

**Фармакогенетика,
фармакогенетични дефекти.**

**Имуногенетика,
наследствени имунодефицитни
състояния.**

Фармакогенетика, фармакогенетични дефекти

Гарод и Холдейн - необичайните реакции към лекарства и храни могат да се обяснят с биохимичната индивидуалност на хората.

Мотулски- аномалните реакции към лекарства могат да са свързани с наследствени ензимопатии.

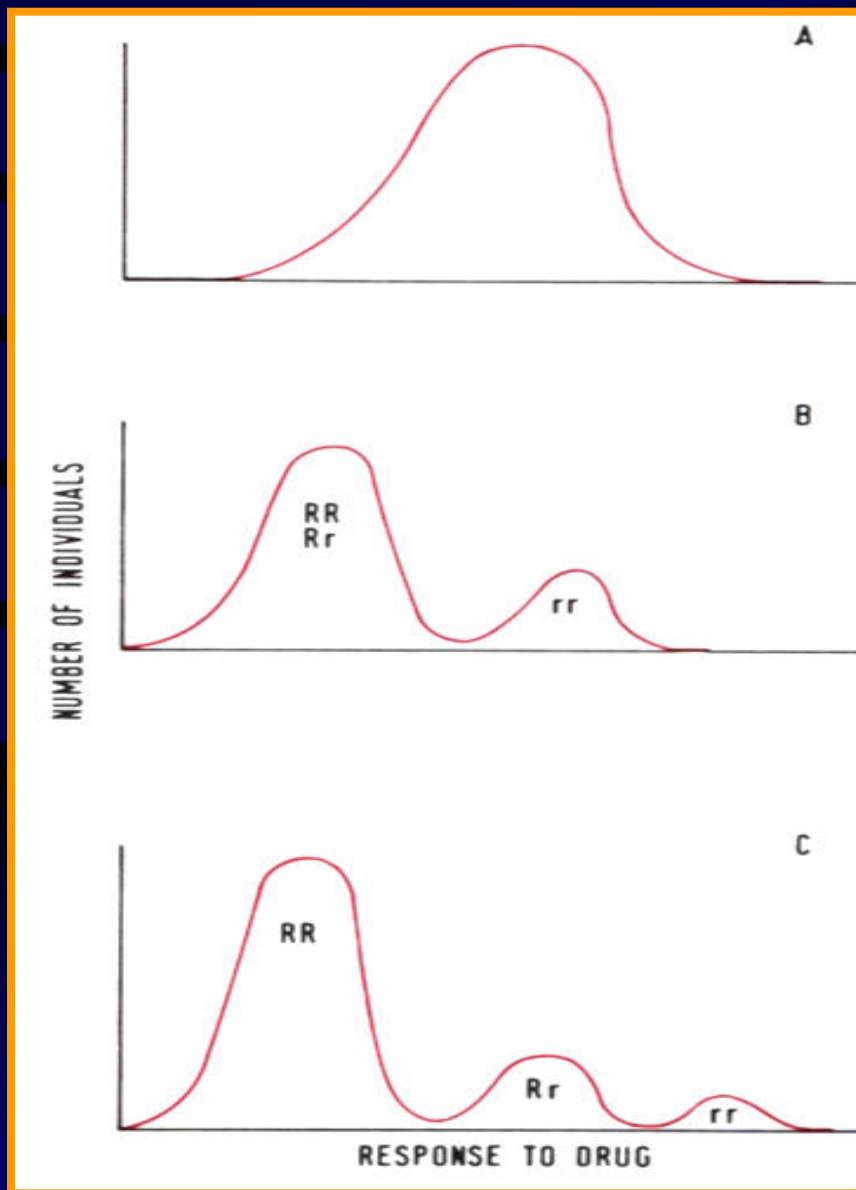
Фогел - термина “фармакогенетика” (1959г.) за изучаване на генетично детерминирани вариации, които се разкриват чрез ефекта на лекарствата - нов клон на медицинската генетика.

Определение – Фармакогенетиката изучава генетично обусловената абнормна индивидуална чувствителност към лекарства и храни.

В основата на **нежеланите реакции** са заложени **генетични** механизми за:

- Резорбция на лекарствата
- Кинетика на лекарствата
- Свързване с клетъчни рецептори
- Биотрансформация на лекарствата
- Елиминиране на лекарствата

Кинетика на лекарствения метаболизъм



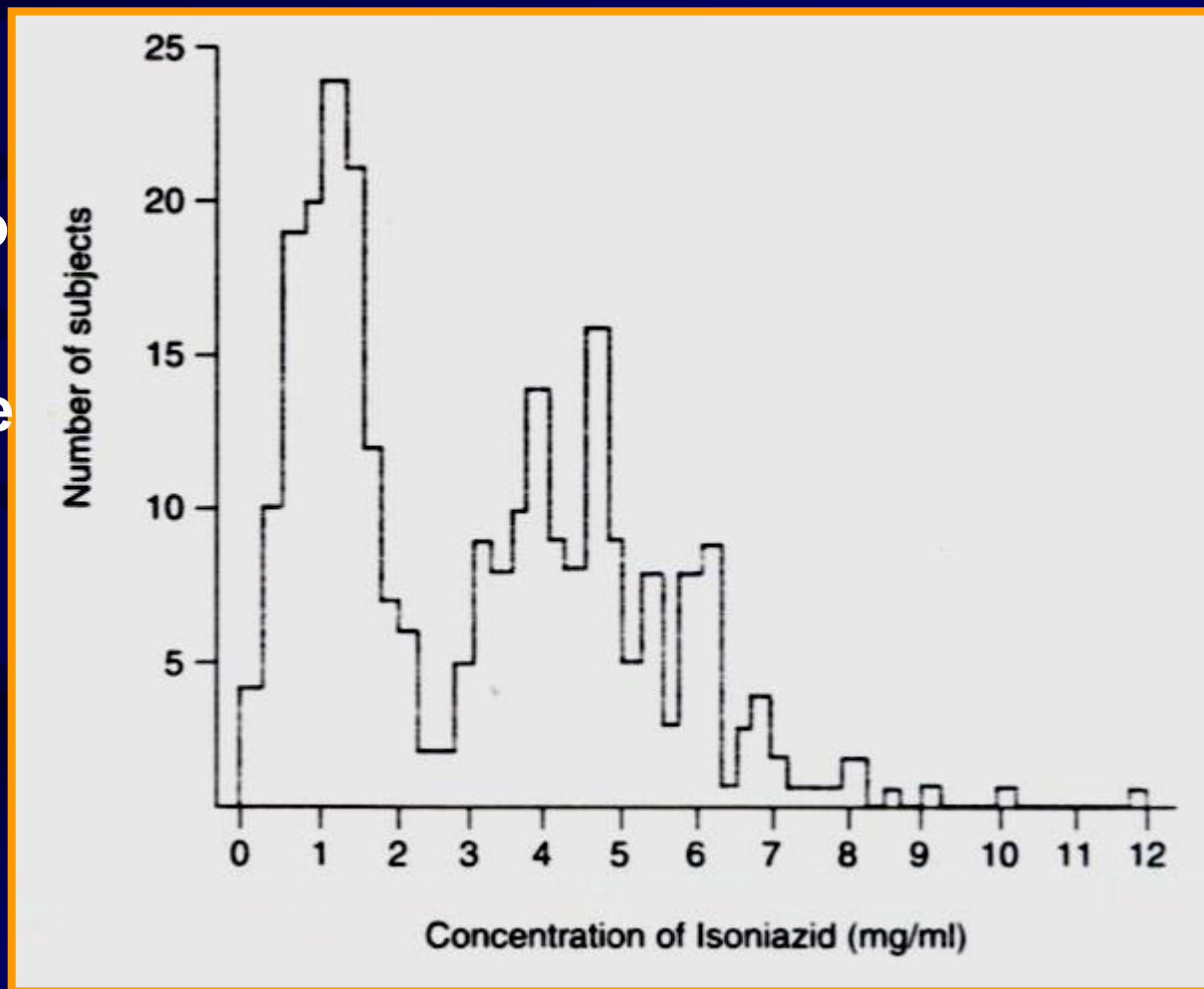
А. Преходна вариация,
мултифакторен контрол на
лекарствения метаболизъм
(унимодално разпределение).

В и С. Непреходна вариация
моногенен контрол на
лекарствения метаболизъм:

- Бимодалност при доминантен ген R с 2 фенотипа
- Триимодално разпределение при фенотипно различие между RR и Rr .

Метаболизъм на Isoniazid

Плазмените концентрации на isoniazid няколко часа след прилагането му е най-ранната демонстрация на физиологичен полиморфизъм при човека



Други фактори, влияещи върху лекарствения метаболизъм

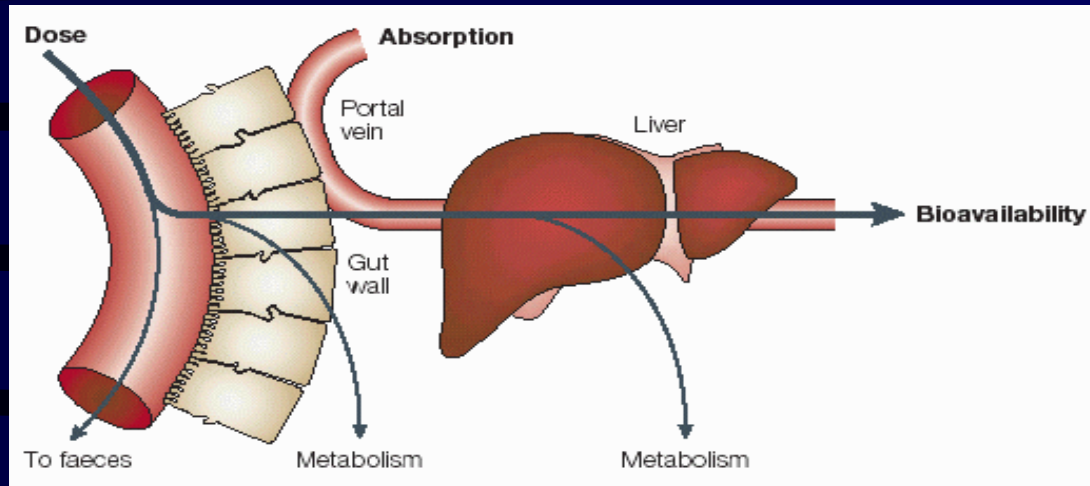
Не-генетични фактори също могат да
модифицират лекарствения отговор
(в допълнение на генетичните фактори):

- Възраст
- Тегло и начин на хранене
- Фактори на средата (пушене, алкохол)
- Употреба на други лекарства
- Заболявания на черния дроб и бъбреците

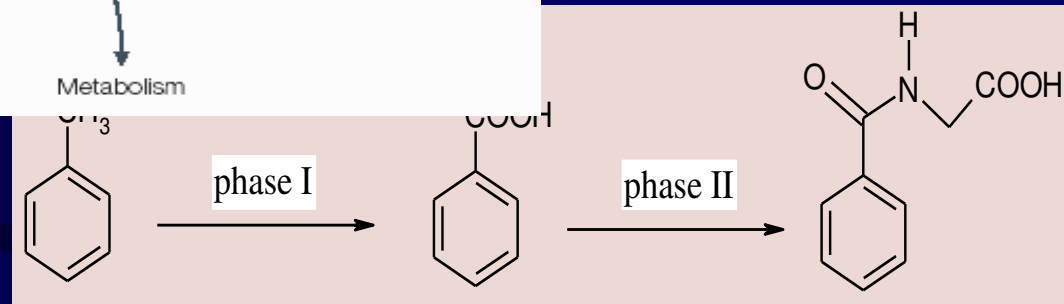
Примери за ефекта на генния полиморфизъм върху лекарствения отговор

Gene	Enzyme/Target	Drug	Clinical response
<i>CYP2D6</i>	Cytochrome P450 2D6	Codeine	Individuals homozygous for an inactivating mutation do not metabolize codeine to morphine and thus experience no analgesic effect
<i>CYP2C9</i>	Cytochrome P450 2C9	Warfarin	Individuals heterozygous for a polymorphism need a lower dose of warfarin to maintain anticoagulation
<i>NAT2</i>	N-Acetyl transferase 2	Isoniazid	Individuals homozygous for "slow-acetylation" polymorphisms are more susceptible to isoniazid toxicity
<i>TPMT</i>	Thiopurine S-methyltransferase	Azathioprine	Individuals homozygous for an inactivating mutation develop severe toxicity if treated with standard doses of azathioprine
<i>ADRB2</i>	β -Adrenergic receptor	Albuterol	Individuals homozygous for a polymorphism get worse with regular use of albuterol
<i>KCNE2</i>	Potassium channel, voltage-gated	Clarithromycin	Individuals heterozygous for a polymorphism are more susceptible to life-threatening arrhythmias
<i>SURI</i>	Sulfonylurea receptor 1	Sulfonylureas	Individuals heterozygous for polymorphisms exhibit diminished sensitivity to sulfonylurea-stimulated insulin secretion
<i>F5</i>	Coagulation factor V (Leiden)	Oral contraceptives	Individuals heterozygous for a polymorphism are at increased risk for venous thrombosis

Цитохром Р450 – **метаболизъм**



Протича основно в
черния дроб



Повечето цитохром Р450 ензими са отговорни за реакциите от **Фаза I** от системите за **метаболизъм** – най-често реакции на **моноокисление** (редукция, хидролиза). Ензимните реакции се означават като **функционални**.

