**11.Типове на моногенно унаследяване-Polikistoza Hyntingtyn nevrofibromatoza**

* **Автозомно доминантно** **(локусът на гена е върху автозомна хромозома като само един мутантен алел е достатъчен за експресия на фенотипа)**

Класически критерии за автозомно доминантно унаследяване

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

**Характеристика на доминантните мутантни гени**

* **1Вариабилна експресивност**
* **2Късно начало**
* **3Нови мутации**
* **4Непълна пенетрантност**

2**КЪСНО НАЧАЛО**

**Болест на Huntington**

* **Честота – 1/15 000**
* **Болестта на Huntington се характеризира с бавна и прогресивна загуба на неврони в ЦНС**
* **Начални симптоми – деменция, загуба на сръчност, личностни промени.**
* **Неволеви движения и загуба на моторен контрол.**
* **В рамките на 10-20 години болният загубва умствен и физически контрол.**
* **Лечение - симптоматично.**
* Началото на клиничната картина е между 35-45 години като варира от юношеските до 60-те години
* Близо 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
* Унаследяване – автозомно доминантно
* Хромозомен локус – 4р16.3
* Тринуклеотидно повторение – CAG в 5’ региона на гена
* Брой повторения

норма ≤ 26

нестабилна мутация 27-35

непълна пенетрантност 36-39

пълна пенетрантност ≥ 40

* Протеин – Huntingtin

2. **КЪСНО НАЧАЛО**

**Адулторна бъбречна поликистоза**

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

PKD1 16p13.3 (85%)

PKD2 4q21-22 (15%)

PKD3 не е картиран

* Протеин – Polycystin 1

Polycystin 2

* Начало на клиничните оплаквания – 30-40г.
* Билатерална прогресивна кистична дилатация на реналните тубули
* Мултисистемно заболяване с поява на чернодробни кисти, мозъчни аневризми, сърдечни клапни аномалии
* 6-10% от пациентите на хемодиализно лечение

3. **Нови мутации**

***Achondroplasia***

* 1/10,000 живородени
* 85%-нова мутация

**Фамилна хиперхолестеролемия**

* Унаследяване – автозомно доминантно
* Честота на хетерозиготите – 1/500
* Хромозомна локализация – 19р13.1-13.2
* Протеин – LDLR
* Мутации – missense/nonsense субституции или делеции и инсерции в резултат на неравен кросинговър

Клинични белези (хетерозиготи)

* Chol ≥7.5 mmol/l или LDL chol ≥ 4.9 mmol/l
* Ксантоми (холестеролови отлагания по кожата и сухожилията)
* Миокарден инфаркт до 60г.(75% от мъжете и 45% от жените

НЕВРОФИБРОМАТОЗА тип 1.(болест на Реклингхаузен)

Честота1:5 000 до 1:3 000 новородени

Етиология

а)герминативни и соматични мутации в специфични НФ гени-NF1 (17q12)NF2(22q12)

b)Мутации в др гени-NGF(nerwen rastejen factor) EGF(epidermalen rastejen factor)

в)Мутации в тумор супресорни те НФ гени водят до поява на стоп кодон,промяна в рамката на четене или в сплайсинга.Мутации(точкови и делеция)са намерени в почти всички екзони на гените.

Патогенеза

А)Нарушена структура на продукта на NF1 гена –неврофибромина

Б)активиране на RAS и повишаване продукцията на p21 RAS ОНКОПРОТЕИНА,което води до предиспозиция към малигнени заболявания.

В)NF2 протеинът мерлин е хомолойен на молекулата на цитоскелета

Г)генерализирано заболяване на кл. На невралния гребен,които мигрират в ранния ембрионален стадий и се диференцират в различни кл типове-водещи до нарушения в меланиновия синтез и секреция.

Д)Мутациите в спец. Гени се унаследяват автозомно доминантно с почти пълна пенетратност.

Кл.КАРТИНА

Неврофиброматоза 1 се проявява веднага след раждането а тип 2 след 20-30 годишна възраст.Фиброматоза тип 1—петна café au lait(5-6 golemi s nepravilna forma),хиперпигментация в аксилите,неврофиброми по дълйината на периферните нерви,нали4ие Lish v ириса,Оптични глиоми с тенденция към прорастжане-екзофталм и смущения в зрението,костни лезии,тумори на ЦНС,МИКроцефалия,умерено снийение на интелекта,артериална хипертония от бъбречен произход.

Ген.диагноза-Родословен анализ ,Пренатална и Постнатална ДНК диагностика за установяване на мутации.