Етиология на хромозомните болести. Видове хромозомни мутации и механизъм на получаване. Унипарентална дизомия.

**Хромозомни болести - сложни вродени симптомокомплекси, които се дължат на хромозомни нарушения в кариотипа**

II – Хромозомни муатции

→ анеуплоидия – засягане на една хормозомна двойка. Тя бива монозомия (Синдром на Търнер 45 Х0) или тризомия. Полизомията е по-честа при половите заболявания (47ХХХ, 48ХХХХ). При мъжете има дури пентазомия (49ХХХXY – Синдром на S.Fraccarro) 1 : 100 000 момчета. По-рядко имаме двойна анеуплоидия, като най-често се засягат половите хромозоми. Те са най-чести при карциногенезата. Механизмът е non – dijunction, и ендоредупликация.

→ мозайцизъм – две или повече клетъчни линии се срещат в един индивид като съчетание (46ХХ/45Х0) най-често се засягат всички тъкани на индивида. Понякога се срещат повече от две клетъчни линии на мозайцизъм.

→ гонаден мозайцизъм – само на гонадната тъкан.

Мозайцизъм възниква след оплождането на тризомична зигота или неправилно разделяне на оплодена нормална зигота. В първият случай може да има еднородителска дизомия – два еднакви родителски хромозоми попадат в плода.

→ полиплоидия – при човек 1-3% от зародишите. Те загиват още на ранен етап от ембрионалното развитие. Най-чести при човек са триплоидните организми при оплождане на яйцеклетка от два спрематозоида или яйцеклетка която не е преминала през редукционното делене, а се опложда. При тетраплоидия зиготата не се разделя на два бластомера. Всички случаи на полиплоидия и мозайцизъм и 95% от анеуполидията са нововъзникнали.

Структурни мутации

→ разкъсвания – вътре и междухромозомно;

→ балансирани хромозомни размествания – генетичния материал е само разменен по позиция;

→ небалансирани нарушения – загуба или включване на допълнителен генетичен материял.

При тях може да има нормален фенотип, но голям риск за потомството.

Стрктурни преустройства

→ делеция;

→ дупликация;

→ рехромозоми;

→ изохромозоми – по отношение на Х хромозомата;

→ инверсия – промяна в позиция на гените по дължината на хромозомата;

→ дицентрични хромозоми;

→ преицентрична инверсия – когато един фрагмент от едното рамо прескочи центромера и се локализира в другото рамо.

Междухромозомни преустройства

→ транслокации – най-малко между две хромозоми;

- ring хромозома – формира се при дефишънс в терминалната част на една хромозома.

Видове транслокации

- Робертсонов тип (центрически сливания) – най-често между D и G хромозомата – акроцентрични хромозоми. Сливането на центромерите при което се получва метацентрична хромозома. Рядко се запазват и двата центромера като само един функционира – дицентрични хромозоми. Транслокация на 21 върху 14 хромозома – Синдром на Даун. Това лице има 45 хромозоми като едната хромозома е абнормална → мутацията е балансирана. Но в потомството 1/6 са носители на балансирана мутация, 2/6 – 3/6 са с небалансирана аберация.

- реципрочни – взаимна обмяна на терминални сегменти, което обаче не води до промяна във фенотипа, но носи висок риск за следващото поколение.

- нереципрочни (инсерции) – много редки. Това е вмъкване на вътрешен сегмент от една хромозма в друга.

Между 7-8% от всички бремености са с патология в кариотипа, бройни и структурни. 50% от структурните аберации са нововъзникнали. При живородените само 25% от структурните мутации са нововъзникнали. При човек мутациите са спонтанни и индуцирани. По-важни са първите защото са по-чести. При тях причината е неизвестна. При индуцираните причината са професионални и други вредности. Те имат значение за изучаване на мутационния процес, особено на мутациите при фенотипното им проявление. При човек има соматични и герминативни мутации. Първите имат отношение към карциногенезата и не са наследствени. Вторите могат да не се предадат, ако са възникнали след герминативна възраст.

За да се определи честотата на мутациите е необходимо индивида да се идентифицира като генокопие или фенокопие; трябва да можем да различим унаследени от ново възникнали мутации; трябва да имаме достатъчен размер на популацията. Методите за изследване са различни и са в пряка връзка с нивото на мутациите (пр. при ДНК → молекулярен анализ). При човек честотата на мутациите е от 1.10-5 до 5.10-5 . Счита се че всеки човек получава от родителите си поне по една нововъзникнала мутация, т. е. въпреки че отделната мутация е рядко явление, то за отделния човек тя е обичайно явление.

**Е т и о л о г и я**

**Анеуплоидия (тризомия и монозомия)**

**Non-disjunction - неразделяне на хромозоми или хроматиди по време на клетъчно делене (митоза или мейоза); често срещано явление, главно в овогенеза, по - рядко в сперматогенеза**

**Загуба на хромозома (анафаза); напр. монозомия Х вследствие загуба на Y хромозомата по време на мейоза в мъже**

**Триплоидия**

**Цялостно неразделяне на хромозомния набор по време на мейоза т.е диплоидна герминативна клетка оплодена от хаплоиден сперматозоид или хаплоидна яйцеклетка оплодена от два сперматозоида**

**Тетраплоидия**

**Неуспешно първо разделяне на дъщерните клетки по време на мейоза**

Има ли генетични или средови фактори, които увеличават шанса за неразделяне?