Cytochrome P_{450}

CYP зависима ензимна система

Цитохром P_{450} суперфамилия за гени, кодиращи мембрано-свързани хемопротейни монооксигенази от 20 фамилии с 56 различни ензима.

Три от тези фамилии: **CYP-1, CYP-2, CYP-3** (всяка с по 11 субфамилии) участват в метаболизма на ендогенни съединения (стероиди, жлъчни и мастни киселини и др.), ксенобиотици (лекарства, канцерогени и др.).

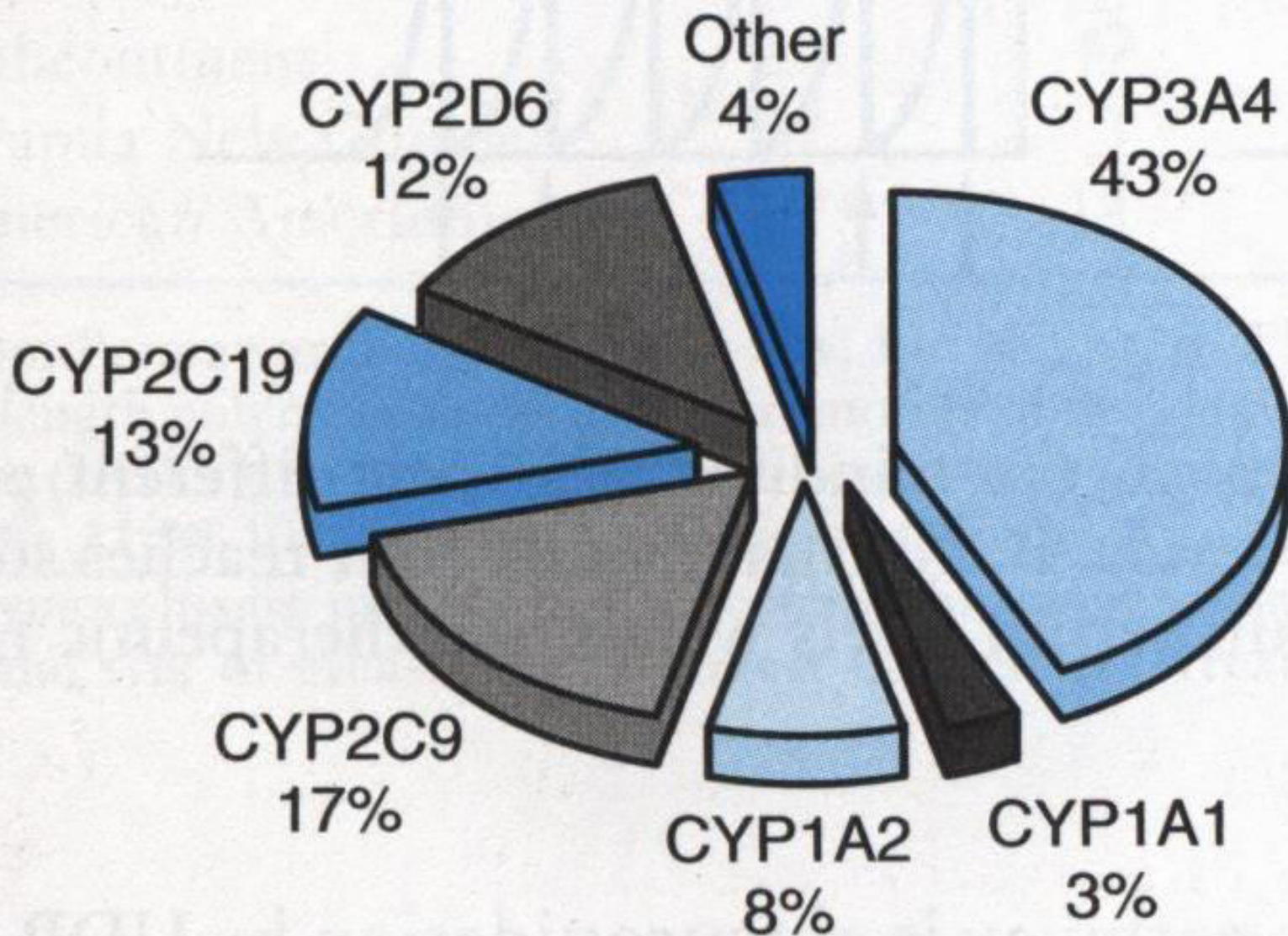
Гените за (суб) фамилиите са пръснати в генома. Те са високо полиморфни (наблюдават се разлики в кодиращите ДНК последователности).

Унаследяване на дефицита: **AP**

aa – бавни метаболизатори Aa,AA - бързи метаболизатори

~ **8% от американците** са с бавна (aa) метаболитна активност по **Цитохром P450** системата :

- **Бета адрен. рецепторни антагонисти** (*Propranolol, Propafenon*)
- **Невролептици** (*Thyridazine*)
- **Трициклични антидепресанти** (*Amitryptiline, Imitryptiline*)
- **Хипотензивни** (*Debrisoquine*)
- **Антиаритмични** (*Sparteine*)



Принос на отделните Цитохром Р450 ензими към фаза **фаза I** лекарствен метаболизъм

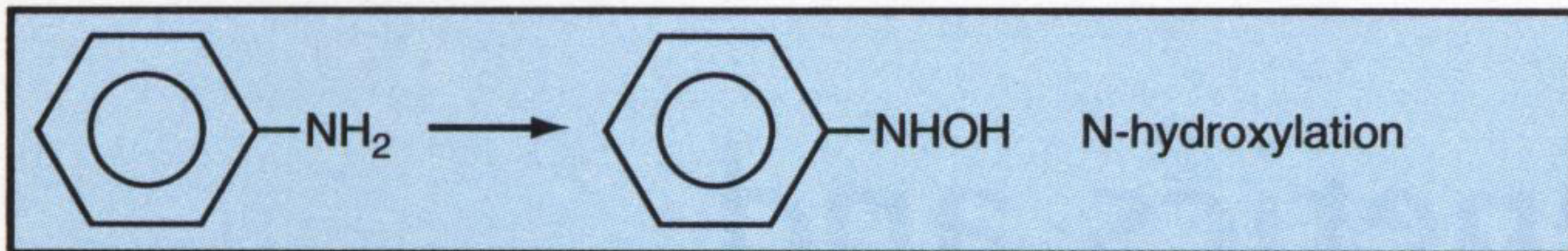
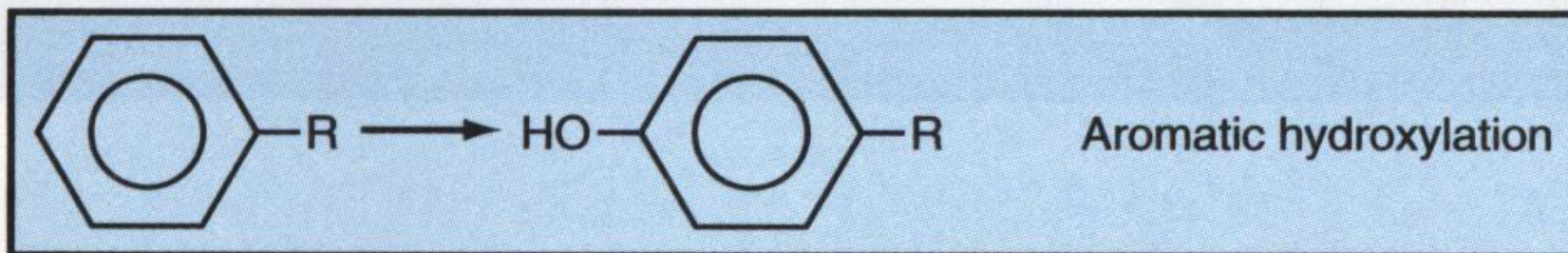
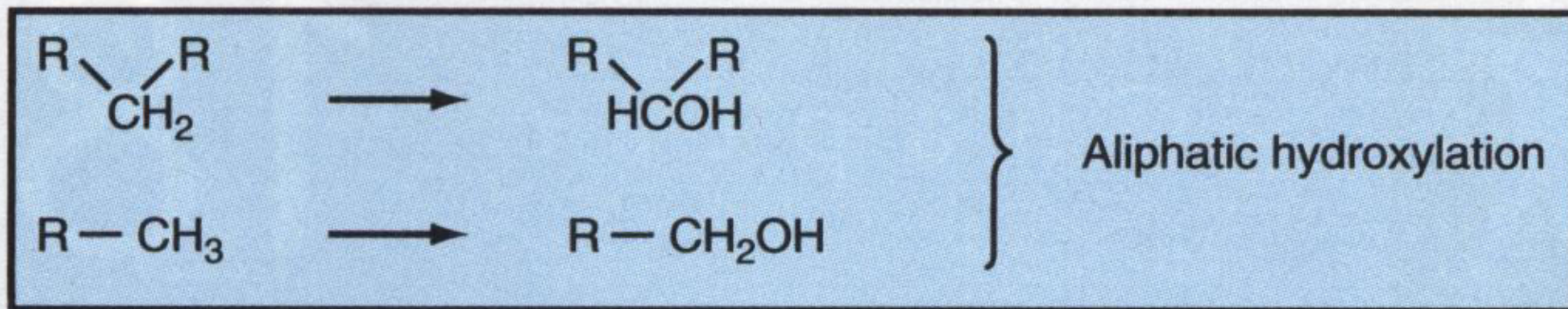


Figure 18-1 ■ Typical hydroxylation reactions carried out by cytochrome P450 enzymes in phase I metabolism.

CYP-2

D6 субфамилия

Локус на CYP-2D6 в хромозома 22.

Засяга метаболизма на > 25% от всички фармацевтични продукти. Някои вариации в гените на ензимната система водят до ↑ честота на странични ефекти / нежелани реакции при стандартни дози:

слаб терапевтичен ефект (↓ образуване на активен метаболит)

засилен терапевтичен ефект (свърхобразуване на активен метаболит)

ТОКСИЧНО действие (натрупване на лекарство + активен метаболит)

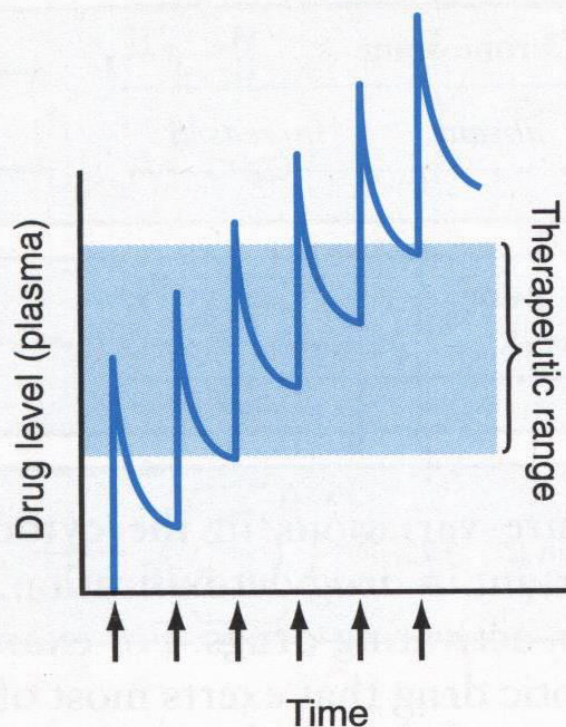
Цитохром Р450 полиморфизми

Съществуват фенотипни различия, дължащи се на **метаболитната активност** или **количеството** на експресирания СYP ензим – кодиран от ген.

