20.ГЕНЕТИЦХНА ХЕТЕРОГЕННОСТ

**Генетична хетерогенност**

явление, при което **едно** състояние се дължи на **различни** алелни или неалелни (локусни) мутации

***I.*** ***Алелна хетерогенност (множествен алелизъм)***

**Повече от 2 алелни форми** **на един ген**, резултат от мутиране в 1 нормален ген в процеса на еволюцията. Обичайна характеристика на човешките гени. Различните алели в един и същи ген създават **вариабилна експресивност** на фенотипа.

# Алелна хетерогенност

***примери за нормални признаци***

**Кръвно-групови антигени (АВО; MN; Rh;)**

**Антигените на HLA системата**

**Серумни антигени** (γ-глобулини,хаптоглобни

**α1 Антрипсиновата система**

Значение за решаването на медицински проблеми като: кръвопреливане, трансплантация, имунологичен конфликт майка-плод, реакции на организма към инфекциозни фактори.

**Rh кръвна група**

Rh кръвна група - съдържа алел (D), който произвежда главен повърхностно-клетъчен антиген.

Гентип DD или Dd е Rh положителен. Лица, в чиито клетки отсъства антиген D, се наричат Rh отрицателни

**ABO кръвна група - 3 основни алели**

Алел А се експресира ко-доминантно и произвежда А повърхностно -клетъчен антиген върху еритроцитите (Лица които не го притежават спонтанно изработват антитела към антигена на този алел наречени анти-А)

Алел B се експресира ко-доминантно и произвежда В повърхностно -клетъчен антиген върху еритроцитите (Лица които не го притежават спонтанно изработват антитела към антигена на този алел наречени анти-В)

Алел O е рецесивен спрямо алели A и B. Той не произвежда повърхностно-клетъчен антиген.

***Алелна хетерогенност***

***примери за болестни фенотипи***

* Мускулна дистрофия **тип Дюшен (тип Бекер)**
* **Сърповидно-клетъчна анемия** и **β - Таласемия**

(все мутации в β-глобиновия ген, но различни)

* Мукополизахаридоза **тип Хърлер с мутация в** α**-L- идуронидаза (грубо лице, ригидни стави, умствен дефицит, мътни корнеи до 2гвъзраст)** или **тип Шайе друга мутация в** α**-L- идуронидаза (широка уста с пълни устни, нормална интелигентност, мътни корнеи)**

***Алелна хетерогенност - примери за патологични признаци и болести***

* **Муковисцидоза > 700 мутации в гена CFTR**
* **Фенилкетонурия > 70 мутации**
* **Г6ФД > 200 мутации**
* **Структурни вариант на Hb > 300 мутации в глобиновите гени**
* **β-Таласемия > 30 в β-глобиновия ген**
* **Дюшен-Бекер мускулна дистрофия**
* **Синдром на Марфан > 100 мутации в гена за fibrillin**
* **Хемофилия А, В**
* **Далтонизъм по 3 алела в 2-та локуса R и V**
* **Колагенози**

# Генотипна хетерогенност

***II. Локусна хетерогенност***

Мутации в **различни гени (локуси)** водят до еднакъв или сходен фенотип. Различни генотипи формират **генокопия.**

Ако същият фенотип се дължи на средови причини заболяването е **фенокопие** т.е. фенокопията имитират по симптоми генетично заболяване, но се дължат на негенетични (средови) фактори.

***Локусна хетерогенност***

На ниво **клиничен фенотип** често пъти заболяванията симулират **еднородност** (Колагенози, Мускулна дистрофия, Мукополи-захаридози, Липидози, Хемофилии и много други), но на патобиохимично или молекулно ниво става възможно етиологичното уточняване на **генокопия - различни заболявания** причинени от **различни мутации** дори с **различен тип унаследяване (AД, AР, XР)**

***Локусна хетерогенност***

***примери***

**Бъбречна поликистоза при възрастни – AД** прогресивна бъбречна недостатъчност с поликистоза на бъбреците, хипертония, понякога с мозъчни аневризми и сърдечни клапни дефекти.

