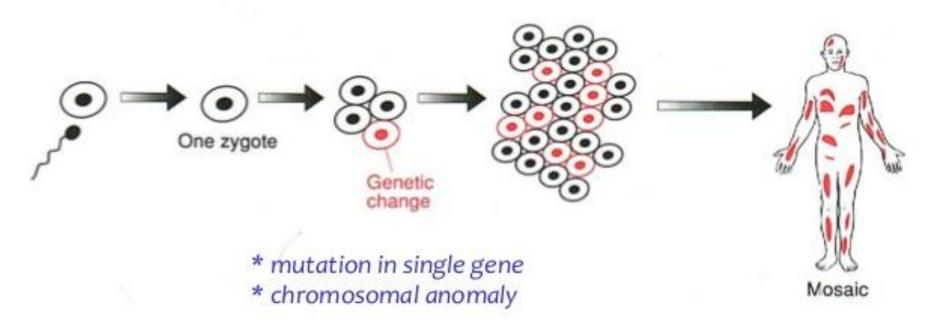


Соматичен и гонаден мозаицизъм

#### (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).

### СОМАТИЧЕН МОЗАИЦИЗЪМ

## ПРИ НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП1 (NF1), МАРФАН И ДР.

- ✓ Генни мутации настъпили в ранната ембриогенеза,преди диференциацията индивидът може да има в определени части на тялото клетки,съдържащи нормални и мутантни алели.
- ✓ Той не се предава на потомството.

## НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП1 (NF1) (БОЛЕСТ HA RECKLINGHAUSEN)

- ✓ Честота: 1:3000
- ✓ Синдром с най-висока склонност към развитие на неоплазми;
- ✓ Пг.: инактивираща мутация в NF1 тумор супресорния ген, локализиран върху дългото рамо на 17-та хромозома.
  - ✓ В резултат протеинът неврофибромин липсва или е функционално неактивен.

#### НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП1 (NF1) (БОЛЕСТ HA RECKLINGHAUSEN)

#### КК

- > Петна тип "café au lait"
- > Нодули на Lish
- > Неврофиброми
- > Костна дисплазия:
  - > Псевдоартрози
  - > Макроцефалия;
  - > Нисък ръст;
  - > Сколиоза;

#### КК

- > Глиоми на оптичния нерв;
- > Хиперпигм.на аксилите;
- Умерено снижение на интелекта







#### ТОНАДЕН МОЗАИЦИЗЪМ

- Когато генна мутация възникне в стволова клетка,предшественик на гаметите,в гонадите се образуват два клетъчни клона,съдържащи нормален и мутантен алел.
- Наличието му създава риск за раждане на потомство с моногенно заболяване в семейства на фено- и генотипно нормални родители.
- >>> OI, Achondroplasia, DMD, Hemophilia A

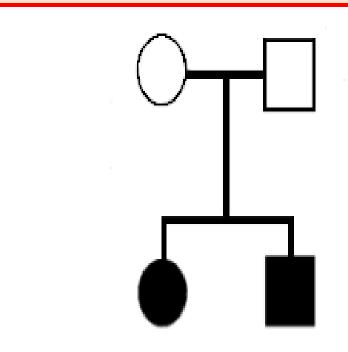
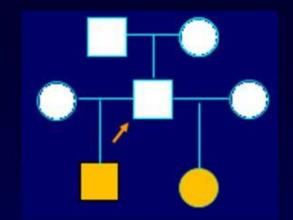
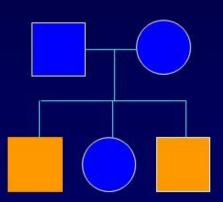


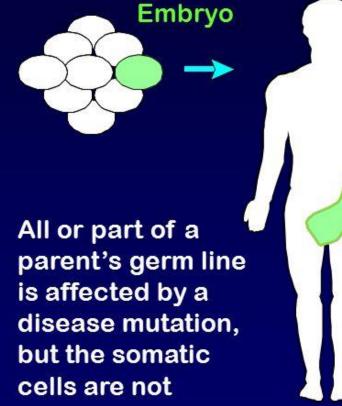
Figure 1. Pedigree for familial achondroplasia, which can be explained by gonadal mosaicism.