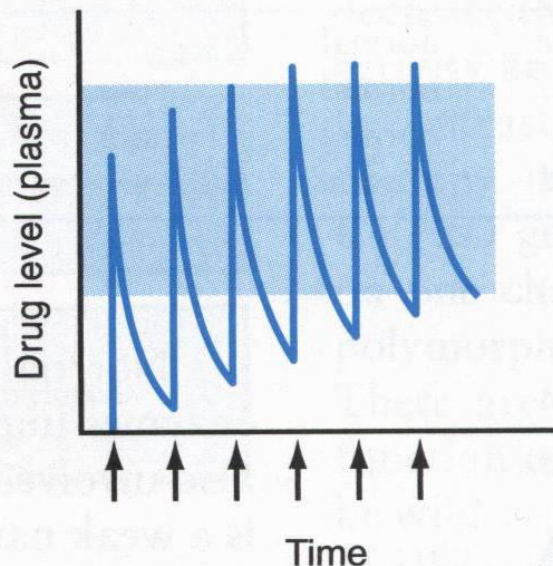
Според **метаболитната активност** - 3 основни групи индивиди метаболизатори:

- нормални
- бавни
- бързи

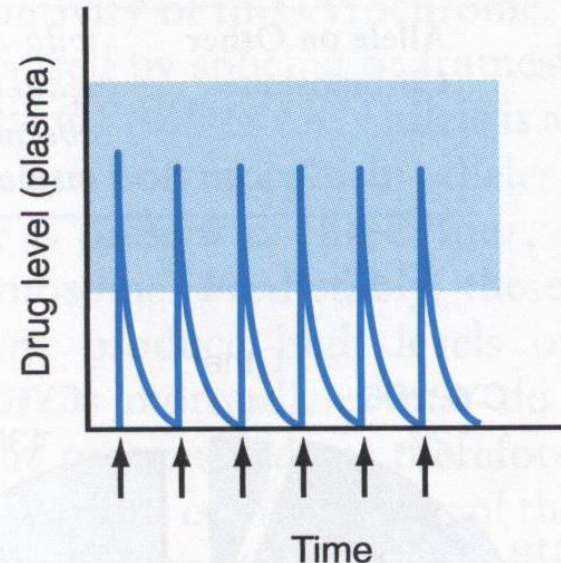
A: POOR METABOLIZER



B: NORMAL METABOLIZER



C: ULTRAFAST METABOLIZER



Серумни лекарствени нива след повторни дози на лекарство (стрелки) в трима индивиди с различен профил на лекарствен метаболизъм. Лошият метаболизатор акумулира лекаството до токсични нива. Нормалният – достига стабилни нива в терапевтичните граници. Свърхбързият – не може да поддържа серумни нива в рамките на терапевтичните граници.

СИСТЕМИ ЗА ДЕТОКСИКАЦИЯ

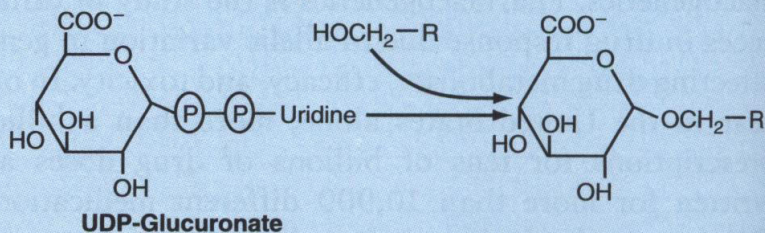
Фаза II е също ензимна система и е свързана с биотрансформация на междинни метаболити до крайни продукти чрез присъединяване на АК, сулфатни, ацетатни, глутатионові остатъци.

Фаза III ксенобиотиците се екскретират извън клетъчното пространство, от енергийно зависима помпа – тук участват **не ензимни системи, а транспортни протеини**, открити във връзка с изследването на лекарствената резистентност **MDRP** (multidrug resistance protein). **MDRP1 до MDRP6** формират фамилията на ABC транспортните протеини. Най-добре характеризираният транспортен протеин е **P-gp (P-гликопротеин)** кодиран от **MDRP1**

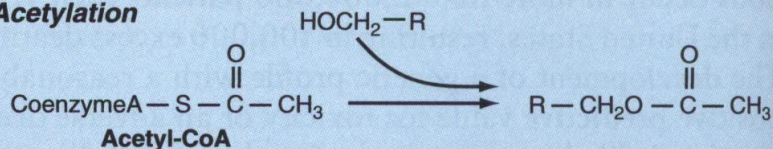
EXAMPLES OF PHASE II DRUG METABOLISM: CONJUGATION

Glucuronidation

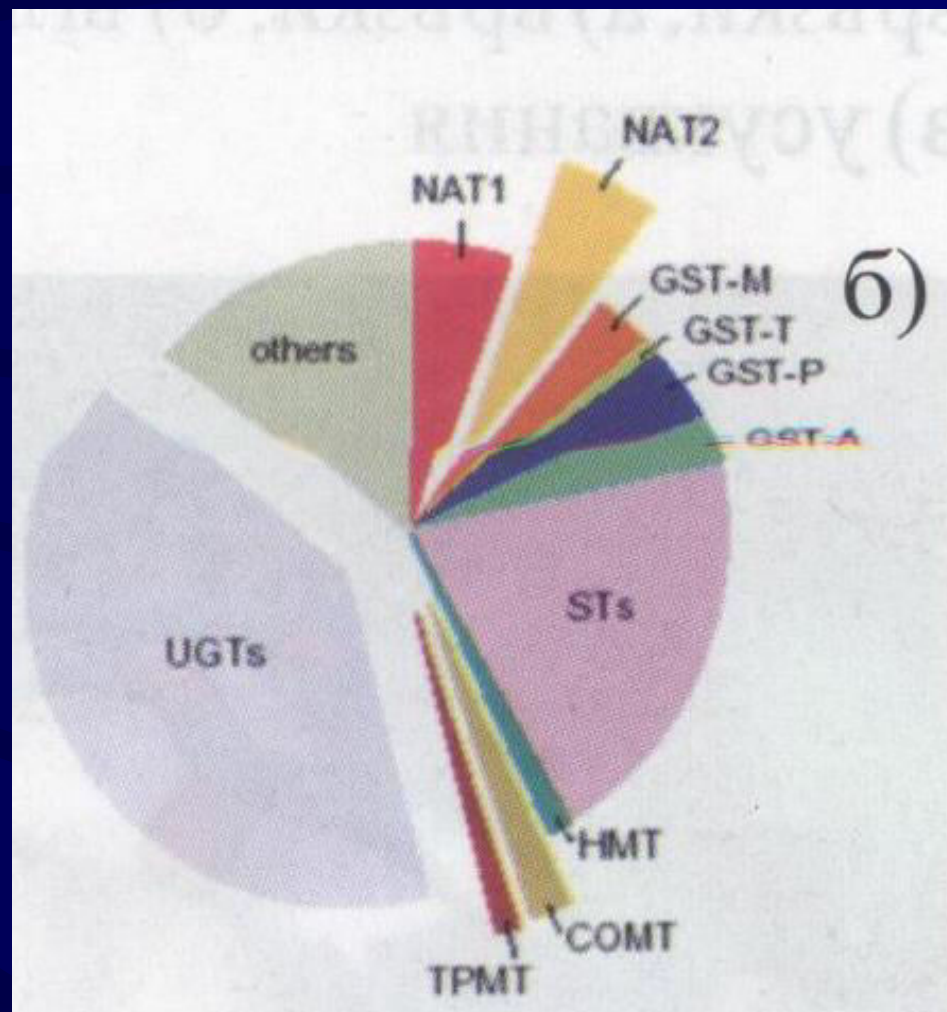
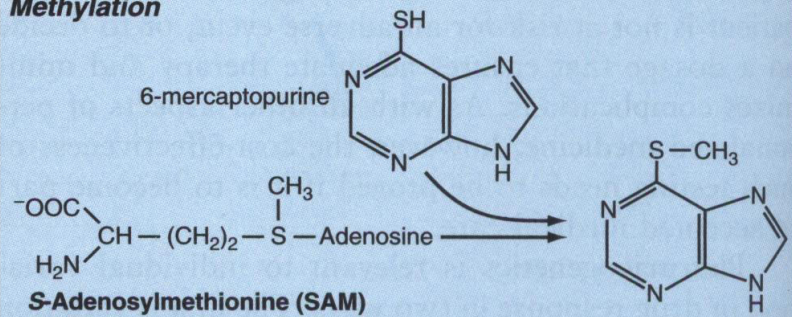
Hydroxylated substrate
from phase I metabolism



Acetylation



Methylation



Типични реакции на фаза 2 конюгация до неактивни лекарства и създаване на разтворими лекарствени метаболити за екскреция.

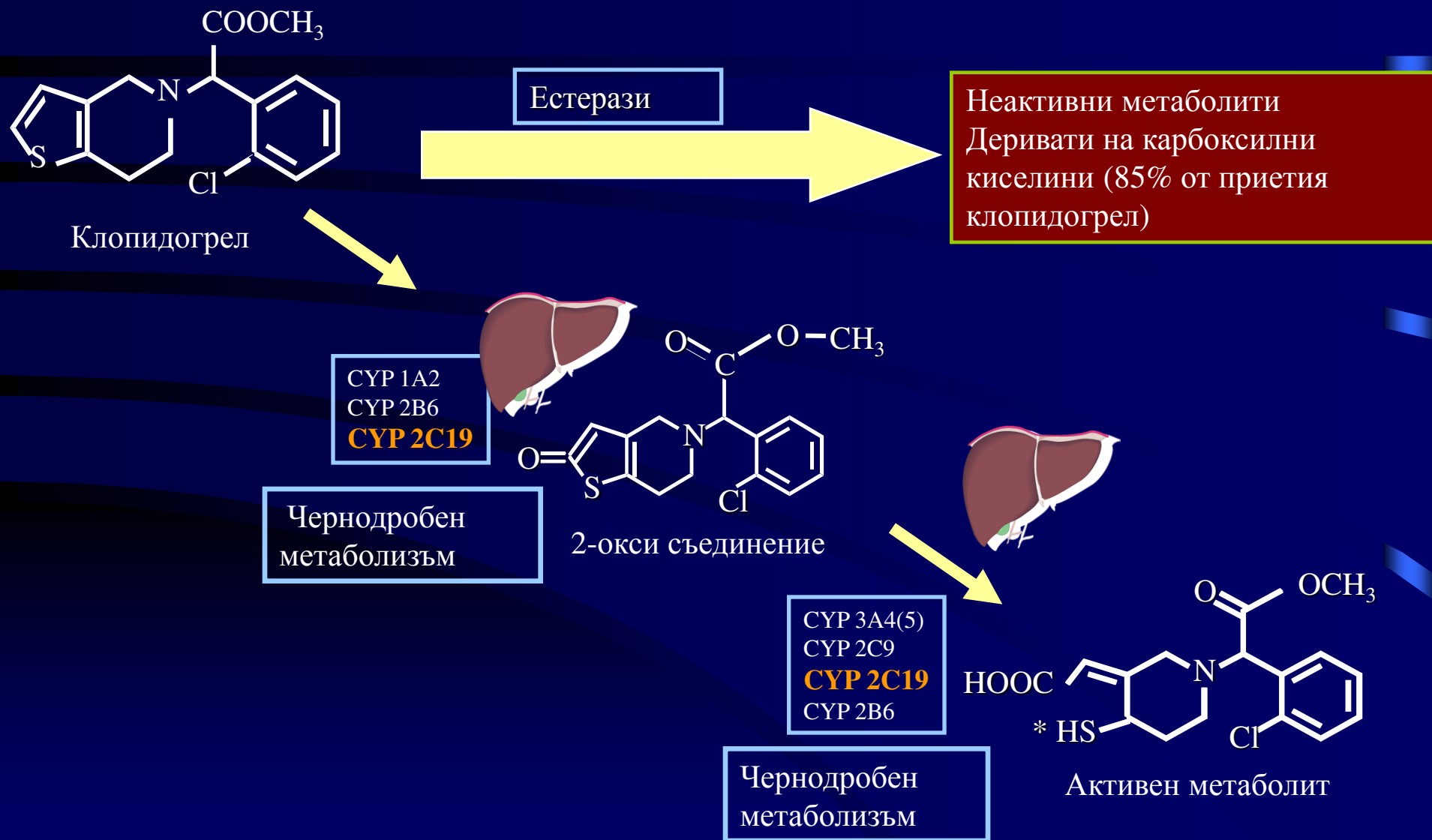
Полиморфни ензими фаза II

FDA Boxed Warning

- През 2010г. FDA публикува предупреждение, че част от пациентите, приемащи **клопидогрел** (от 2% до 14%) не метаболизират ефективно лекарството до активната му форма поради генетични вариации.
- Според FDA е необходимо пациентите и лекарите да бъдат уведомени за наличието на **генетични тестове** и възможностите за използване на алтернативни медикаменти или увеличено дозиране при пациентите с генетично доказан бавен метаболизъм на клопидогрел.