1) Възраст на майката

Акумулиращ ефект (неуточнена природа на факторите повлияващи хромозомната сепарация) от дългото пребиваване на първичните овоцити във фаза диктиотен уврежда формирането на делителното вретено: тризомия 21 t(A.21); тризомия 13; тризомия 18; по-малко XXY (Клайнфелтер), унипарентална дизсомия

2) Генетична етиология

Няма установена генетична причина за първично неразделяне при човека – специфични гени за неправилно делене. Има генетична причина – индивид с тризомия (21) за втроично разделяне през мейоза.

3) Средови агенти – няма

4) Социална класа или раса – няма

Структурни аномалии – етиология

→ спонтанно или индуцирано счупване или фузия на хромозомни сегменти по нов начин създаващо стабилни хромозомни промени или нестабилни хромозни промени водещи до клетъчна смърт.

→ фражилни места в хромозомата (над 100) – големи тринуклеоидни повтрои локализирани във фолат чувствителните фражилни метса.

→ хромозомна чупливост (случайна) – индуцират се от грешна ДНК или синтеза, средови фактори като радиация, химични вещества. В нормалния индивид – с ниска честота, в АР системи предиспозиращи към неоплазия с висока честота. Понякога водят до делеция, транслокация.

Патогенеза

Комплекс от множество вродени аномалии, нарушено е съгласуваното действие между гените, които образуват хромозомата. Отделните симптоми не са в причинно следствени отношения а са координирани във фиксиран синдром.

Фактори на патигенезата

→ индивидуалност на хромозомата (генетичен пълнеж, степен на онтогенетично действие, дължина). С най-голям пълнеж са 18 и 19 хромозома.

→ вид на хромозомна аберация;

→ размер на ангажирания в хромозомната аберация сегмент;

→ форма на хромозомната болест пълна или мозаъчна;

→ генотип на организма – промяна надозата на гена за вариращия фенотип;

→ условия на средата – поведение, физическо развитие, нервноспихическо развитие.

→ колкото по-тежка е аномалията в сегментния кариотип, толкова по-голяма е вероятноста за спонатнен аборт.

Клиничен фенотип на хромозомните болести

→ ефект във вътреутробното развитие особено в първият триместър;

→ едновремено засягане на няколко системи и органи;

→ множество общи ( припокриващи се признаци на развитие (лицево чрепен дисморфизъм, НПР);

→ специфично съчестание (комплексна оценка) на клиничните белези – големина и локализация

→ синдроми и подсиндроми на хромозомната болест;

→ “антисиндром” (контратип) на хромозомните болести – дупликацииите са контратип на делециите по същата хромозома. Във втория триместър хромозомната аномалия спада.

Хромозомни аномалии в ранни спонтанни аборти

40% нормални

60% ненормални: → тризомии –30%

→ 45,Х – 10%

→ триплоидия\* - 10%

→ тетраплоидия – 5%

→ други – 5%

-\* протичат с частична molla hydatidosa с малък ембрион, нисък риск за малигнизация, (пълната форма има всок риск за малигнизация, няма ембрион, тотална унипарентална дизсомиа – само бащини хромозоми).

Обща характеристика на фенотипа при хромозомни болести у новородени:

1) множествени аномалии;

2) отклонение във физическото развитие;

3) отклонение в НПР;

4) отклонение в репродукцията.

Сравнителна характеристика на автозомни и гонозомни хромозомни болести

**Автозомни:**

- по-редки;

- по-тежки;

- множествени аномалии;

- намаление в умственото и физическото раавитие;

- фенотипна вариабилност в рамките на синдрома

**Гонозомни:**

- по-чести;

- по-леки, съвместими с живота;

- могат да се открият случайно при амниоцентеза или изледване на фертилитета;

- нарушения в растежа, полово равитие и съзряване

Монозомия 21

Монозомия 14 летални

Тризомия 14

Класификации на хромозомните болести:

Гонозомни Автозомни

Бройни Структурни

Унаследени Вродени (de novo възникнали)

Системни Мозаични

(всички клетки (два или повече

имаат аберантен клетъчни клонове в

кариотип) един организъм)

Унипарентална дизомия – касае се за отсъствие на хромозомно представителство от единия родител, поради грешка в мейоза I или II. Получава се при грешка във мейоза II, когато тризомичния комплексус се спаси чрез загуба на една хромозома. Остава унипарентална изодизомия. Хетеродзсомия се получава при грешка в мейоза I.

Унипаренталната дизомия води до:

→ инпринтинг на гени или хромозомни области (ненормално ниво на генен продукт);

→ хомозиготност за мутантни алели

Клинична изява:

→ миркоделеционни синдроми с “функционална нулизомия” не зависимо от структурната дизомия;

→ синдром на Russel, FUGR. 7, 15, 14 са по-чести за унипарентна дизомия.