#### Germline Mosaicism



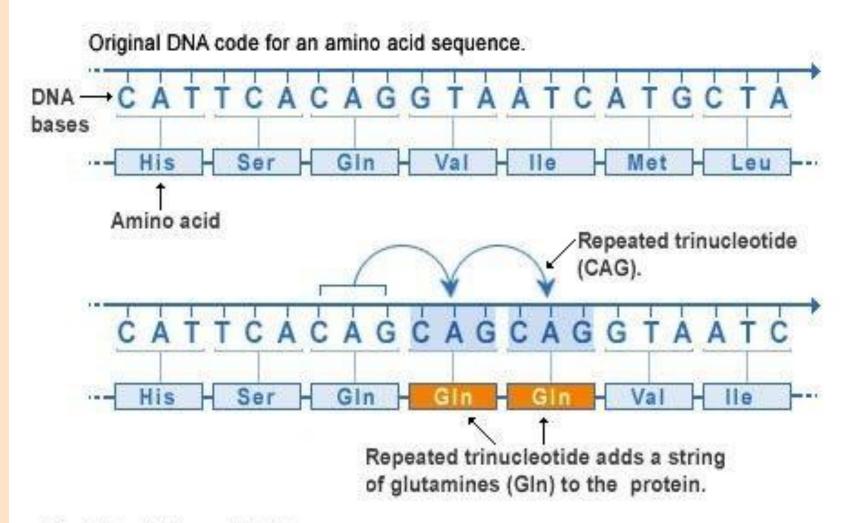
No previous family history of this disorder



## 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.

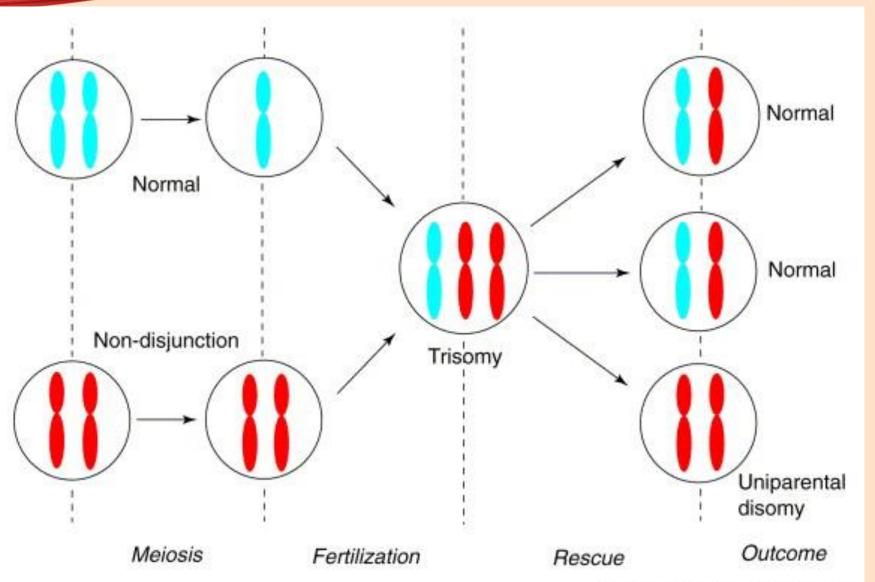
Пг.: нарушени биоенергетични функции на окислително-фосфорилиране в митохондриите (ОХРНОЅ заболявания),т.е. Не се дължат на нарушен конкретен белтък,а на общото изменение на обмена на енергия в митохондриите; Основни характеристики:

- > Мутациите се предават само от майката;
- > Мъжете не предават мутацията;
- > Засегнати са и двата пола;
- ▶ Висок риск за заболяване в потомството, доближава се до 100%;

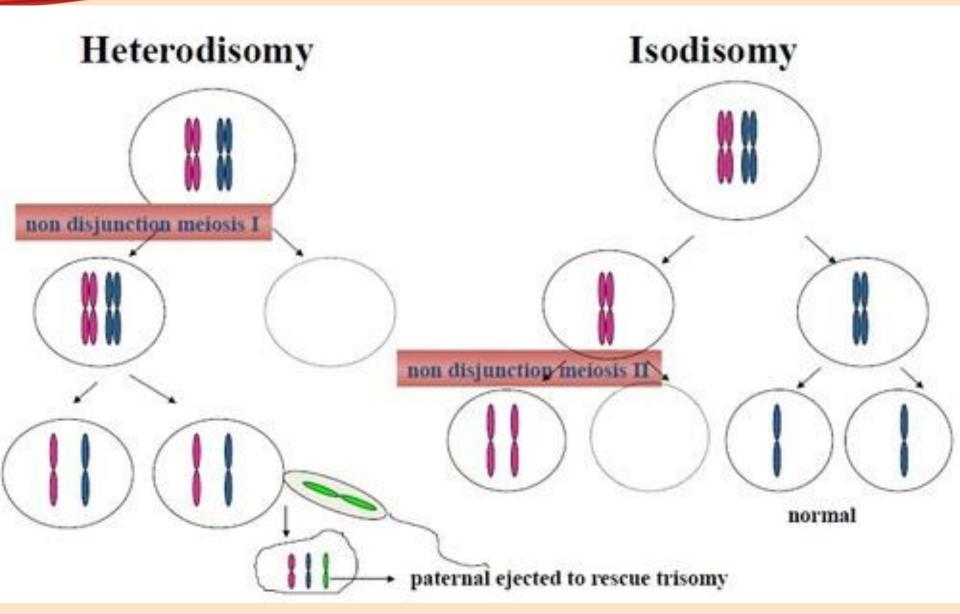
#### Клиника:

- ➤ Засегнати са органи, в които енергията се набавя главно чрез окислителнофосфорилиране в дихателните вериги:
  - **≻** Мозък
  - **≻**Мускули
  - **≻**Сърце
  - ≻Бял дроб
  - **≻**Бъбреци
  - > Ендокринна система

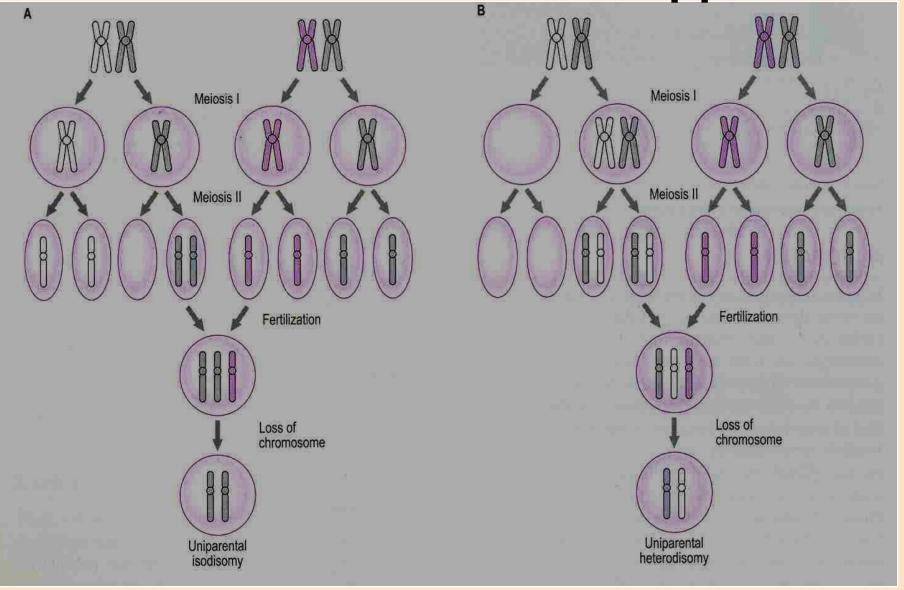
- Състояние, при което един индивид унаследява и двете хромозоми на дадена хомоложна двойка само от единия родител.
- <u>Кариотипът е с нормален брой и</u> <u>структура на хромозомите</u>.
- Когато и двете хромозоми произлизат от майката, състоятнието се нарича майчина UPD и съответно при бащин произход бащина UPD.



trends in Endocrinology and Metabolism



УНИПАРЕНТАЛНА ДИЗОМИЯ

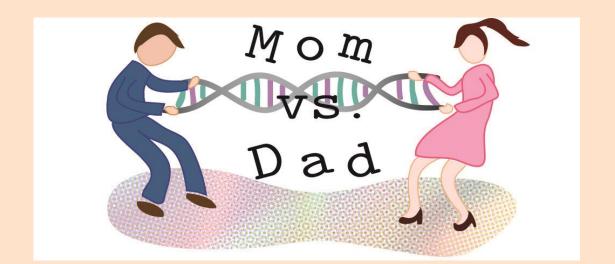


Когато двете хромозоми при дизомията со идентични копия на единия хомолог, налице є **изодизомия**.

При наличие и на двете хомоложни хромозоми от единия родител, налице е хетеродизомия.

#### ГЕНОМЕН ИМПРИНТИНГ

- Зависима от родителския произход експресия на алел т.нар. <u>"ефект на родителски произход"</u>
- 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.