Клопидогрел

формиране на активна форма



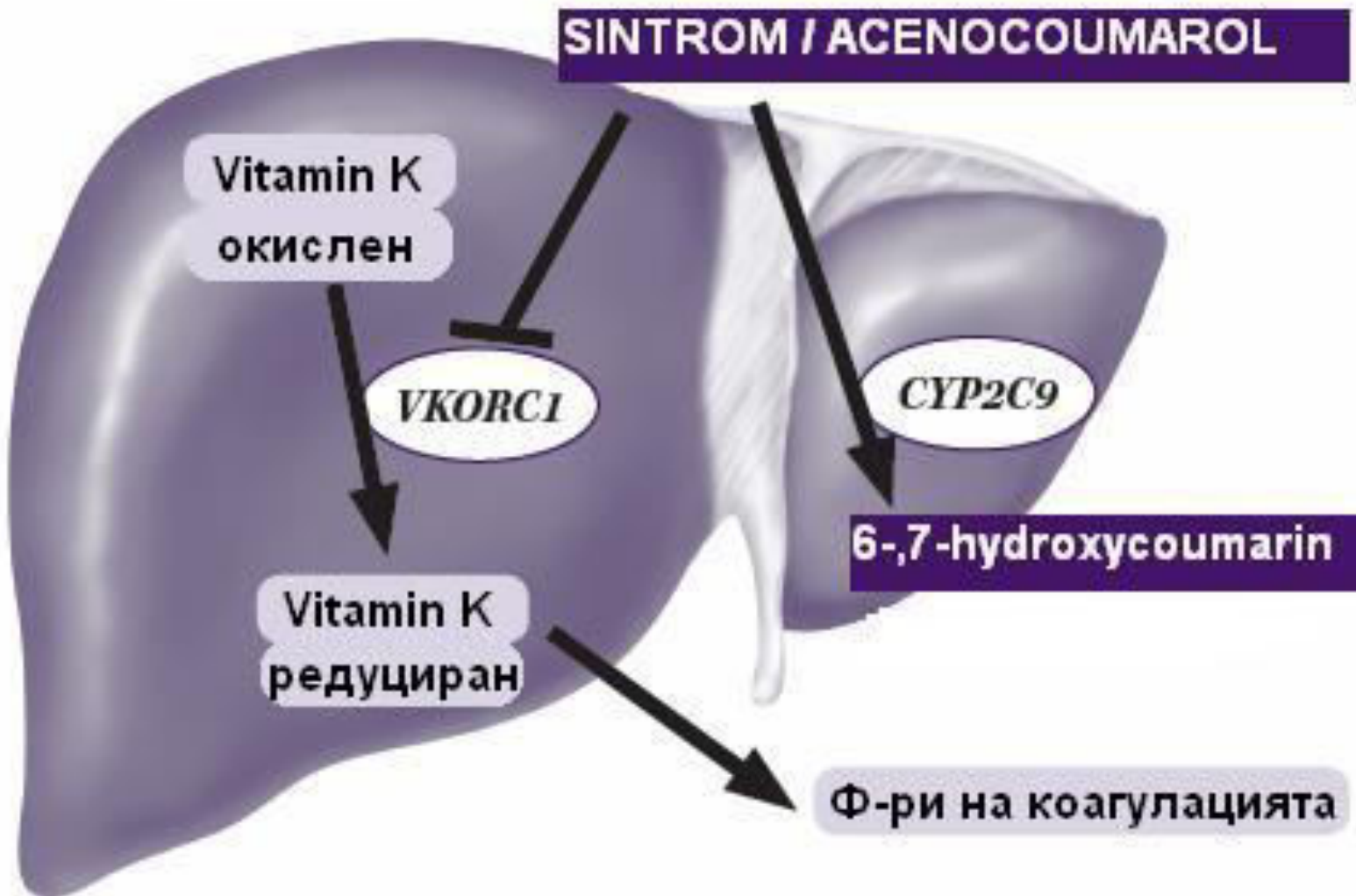
Frequency of Poor *CYP2D6* and *CYP2C19* Metabolizers in Various Population Groups

Ethnic Origin of Population	Population Frequency of Poor Metabolizers (%)	
	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2C19</i>
Sub-Saharan Africa	3.4	4.0
Amerindian	0	2
Asian	0.5	15.7
White	7.2	2.9
Middle Eastern/North Africa	1.5	2.0
Pacific Islander	0	13.6

Генетични вариации, влияещи върху метаболизма на Плавикс, Клопидогрел

Генетични варианти в CYP2C19 гена	Ензимна активност	Клиничен ефект
Нормален *1/*1	Нормална	Стандартно дозиране
Междинни метаболитизатори *1/*2 и *1/*3	Намалена	Намалени терапевтични нива на активна форма на клопидогрел- да се покачи дозата по 2 табл.на ден. Финансово по-изгодно Празугрел .
Бавни метаболитизатори *2/*2 *2/*3 и *3/*3	Липсваща	Няма смисъл от Плавекс , клопидогрел. Да се назначи Празугрел . Стентиранияте бавни метаболитизатори са с 2 пъти по-висок риск от СС събития 1 г. след интервенцията.
Бързи метаболитизатори – *1/ *17	Увеличена	4% увеличен риск от кървене при хетерозиготи на алел *17 . Назначава се по 0,5 хапче или само се следи протромбина и кр. Картина като цяло.
Ултрабързи метаболитизатори *17/*17	Силно увеличена	8% увеличен риск от кървене при хомозиготните носители на алел *17

Метаболизъм на Синтром



Генетични вариации, влияещи върху метаболизма на Варфарин, Синтром

Генетични варианти в CYP2C9 гена	Промяна на ензимната активност	Клиничен ефект - лекарствен метаболизъм
Нормален - *1/*1	Няма	Стандартно дозиране
Междинни метаболитатори - *1/*2, *1/*3	Намалена	Носителите на генетични варианти са изложени на увеличен риск от кървене.
Бавни метаболитатори - *2/*2, *2/*3, *3/*3	Намалена	Необходима 30-50% по-ниска доза Необходима е 75% по-ниска доза, (по-малко от 1/4 таблетка на ден)

Генетични вариации, влияещи върху метаболизма на Варфарин, Синтром

Генетични варианти в VKORC1 гена	Промяна на ензимната активност	Клиничен ефект Лекарствена динамика
VKORC1(-1639 G>A)	Намалена	Носителите на генетичния вариант са изложени на увеличен риск от кървене Необходимо е намаляване на дозата

Етнически различия при някои фармакогенетични нарушения

Disorder	Ethnic group	Frequency (%)
Slow acetylation	Europeans →	50
	Orientals	10
Pseudocholinesterase variants	Europeans	<1
	Eskimos	1–2
G6PD deficiency	N. Europeans	0
	S. Europeans	up to 25
	Afro-Carribeans	10%
Hypolactasia	Europeans	<20
	Asians	100
Atypical ADH	Europeans	5
	Orientals	85

***N* - ацетилтрансферазна активност** (OMIM # 243400)

- ▲ Бавните ацетилатори "аа" (на лекарства като анти-туберкулоstatica ***Isoniazid***) са по-склонни да развият странични ефекти при конвенционални дози: психични смущения, епилептични пристъпи, полиневрит
- ▲ Бързите ацетилатори "АА" могат да са неадекватно лекувани поради ↓ *isoniazid* нива в кръвта, повишена склонност към рецидив.

***N* - ацетилтрансферазна активност** **(OMIM # 243400)**

Бавно разграждане в черния дроб на :

Isoniazid

Hydralazine - антихипертензив

Sulphasalazine - сулфонамид

Caffeine

Phenobarbital

Тест: 10 mg/kg Rimifon

бързи → след 6 часа → 1 mg

бавни → след 6 часа → 5 mg

Сукцинил - холинова чувствителност (OMIM # 177400?)

▲ Ензимът **бутирил - холинестераза** (“псевдо-холинестераза”) хидролизира холинови естери (напр. сукцинилхолин - миорелексант).

▲ Норма (AA) - типичен ензим, (Aa) - типичен и атипичен, засегнати (aa) - само атипичен ензим.

▲ Лицата (aa) имат **удължена мускулна релаксация и апнеа ≥ 1 час** след анестезия със сукцинилхолин / кураре – респир.парализа, смърт.

Сукцинил - холинова чувствителност (OMIM # 177400)

Фамилните членове могат да бъдат скринирани чрез кръвен ензим-инхибиторен тест (дибукаиново число **DN**). Той определя % на блокирания нормален ензим псевдо-холинестераза от локален анестетичен дибукаин.

Дибукаиново число - DN	Честота при Европейци	Ензимна активност	Чувствителност към суксаметоний
80	95%	Нормална	Няма
49	1 :2 500	Леко намалена	+++
22	1: 11 000	Намалена	+++
0	1 : 170 000	Отсъстваща	++++

Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит (OMIM # 305900)

- ▲ Лица със Средиземноморски и Африкански произход. Установен при лечението на малария в негри в Централна Африка
- ▲ Бърза хемолиза - неблагоприятна реакция към лечение с някои често използвани медикаменти:
антималарийни
сулфонамиди
- ▲ Лица с Г6ФД дефицит не проявяват хемолиза ако еритроцитите им не се подложат на фармакологичен или химичен стрес.

Патогенеза

Пентозофосфатен цикъл на Ери (Г6ФД → НАДФН).

Ензимният дефект:

- ↓ каталитичната активност
- ↓ стабилност
- ↓ (-) биосинтеза
- ↓ стабилност

Унаследяване

Х-рецесивно - мъже хемизиготи и жени хомозиготи
> 200 варианта на Г6ФД (> 200 мутации в гена) -
множествен алелизъм; алелна хетерогенност с
голяма клинична вариабилност).

Клиника

Хематологични кризи – тъмна урина, жълтеница (иктер), анемия (\downarrow Er, \downarrow Hb) при прием на:

- **Лекарства**

- vit C, vit K
- противомаларийни
- сулфонамиди, антибиотици (Levomicytin)
- аналгетици, антипиретици
(Phenacetin, Analgin, Aspirin, Phenobarbital, Chinin и др.)

- **Храни** - бакла (фавизъм)

- **Инфекции** - бактериални или вирусни

Клиника - 5 основни типа

Безсимптомен: енз. активност ↓ с 25%

Негърско-африкански: активност ↓ с 80%; самоограничаващи се хемолитични кризи, без летален ефект, без фавизъм

Кантонски тип: средно - тежък, източни популации

Средиземноморски тип: активност ↓ с 95 -100%; летален изход; няма самоограничаващи се хемолитични кризи; има фавизъм

Нестабилен тип: хемолитична анемия още при раждането, изявява се без действие на екзогенни фактори, но се изостря от тях

Двойното хетерозиготно носителство на Г6ФД дефицит с β -таласемия води до по-лека клинична картина поради провокиран излив на много млади еритроцити с ↑ ниво Г6ФД

Алхолна непоносимост (OMIM # 100650)

Лица с Азиатски произход метаболизират етанола с по-висока скорост от Европейците и с високо производство на странични продукти.

алкохол дехидрогеназа
(АДХ) полиморфизъм

Етанол

ацеталдехид дехидрогеназа
липса на АДХ1 в цитозола и
на АДХ2 в митохондриите

Ацеталдехид

Ацетат

Лица с АДХ2*2 алел натрупват ацеталдехид с: лицева червенина, гадене, палпитации и т.н. Този предпазен за алкохолизъм ген е разпространен в Азия.