Мутации в 2 локуса:

ген локализиран в **хромозома 16**

ген локализиран в **хромозома 4**

**Бъбречна поликистоза при деца - АР**

Мутация в 1 друг локус:

ген локализиран в **хромозома 6**

**Глухонемота - AР**

Има семейства, в които всички деца на родители с глухонемота (дължаща се на AР гени) са с напълно нормален слух и говор. Установени са повече от **16 различни гени**, които обуславят автозомно рецесивна глухота.

Такива деца са двойни хетерозиготни носители. Родителите са хомозиготи за мутантни рецесивни алели, но в **различни, неалелни гени (локуси).**

**Мукополизахаридози - пример едновеременно за алелна и локусна хетерогенност**

**Остеогенезис имперфекта - AД**

**Локусна хетерогенност** - увреден е тип І колаген, чиито субединици се кодират от два различни гена:

* + - един ген на хромозома 17 (за α1 вериги)
    - един ген на хромозома 7 (за α2 вериги)

**Алелна хетерогенност** – установени са > 100 различни мутации в тези 2 гена

**Варирабилна експресия -** различна тежест изява на клиничните белези Тип І (AД): леки костни фрактури, сини склери, малко костни аномалии, нормален ръст.Тип ІІ (AД): тежка форма, най-често летална, много тежки фрактури и костни аномалии, още вътреутробно.

**Плейотропен ефект** -изява в различни органи/ системи

# Фенотипна хетерогенност *Плейотропия*

**Множествена фенотипна проява на 1 ген (конкретен алел) чрез различни ефекти на различни фенотипни нива.**

***Причини:***

В основата на плейотропния ефект лежи един **първичен** дефектен генен продукт, чиято химична природа има многообразни прояви в различни тъкани, органи и системи - т.е. **не се касае за независими ефекти на гена.** Почти всички моногенни **синдроми** (симптомо-комплекси с единна патогенеза)са резултат на плейотропен ефект на патологичен ген. Т.е.обичайно свойство на човешките гени.

***Плейотропия***

***клинично значение***

**1**. Не е задължително да са налице всички белези на синдрома в даден болен - може да има **само един от всички белези**, което затруднява поставянето на клинична диагноза.

**2.** Характерна е **пръснатата симптоматика** в родствениците: различни родственици могат да носят различни белези на синдрома. Можем да поставим диагнозата по един симптом у пробанда, а останалите да открием у родствениците.

**3.** Не можем да **прогнозираме тежестта** на клиничната изява в потомството (колко симптоми и с каква тежест ще се уледят. Прогнозен е само рискът за повторение на заболяването според типа на унаследяване.

***Плейотропия***

***примери***

**Osteogenesis imperfecta** (АД) - кости (фрактури), зъби (хипоплазия на дентин), склери (сини), кожа (тънка, прозрачна), слухови затруднения

**Муковисцидоза** (AР) - потни жлези, бял дроб, панкреас

**Синдром на Ваарденбург** (AД) - бял кичур, хетерохромия на ирис, отосклери

**Синдром на Marfan**  (АД) характеризира се с дефекти в 3 основни системи

**Синдром на Marfan**

**пример за плейотропия**

**Честота** - 1 на 10 000

**Ген** - картиран на 15q21.1

**Алелна хетерогенност** - n х 100 мутации

**de novo мутации** - в 25%

**Генен продукт** - fibrillin (белтък на съединителната тъкан) се намира в аортата, периостиума на костите, лигаментите на лещата

*За fibrillin има втори ген в хромозома 5 (“вродена контрактурна арахнодактилия” със скелетни, но без сърдечни и очни промени*

**Костна система**: дълги, тънки крайници, паякообразни пръсти, сколиоза, остеопороза, хипермобилни стави **Сърдечно-съдова система**: дилатация на асцендентната аорта, пролапс на клапите и др.