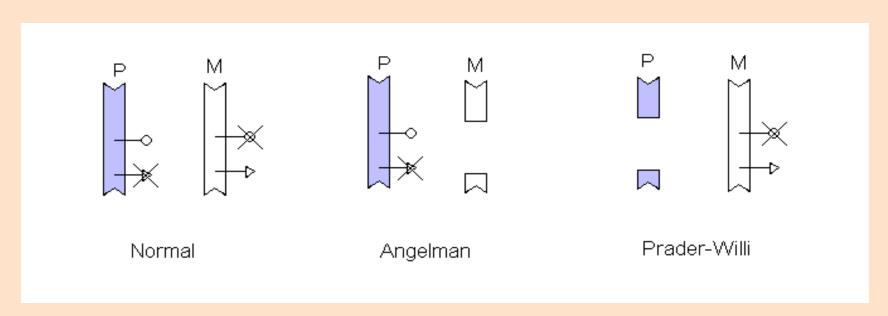


- Импринтинг означава функционална промяна на даден ген.
- ДНК последователността не е променена, но експресията на засегнатия ген е.
- Импринтиран алел този,чиято експресия е приспана при преминаване през определен пол;
- Бащино импринтиран алел алел, който не се изявява когато се унаследи от бащата;
- Майчино импринтиран алел алел, който не се изявава когато се унаследи от майката;

## СИНДРОМ HA PRADER-WILLI

- РWS 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.
- Делеция в хромозома унаследена от бащата.

## ДИАГРАМАТА ПОКАЗВА ДВАТА ГЕНА В КРИТИЧНИЯ РЕГИОН НА 15 ХРОМОЗОМА



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

#### 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)
  - в останалите случаи (<1%) се касае за транслокация или друго структурно преустройство, засягащо 15 хромозома, или нарушение в импринтинг контролиращия ген.

#### СИНДРОМ HA PRADER-WILLI ФЕНОТИП

- Хипотония
- Бадемовидни очи, страбизъм
- Умствено изоставане (леко до умерено)
- Хиперфагия, затлъстяване
- Нисък ръст, малки длани и ходила
- Поведенчески аномалии
- 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





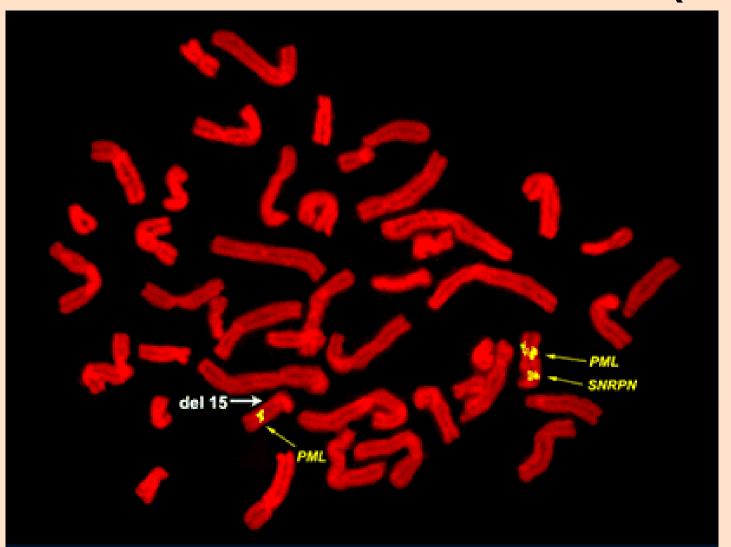


## Symptoms of Prader Willi Syndrome



Can't Stop Eating!!!!!

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



# СИНДРОМ НА ANGELMAN

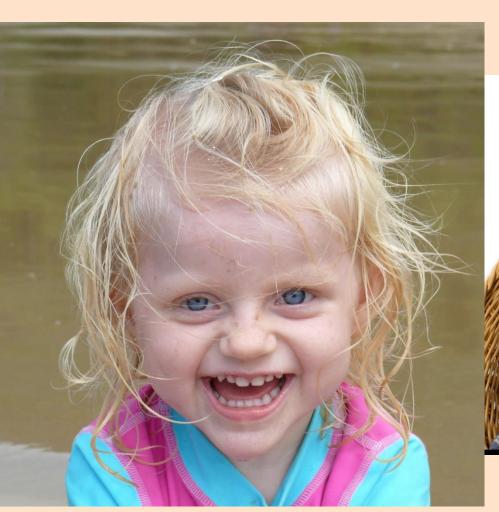
Синоними:

Синдром на "щастливата кукла"