Остра интермитентна порфирия (OMIM #176000)

Лекарства провокиращи пристъп

Алкохол

Барбитурати

Дифенилхидантоин

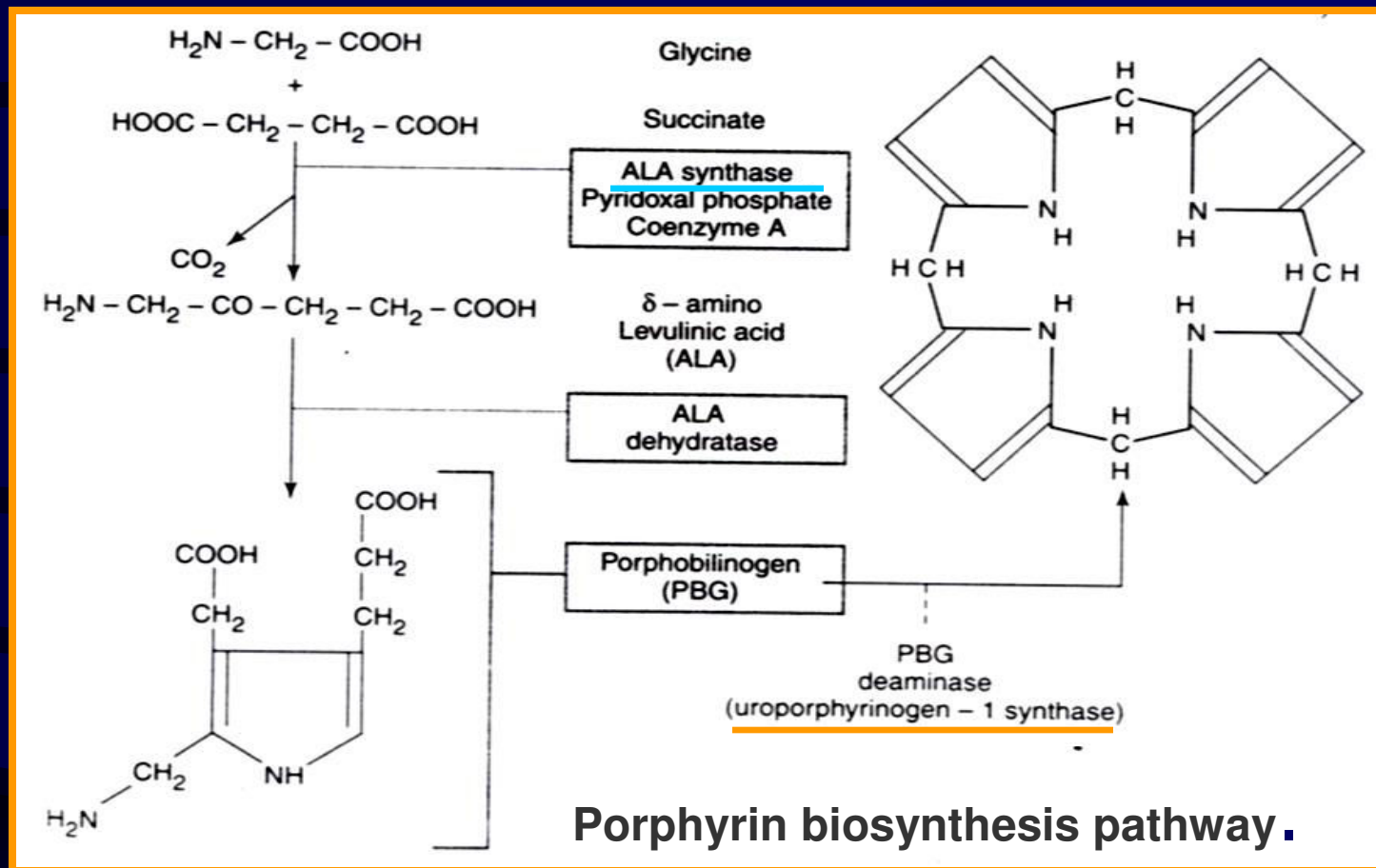
Естрогени, Орални контрацептиви

Сулфонамиди

Гризеофулвин

Употребата на какъвто и да е агент при лица с ОИП трябва да се съобрази фармацевтично.

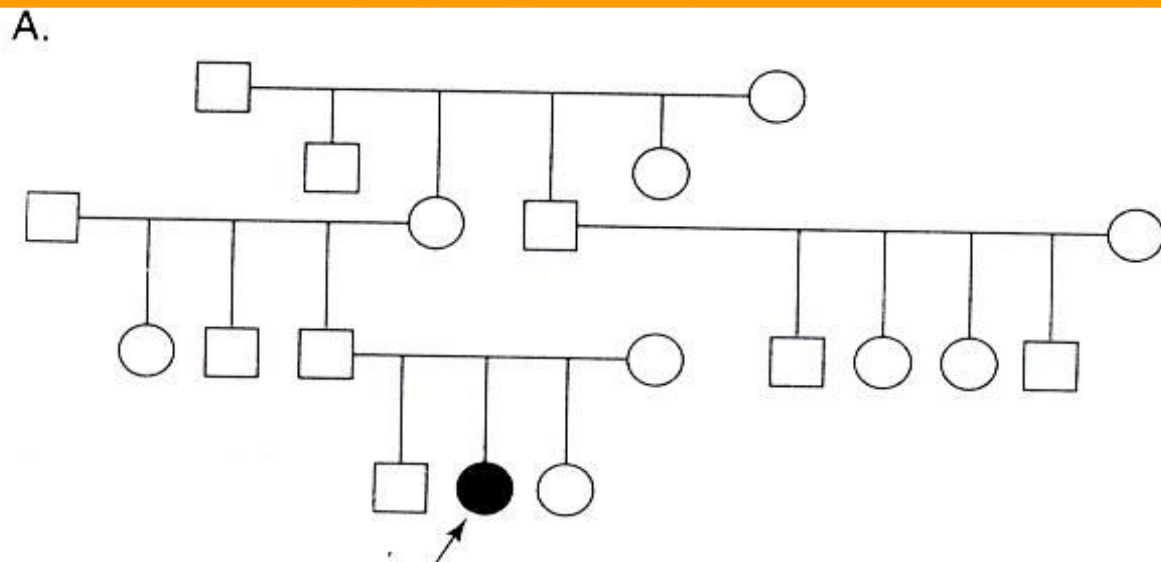
Остра интермитентна порфирия (OMIM #176000)



Уропорфиноген-1-синтетазата посредничи в единствения път за синтеза на хема при човека: пълен блок в хомозиготи би бил летален, но ограниченото количество ензим (хетерозиготи) може да стане недостатъчно за **лекарствено** индуцираната **ALA synthase** (на **δ -аминолевулинова киселина**). Някои от увеличените метаболити са потенциално невротоксични: коремна болка, повръщане, психични нарушения, парализа. **Порфобилиногенът** може да се разкрива **в урината с колориметричен тест**.

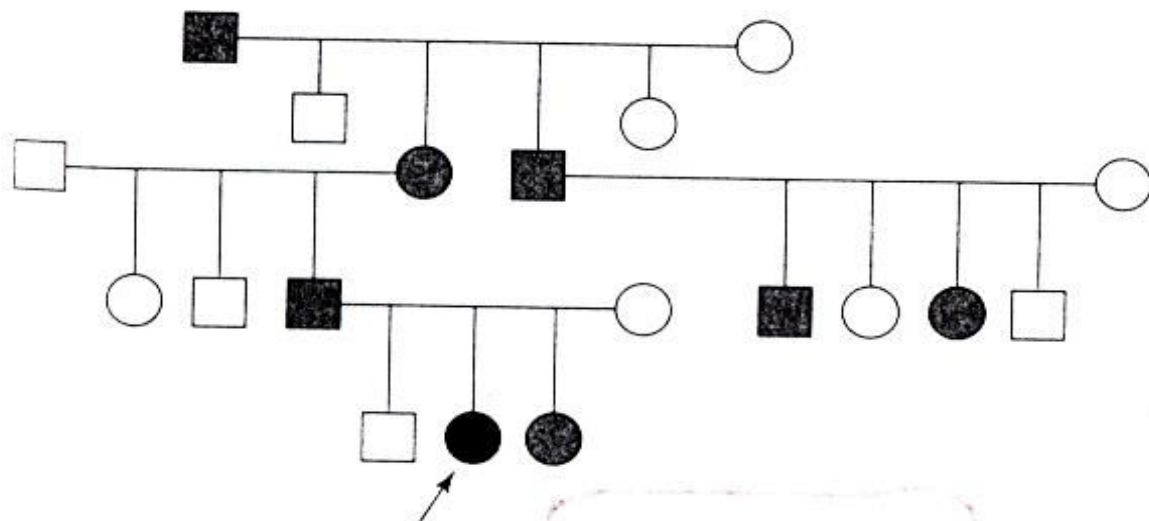
Остра интермитентна порфирия (OMIM #176000)

A. Родословие на жена диагностицирана с **ОИП**, която твърди, че няма засегнати родственици.



Ензимният дефект при ОИП може да се измери чрез изследвания проведени върху еритроцити.

B. Същото родословие след изследване на uroporphyrinogen-1-synthase - поява на значителен брой рискови за пристъп асимптоматични лица



Малигнена хипертермия

(OMIM # 145600)

Състояние (1 на 10 000) провокирано от анестетични агенти (халотан, сукцинилхолин) с изява на:

- **хипертермия ($42,3^{\circ}\text{C}=107,6^{\circ}\text{F}$)**
- **мускулен спазъм,**
- **ацидоза.**

По време на операция; третира се симптоматично с бързо охлаждане и i.v. приложение на Dantrolene. При рискови лица - предварителен in vitro тест за мускулна контрактура с халотан/ кофеин.

Фармакогенетични дефекти при лица с наследствени заболявания

Заболяване

Абнормна реакция от прилагане на:

Глаукома

Гликокортикоиди

Синдром на Даун

Atropin

Порфирия интермитентна

Барбитурати

Хорея на Хънтингтон

Опиати

Гуша

Диуретици (chlorthiazide)

Синдром на Crigler-Najjar

Салицилати

MODY

Chlorpropamide

Хемоглобинопатии

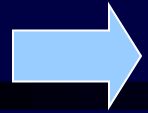
Сулфонамиди

HLA антиген DRW3

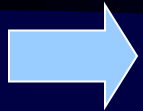
Златна терапия



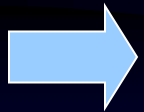
Клинични съображения във фармакогенетиката



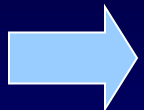
Лекарственият метаболизъм (резорбция, кинетика, свързване с рецептори, елиминиране), се **определя до голяма степен от генетични фактори**. Гените значимо могат да променят терапевтичния отговор.



Ключът за разкриване на предразположение към неблагоприятни лекарствени реакции е **подробната фамилна анамнеза**.



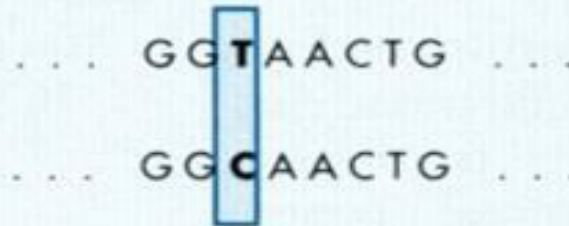
Лекарят трябва или да предприеме подходящи **изследвания преди приложението на медикамент** на пациента или да избягва употребата на лекарства като цяло.



Някои лекарства могат да имат и тератогенен ефект поради различни вариации в гените на майка или плод.

What is an SNP?