**Очи**: миопия, луксация (ектопия) на лещата и др.

# Фенотипна хетерогенност

# *Варираща експресивност*

**Количествени различия** **в степента на фенотипната изява (фенотипна хетерогенност). Не свойство на гена, а на фенотипа, който освен от гена, лежащ в основата му, зависи от останалите гени, средата и техните взаимоотношения.**

**Причини**

* **Алелна хетерогенност -** различни видове мутации в 1 ген
* **Модифициращи гени -** взаимодействие с други гени “genetic backgrounds”. Ген в 19 хромозома модифицира изявата на мекониум илеус при индивиди с муковисцидоза с ген в 7 хромозома.
* **Въздействие на средата -** липсата на определен средови фактор **⇓** генната експресия до пълно отсъствие; случаен средови фактор предизвиква значително **⇑** експр. тежест.
* ***Варираща експресивност***
* ***примери***
* Всички AD заболявания могат силно да варират в тяхната експресия в различните индивиди.
* **Остеогенезис имперфекта** **-** членове на 1 семейство, 1 мутация, а различна тежест (различни ген - модификатори) и фактори на средата (счупвания)
* **Синдром на Marfan** Специфични мутации във фибрилиновия ген могат да причиняват фамилна арахно-дактилия (без други симптоми на болестта), а други мутации могат да причиняват само ектопия на лещата.
* **Синдром на Waardenburg** аномалии в пигментацията (бял кичур, хетерохромия / хипохромия на ирисите), двустранна невросензорна глухота, лицев дисморфизъм (хипертелоризъм, широка основа на носа, малки носни отвори). Някои болни индивиди нямат пигментни промени, някои могат да имат нормален слух или глухотата да е едностранна, а някои могат да имат само лицевия дисморфизъм.
* ***Вариращата експресивност***
* ***клинично значение***

**1.** По отношение **риска за повторение** в семейството **(сегрегент - мутант)** сериозни проблеми в генетичното консултиране. Характерна е “минималната” симптоматика, която може да не се забележи в родствениците на пробанда. Налагат се параклинични, биохимични, молекулни методи на изследване.

**2.** По отношение **прогноза за тежестта** на заболяването в потомството. Не е възможно тя да бъде прогонозирана. Например, може родителят да има минимална симптоматика, а детето, което унаследява гена да има тежка клинична изява и обратното.

# Фенотипна хетерогенност

# *непълна пенетрантност*

**Пенетрантността е “всичко или нищо” феномен: някой или има или няма болестния фенотип.** Индивиди с **болест - причиняващ генотип** не развиват болестен фенотип.

Липсата на манифестация води до отсъствие на пенетрантност - “прескачане на поколение”.

**Възраст - зависимата непълна пенетрант-ност** е забавяне във възрастта на начало на болестта.

***Непълна пенетрантност***

***клинично значение***

**1.** Затруднява **определянето на типа унаследяване** при генетичното консултиране поради “прескачане на поколения”. Важно изключение от правилото, че здрави лица не предават AД заболяване

**2.** Корекция при изчисляването на **морбидния риск** в генетичната консултация

**Морбидният риск = Теоретичния риск х П**

Напр. при 80% пенетрантност **МР = 0,5 х 0,8 = 0,4**

***Непълна и възраст-зависима пенетрантност примери***

* **Ретинобластом**
* **Полидактилия**
* **Хемохроматоза - АР!**
* **Бъбречна поликистоза при възрастни**
* **Болест на Huntington**
* **Фамилна болест на Alzheimer**
* **Фамилна аденоматозна полипоза**
* **Фамилен рак на гърдата**
* **Фамилна хиперхолестеролемия**
* **Синдром на Marfan**
* **Миотонична дистрофия**
* **Неврофиброматоза I и II тип**
* **Пигментен ретинит**

***Причиним:***

**Геномен импринтинг** – изява в зависимост от пола на родствениците

**Х-хромозомна инактивация** - загуба на хетерозиготност при жени

**Експанзия** на нестабилни тринуклеотидни повтори – премутация, пълна мутация

**Взаимодействие с** **ген-модификатори** или продукти на генно действие

- модифициращи гени:β-th, Г6ФД , HbS

- хипер-, хипо-статични гени

**Перистатични (средови) фактори** (хомеостаза, хормони)

**Значение на изясняването на генетичната и фенотипна хетерогенност**

* **Точна клинична и генетична диаг-ноза в МГК**
* **Разгадаване на нетрадиционното унаследяване.**
* **Предсказване на клиничния изход**
* **Адекватна пренатална диагностика**
* **Пътища за лечение**