### КЛИНИЧЕН ФЕНОТИП

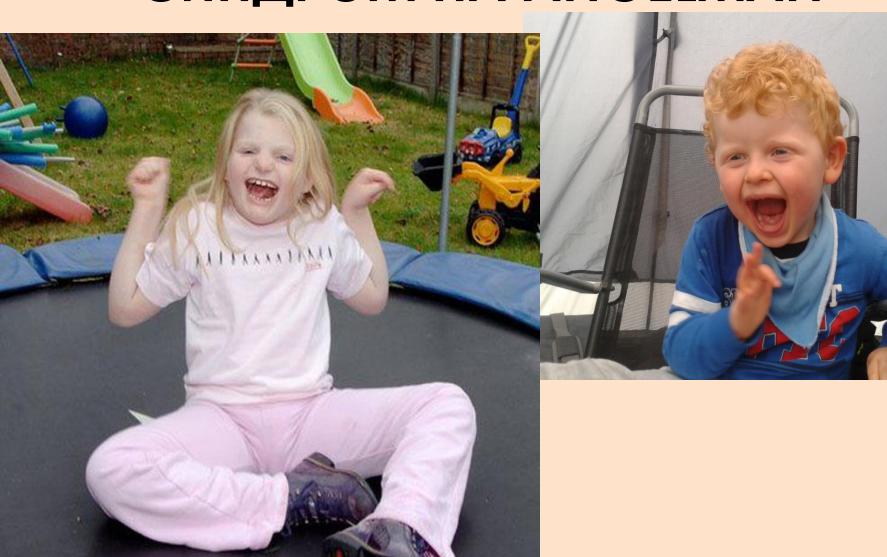
- Тежко умствено изоставане (100%)
- Атаксия
- Хиперактивно поведение
- Нарушена моторика
- Пристъпи на немотивиран смях
- Липса на реч
- Моторна дисфункция
- Хипопигментация, светла кожа и руса коса (65%)
- Микроцефалия
- Прогнатия, редки зъби, голяма уста с протрузия на езика

## 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

#### МИКРОДЕЛЕЦИОННИ СИНДРОМИ

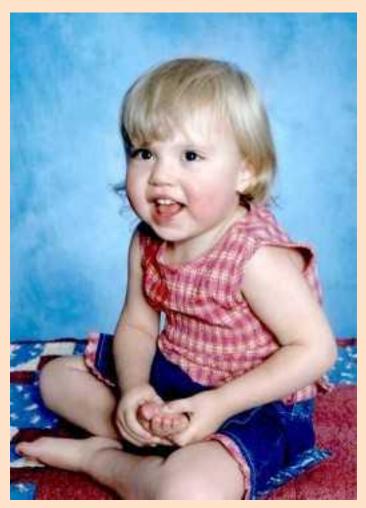
Синдром	Клинични белези	<b>Хромозомна</b> делеция
Langer-Giedeon	Лицев дисморфизъм, екзостози, рядка коса, УИ	8q24
Miller-Dieker	Лисенцефалия, лицев дисморфизъм	17p13.3
Smith-Magenis	УИ, хиперактивност, дисморфични белези, самоагресия	17p11.2
Velocardiofacial	DiGeorgi аномалия/лицев дисморфизъм, BCM	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 НА 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

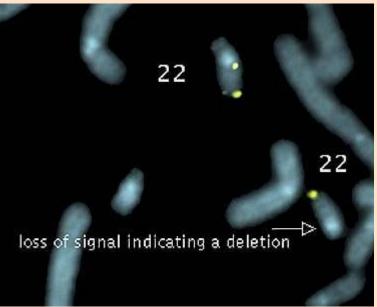
- Честота 1/4000 живородени
- Етиология микроделеция 22q11
- Лицев дисморфизъм хипертелоризъм, ниско разположени ушни миди, микрогнатия
- Тимусна аплазия и Т-клетъчен имунен дефицит
- Хипопаратиреодизъм
- Сърдечни аномалии, бъбречна агенезия
- Полидактилия
- Умствено изоставане, изоставане в развитието

## СИНДРОМ HA DI GEORGI

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

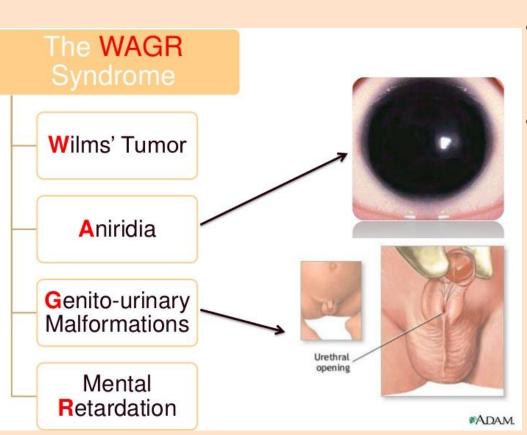
# СИНДРОМ НА DI GEORGI





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.