Different people can have a different nucleotide or base at a given location on a chromosome

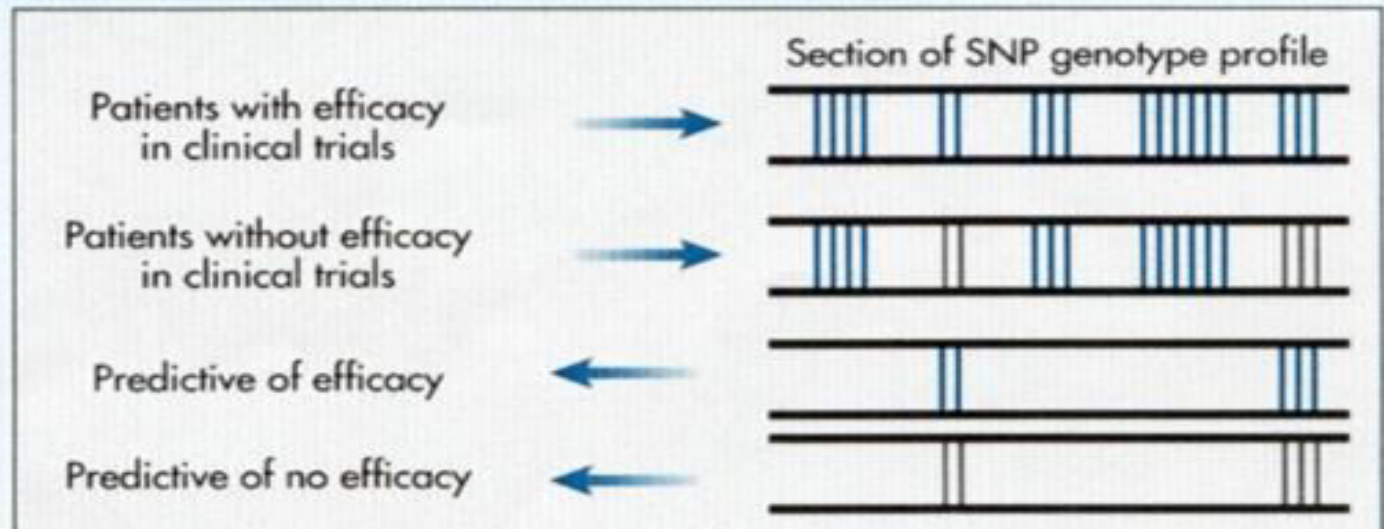


What is an SNP map?

Location of SNPs
on human DNA



How can an SNP map be used to predict medicine response?



Комбинации на SNP (единични нуклеотидни полиморфизми) в различни индивиди. Приложимост - създаване на профили с различия в отговора към лекарства: ефикасен и неефикасен.

Екогенетика (разширение на фармакогенетиката)

изучава генетично обусловените различия между хората в по-предразположеност към действието на **физични, химични и инфекциозни агенти** на околната среда.

- ◆ Такива различия в податливостта могат да бъдат или моногенни или мултифакторни.
- ◆ Цел: идентифициране на лица с повишен риск за въздействие на мутагени и канцерогени от околната среда.

Екогенетика

генетична
вариабилност в
податливостта
към средови
агенти

Environmental agent	Genetic susceptibility	Disease
UV light	Fair complexion	Skin cancer
Drugs (see text)		
Foods		
Fats	Hypercholesterolaemia	Atherosclerosis
Fava beans	G6PD deficiency	Favism
Gluten	Gluten sensitivity	Coeliac disease
Salt	Na-K pump defective	Hypertension
Milk	Lactase deficiency	Lactose intolerance
Alcohol	Atypical ADH	Alcoholism
Oxalates	Hyperoxaluria	Renal stones
Fortified flour	Haemochromatosis	Iron overload
Inhalants		
Dust	α_1 -antitrypsin deficiency	Emphysema
Smoking	AHH inducibility	Lung cancer
Allergens	Atopy	Asthma
Infections	Defective immunity	Diabetes mellitus? Spondylitis?

Генетика на нормалната имунна система

Наследствени имунодефицитни състояния

Имунната система трябва да може да различава “свое” от “чуждо” с висока степен на точност.

Генетичната основа на имунната с-ма е комплексна.

Имуногенетиката изучава генетиката на имунната с-ма

Имунна система

По време на развитието, лимфоидната стволова клетка поема по един от двата пътя на диференциране: **клетъчен** или **хуморален** имунитет

Клетъчен имунитет

Включва:

диференциация на
лимфоидните стволови клетки
в **Т-лимфоцити**.

Извършва се в:

тимус;
слезка;
лимфни възли.

Хуморален имунитет

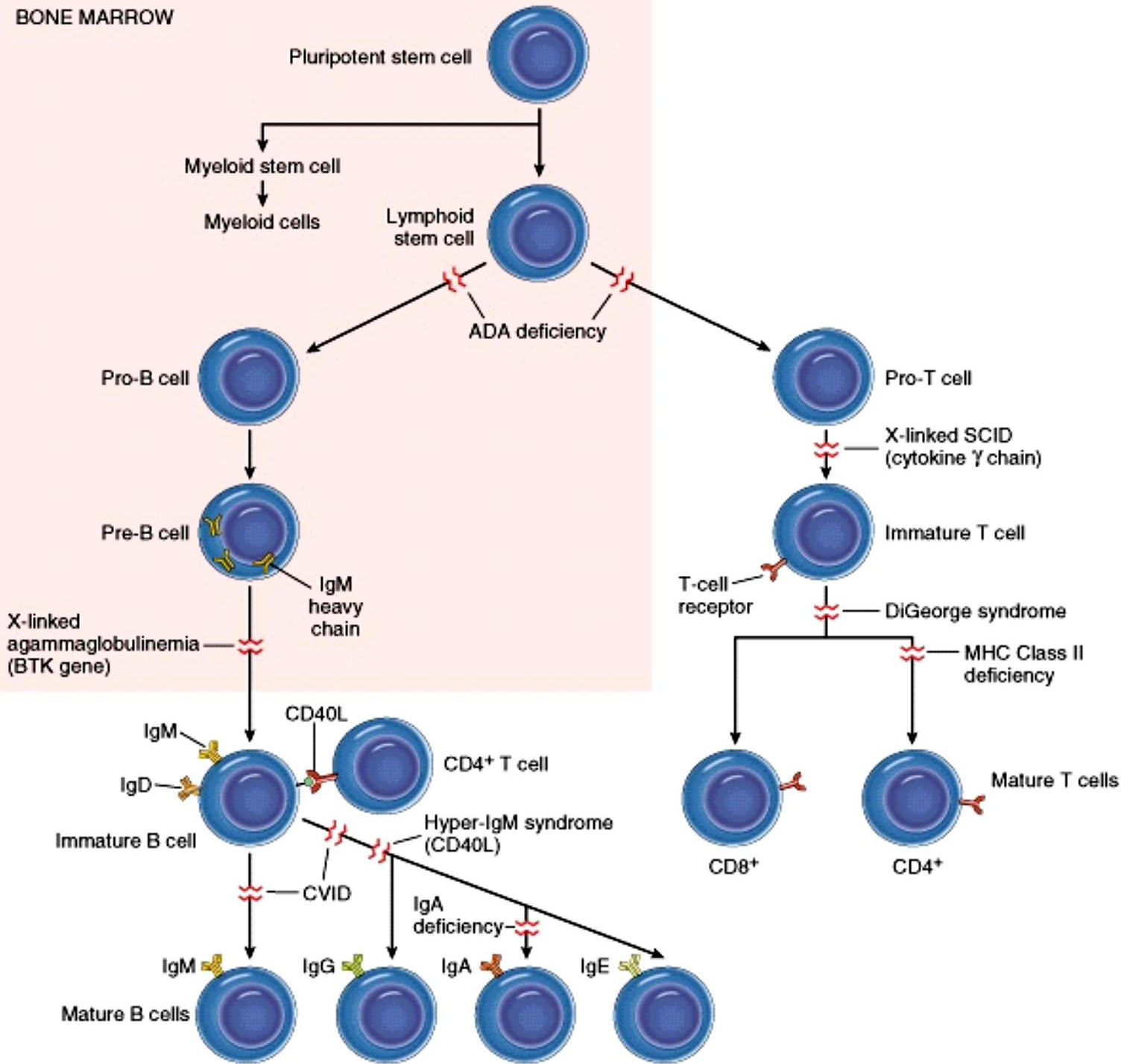
Включва:

диференциация на
лимфоидните стволови клетки
в **В-лимфоцити**

Извършва се в:

екв. бурсата на Фабриций
слезка,
фетален черен дроб,
костен мозък

BONE MARROW

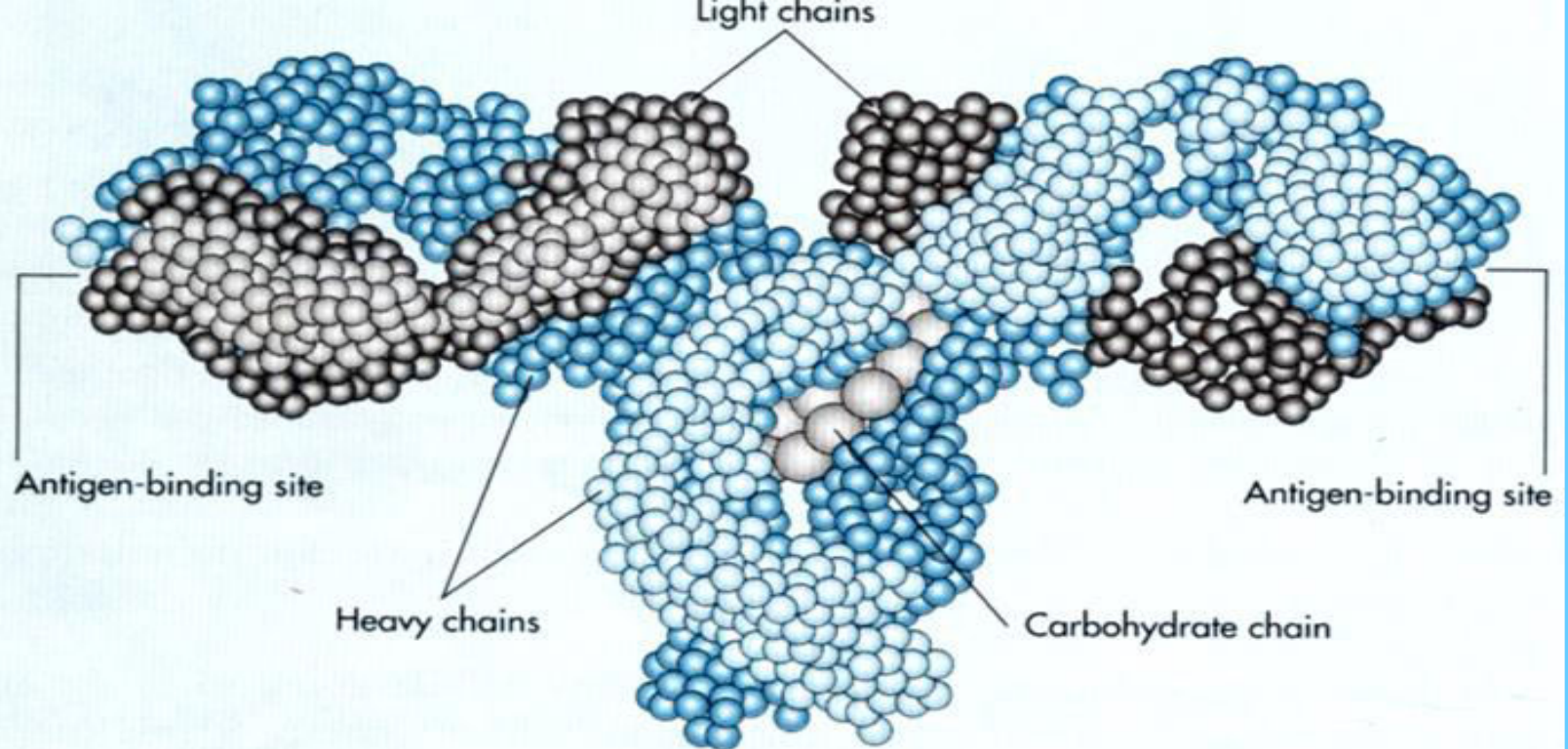


Диференциране на
своловата
клетка в Т- и
В-
лимфоцити.

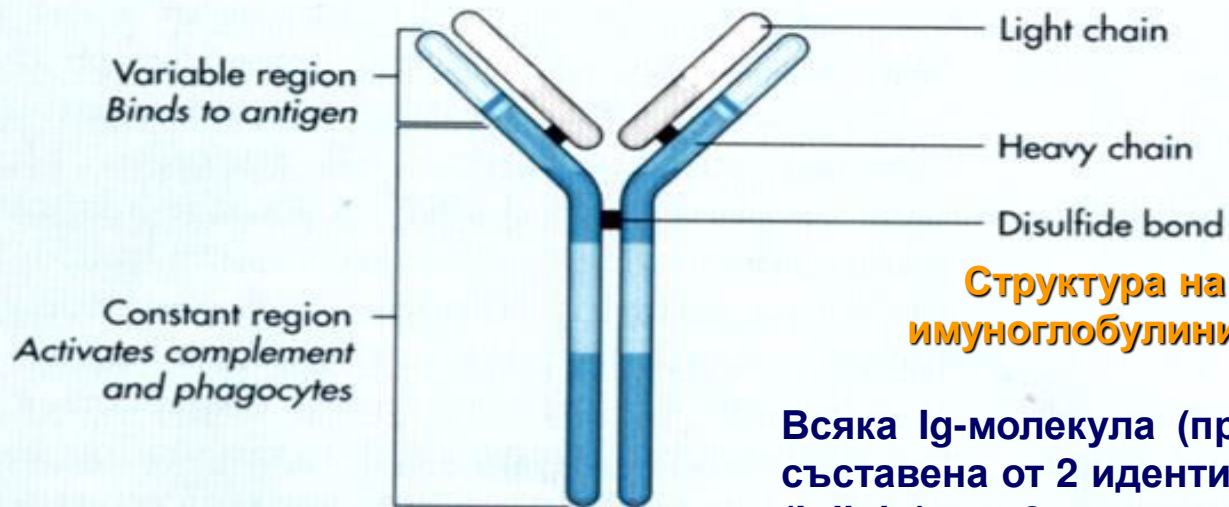
Места на
хипотетични
блокове при
някои
имунодефиц
болести

В клетъчен имунен отговор Имуноглобулини

Имуноглобулините (Ig) са серумни протеини. Функцията им за разпознаване на антигени и активен отговор е разкрита чрез белтъчен и ДНК-анализ на структура им т.е чрез кой подход на картиране?



Antibody (molecular model)



Структура на имуноглобулините

Всяка Ig-молекула (протеин) е съставена от 2 идентични леки (L-light) и 2 тежки (H-heavy) вериги.

Antibody (schematic)

Леките вериги могат да бъдат **два** типа: κ и λ . Всяка верига има **три** региона:

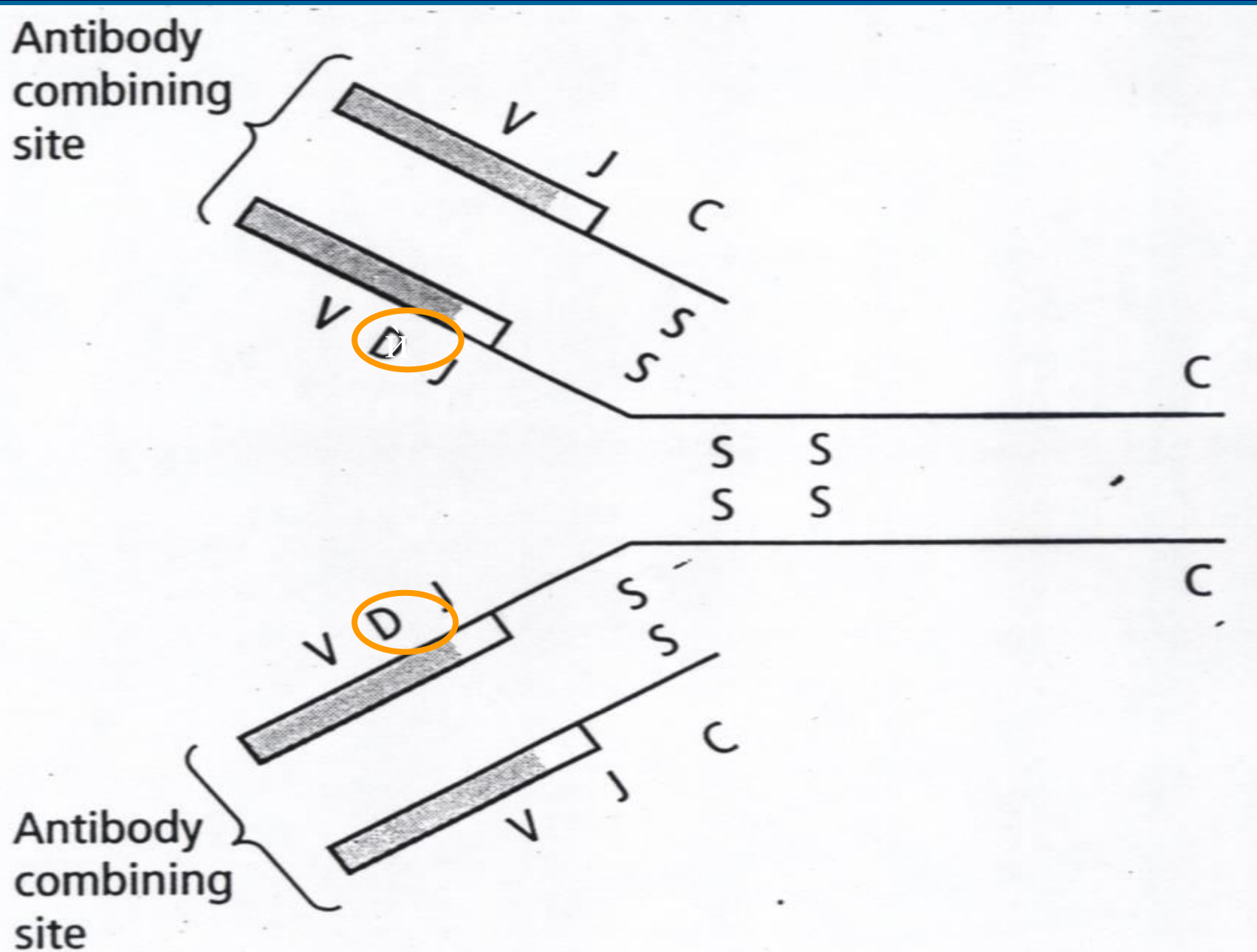
- вариабилен (V);
- свързващ (J);
- константен (C);

Тежките вериги могат да бъдат от **пет** класа γ , μ , α , δ , ϵ (за IgG, IgM, IgA, IgD, IgE). Всяка верига има **четири** региона:

- вариабилен (V);
- изменчив** (D);
- свързващ (J);
- константен (C).

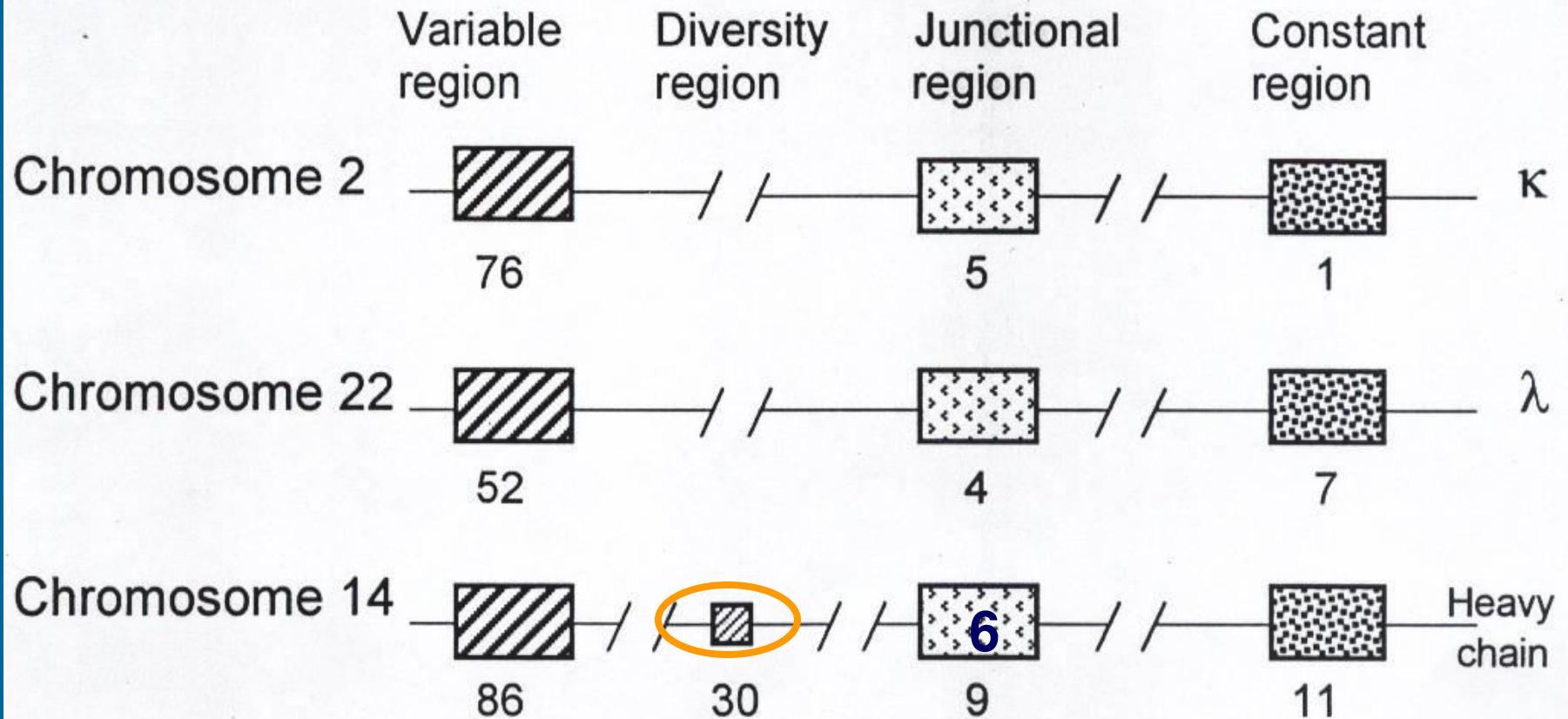
Петте класа имуноглобулини варират по двата типа леки вериги (напр. молекулната формула на IgG е: $\lambda_2\gamma_2$ или $\kappa_2\gamma_2$

Модел на имуноглобулинова молекула



Гените

за κ и λ леките вериги са локализ. в хромозоми 2 и 22
а за тежките γ , μ , α , δ , ϵ вериги в хромозома 14



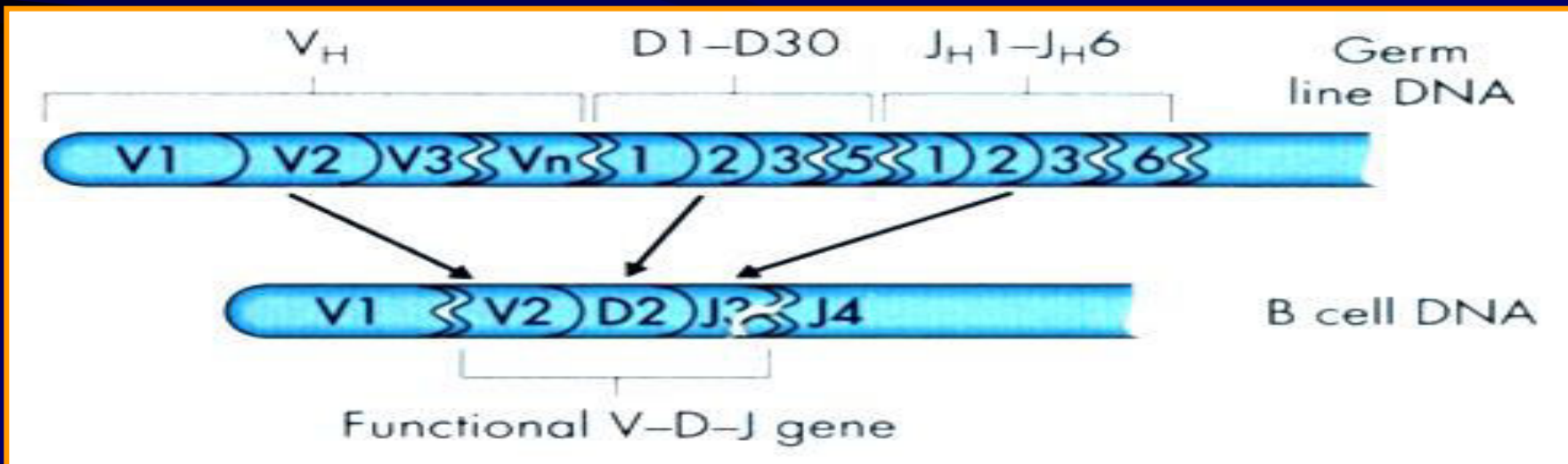
Създаване на разнообразие от антитела

Няколко механизма са отговорни за потенциалното производство на 10^{10} до 10^{14} антитела :

- Множество гени: над 80 (V), 30 (D) и 6 (J) сегменти. 5 гени само за тежки вериги за клас γ , μ , α , δ , ϵ

- Множество комбинации между H- и L- веригите

- Соматична рекомбинация (VDJ- рекомбинация) при формиране на тежка верига

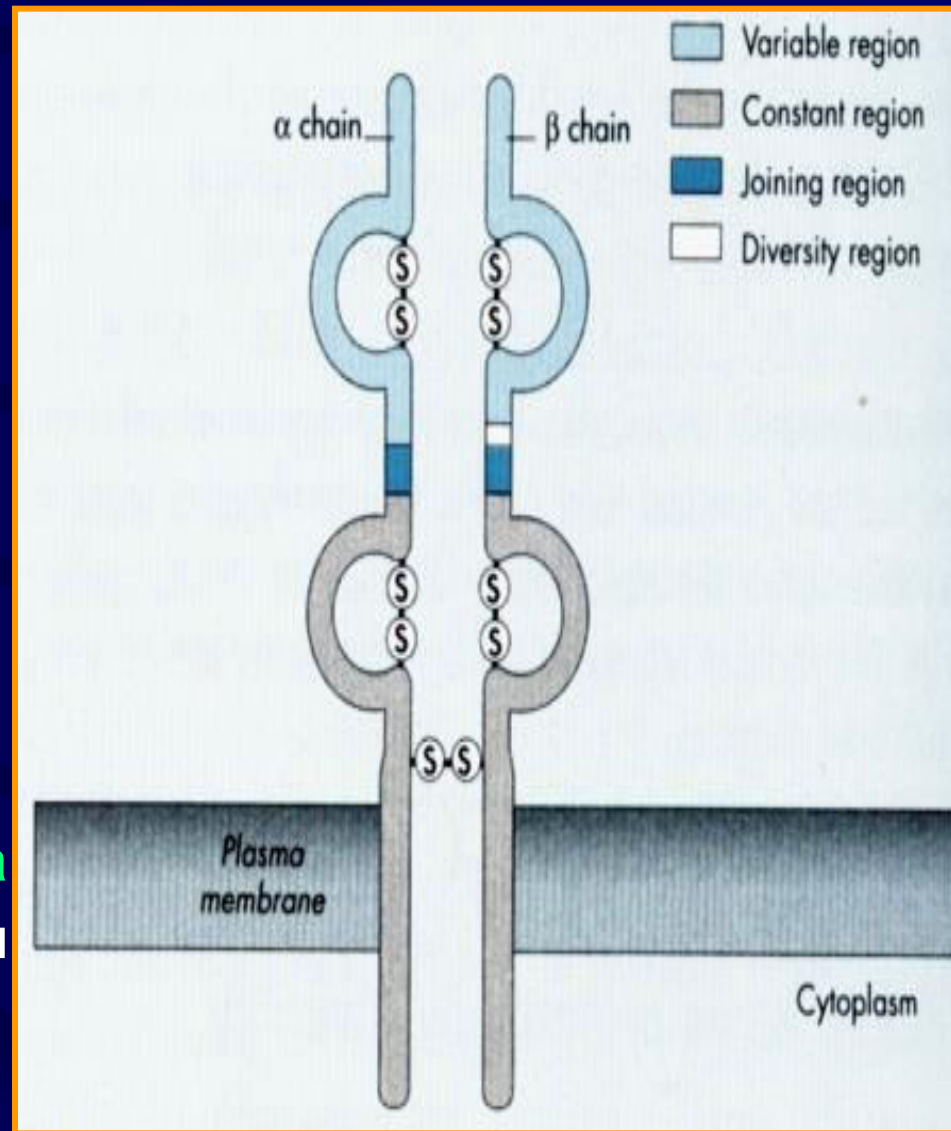


Т клетъчен имунен отговор

Т-клетъчният рецептор

- много подобен по структура на имуноглобулините, но за разлика от тях, никога не се секретира от клетката.

Около 90% от Т клетъчните рецептори са от една α и една β верига (гени в 14 хромозома) около 10% са съставени от γ и δ верига (гени в 7 хромозома)



Разнообразието се създава по механизмите на имуно-глобулиновото разнообразие с изключение на соматичната хипермутация.

Наследствени имунодефицитни болести

Общи белези:

- ◆ Редки
- ◆ Тежко протичане, висока смъртност в детска възраст
- ◆ Засягат една или двете компоненти на имунния отговор
- ◆ Ранно начало
- ◆ Повишена чувствителност към:
 - вирусни инфекции(нарушен **клетъчен** имунитет)
 - бактериални инфекции(недостатъчна **Ig** синтеза)
- ◆ Първични (изолирани) нарушения и вторични (свързани) състояния
- ◆ Генетична хетерогенност

Класификация на човешките имунодефицити

Категория

Локализация OMIM

Комбиниран имунодефицит

- | | | |
|--------------------------------------|--------|--------|
| → 1. Тежък комбиниран имунен дефицит | | |
| - Швейцарски тип | Xq13.1 | 300400 |
| - Аденозин дезаминазен дефицит | 20q12 | 102700 |
| → 2. Синдром на Wiskott-Aldrich | Xp11.2 | 301000 |
| → 3. Атаксия-телангиектазия | | |

В-клетъчна дисфункция

- | | | |
|--|--------|--------|
| → 1. Х-свързана агамаглобулинемия на Bruton | Xq21.3 | 300300 |
| 2. Имуноглобулин А дефицит | | |
| 3. Транзиторна хипогамаглобулинемия на детството | | |

Т-клетъчна дисфункция

- | | | |
|------------------------------------|-------|--------|
| → 1. Синдром на DiGeorgi | 22q11 | 188400 |
| 2. Хронична муко-кутанна кандидоза | | 212050 |

Фагоцитна дисфункция

- | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|
| → 1. Хронична грануломатозна болест | | |
| - цитохром б алфа субединица | 16q24 | 233690 |
| - цитохром б бета субединица | Xp21 | 306400 |
| → 2. Синдром на Chediak – Higashi | 1q42 | 214500 |
| 3. Миелопероксидазен дефицит | 17q23.1 | 254600 |

Дефекти на комплементарната каскада

C1,2,3,4,5,6,7,8,9, фактор В дефицит

Дефект на комплементарни регулаторни протеини

Херeditарна ангиоедема

Тежък комбиниран имунен дефицит (SCID)

В и Т клетъчен дефицит - рекурентни инфекции (вирусни, гъбични, бактериални, протозойни) при напълно нарушен клетъчен и хуморален имунитет с намален брой лимфоцити и имуноглобулини.

Прогноза

Смърт в детска възраст (без костно - мозъчна трансплантация или генна терапия)

Генетика

Генетична хетерогенност: аденозин дезаминазен дефицит (AD) или дефект в цитокин γ рецептора (X-рецесивно)

Синдром на Wiskott- Aldrich

Т и В клетъчен дефицит Дефект на възможността на IgM да свърже бактериите:

- ↓ IgM , ↑ IgA , нормални IgE
- **тромбоцитопения**
- ненормални Т клетки
- рекурентни пиогенни инфекции с екзема
- висок риск от развитие на лимфом

Прогноза

Смърт до 15-16 годишна възраст от хеморагия (без костно

- мозъчна трансплантация).

Генетика

Х- свързано нарушение

Eczematous lesions in Wiskott-Aldrich syndrome



Eczema and petechiae in WAS

History: subdural hematoma for which trauma was denied; platelet count reduced; a missense mutation (Phe 128 Ser) detected in *WASP* gene.



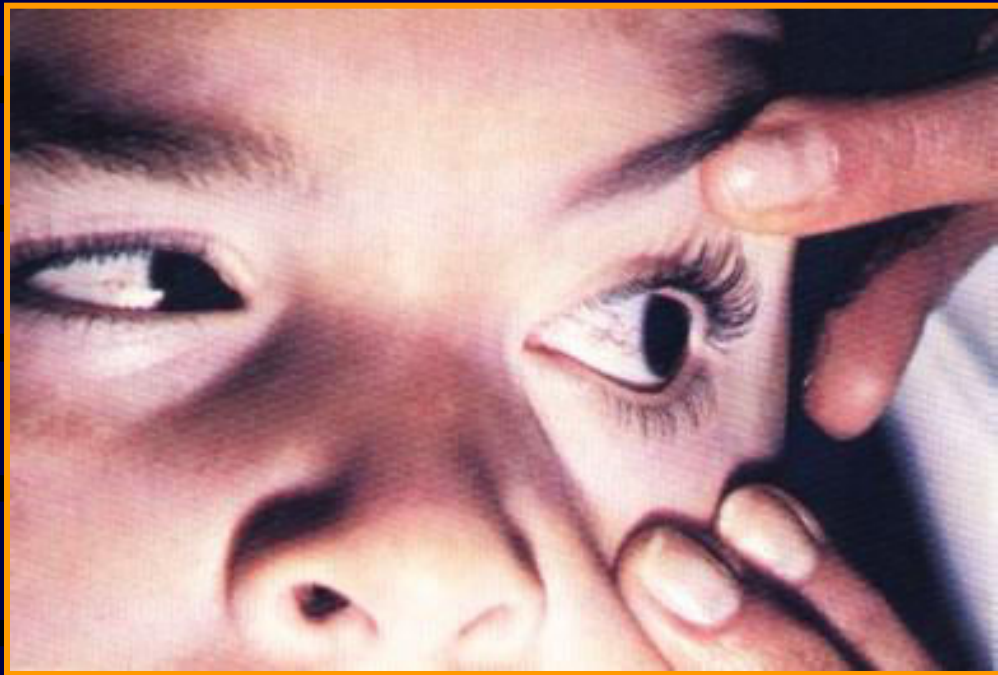
Атаксия телангиектазия (синдром на Louis-Bar)

Т и В клетъчен дефицит:

- хипопластичен тимус, ниски / липсващи IgA и IgG.
- атаксия
- телеангиектазии (дилатирани кръвоносни съдове по конюнктивата, ушите и лицето)
- ↑ риск от левкемии или лимфоми

Генетика

Автозо-рецесивно унаследяване: **ДНК репаративен дефект** с хромозомна нестабилност (чупливост на хромозомите).



Агамаглобулинемия тип Bruton

В - клетъчен дефицит

Липса на В лимфоцити

Бактериални инфекции на дихателната с-ма и кожата (след 6м възраст, когато майчините IgG намалеят)

Прогноза

Възможна смърт от дихателна недостатъчност;

Антибиотичното лечение

Интравенозни имуноглобулини

Генетика

Х- свързано. Дефект в тирозин - киназия ген с ниско производство на всички класове имуноглобулини.

Тимусна аплазия (Синдром на DiGeorgi)

Т клетъчен дефицит

- Тимус и паращитовидни жлези не се развиват
- силно намалени или липсващи Т лимфоцити
- Вирусни, гъбични и протозойни инфекции
- **Тетания** - ниски нива на Са и паратхормон
- Вродени аномалии (сърдечно-съдови, арактерен фациес, цепка на небцето)

Генетика

Спорадично, може АД.

Възможна микроделеция на 22q11 (микроделеционен синдром).



Хронична грануломатозна болест

Дефект във фагоцитозата (неутрофилите) поради липса на NADPH оксидазна активност / сходни ензими. Фагоцитите поглъщат микробите, но не могат да ги убият

- образуват се грануломи
- рекурентни опортюнистични инфекции от бактерии особено *St. aureus*, *Escherihia coli* , *Aspergillus*

Генетика

Цитохром b алфа субединица - Автозомно рецесивно

Цитохром b бета верига - X рецесивно

Синдром на Chediak - Higashi

Дефект във фагоцитозата - резултат от лизозомно натрупване на гигантски цитоплазматични гранули. Ненормални клетки “natural killers” и неутрофили.

- частичен **албинизъм**
- повтарящи се пиогенни инфекции от ***стафилококи и стрептококи***

Генетика

Автозомно рецесивно нарушение