# 17. Мултифакторни нарушения при възрастните генетична хетерогенност

# Групата на често срещаните болести в зряла възраст ни дава отличен пример за значението на генетичната хетерогенност.Важно е да се запомни, че генетичната хетерогенност се отнася за всички категории мултифакторни признаци и болести както за генетичните заболявания въобще.

# Мултифакторни заболявания при възрастните

# Мултифактирните заболявания са фамилни, но не следват определен тип на моногенно унаследяване.

# Мултифакторно унаследяване е диагноза на изключването на друга причина за състоянието (цепната устна/небце).

# Мултифакторните вродени аномалии са обикновено единични:няма множественост на вродените дефекти.

# Промяната на факторите на средата с цел предпазване от заболяване е най-ефективна сред индивидите, при които е установена генетична предразположеност.

# Сърдечни заболявания

# Най-честата подлежаща причина е коронаро-артериалната болест, която се причинява от атеросклероза (стесняване на коронарните артерии вследствие образуване на липидно натоварени лезии). Стеснението забавя кръвния поток към сърцето и може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчен инсулт.

# Рискови фактори

# пълнота

# хипертония

# повишени холестеролови нива

# позитивна фамилна история особено в семейства с

# голям брой засегнати родственици от 1ва степен

# засегнатите лица са от женски пол

# ранно начало (< 55г.)

# тютюнопушене

# *Мутациите в LDL рецептора мутациите се групират в 5 класа според техният ефект върху активността на рецептора*

# Промяната в стила на живот (физическа активност, начин на хранене, отказ от тютюнопушене, лечение на повишените холестеролови нива) може значително да повлияе риска от ССЗ.

# Мултифакторни заболявания при възрастните Хипертония

# *Системната хипертония (25% от населението на разивитите страни) е ключов рисков фактор за ССЗ, инсулт или бъбречна болест*

# *Кръвното налягане, особено систоличното има тенденция за увеличаване с възрастта така, че горните нормални стойности са възраст – зависими*

# Наследствеността по отношение стойностите на систолното и диастолното налягане варира от 20% до 40%. Ако единият родител е хипертоник , рискът за поколението е 30%, ако и двамата родители са хипертоници, рискът за поколението е 40%.

# Сканирането на генома очертава региони, които могат да съдържат гени за предразположение към есенциална хипертония

# Други рискови фактори

# включват:

# повишен прием на сол

# ↓ физическа активност

# психосоциален стрес

# затлъстяване

# Мултифакторни заболявания при възрастните Мозъчен инсулт

# Емпиричният риск е два-три пъти по-висок при засягане на на родственик от 1ва степен.

# Фамилността при инсулти се асоциира с:

# Моногенни заболявания: сърповидниклетъчна анемия, MELAS (митохондриална болест), CADASIL (церебрална автозомно доминантна артериопатия със субкортикални повтарящи се инфаркти и левкоенцефалопатия с деменция)

# Наследствени нарушения на коагулацията. Мутация в фактор V Leiden в хетерозиготи води до 7 пъти, а в хомозиготи - 100 пъти повишен риск за венозна тромбоза. Наследствени дефицити в коагулационните инхибитори протеин С и протеин S са рисков фактор за инсулт особено в деца.

# Други фактори (хипертония, затлъстяване, атеросклероз диабет, тютюнопушене)

# Захарен диабет

# Тип 1 (IDDM) и тип 2 (NIDDM) дибет са фамилни заболявания, като фамилността е по-силна при тип 2.

# Тип 1 е с ранно начало, асоцииран е с HLA-DR системата и е автоимунно заболяване.Обикновено се манифестира преди 40 години. Емпиричният риск за поколението на диабетични майки е 1-3% а на диабетични бащи е 4-6%.Има ясно обвързване с HLA-DQ57 локус - при отстъствие на аспартинова к-на в позиция 57 се създава склонност към развитие на този тип диабет.

# Тип 2 не е свързан с автоимунно нарушение и се среща по-често при индивиди със затлъстяване. обхваща над 90% от всички случаи на диабет. Пациентите най-често пълни хора, страдат от инсулинова резистентност. Емпиричният риск за 1ва степен родственици е 10-15%. Двата най-рискови фактора за този тип са позитивна фамилна история и пълнота. Някои гени асоциирани с диабет 2ри тип са

# - calpain 10 (цистеин протеаза)

# - пероксизом-пролифераия активиран рецептор γ (PPARγ

# Повечето случаи на MODY-диабет (1-5% от всички случаи) с начало преди 25 години се дължат на автозомно-доминантни мутации в някои от шестте специфични гена.

# Неврологични заболявания

# Болеста на Alzheimer засяга 10% от популацията (лица >65г) и 40% (лица >85г). Дефинитивна диагноза се поставя само при мозъчна аутопсия. Емпиричният риск е двойно по-висок при засегнат роднина от 1ва степен.

# Около 10% от случаите на болестта се дължат на автозомни доминантни гени, което паказва генетична хетерогенност.

# 

# 3 гени - по-рядка форма, начало <65 години и засягат амилоид-прекурсорния протеин(21q,14q, 1q)

# 1 ген - по-честата, късна форма на болестта и кодира аполипопротеин Е (19q).Особено податливи към заболяване са хомо- и по-рядко хетеро-зиготни носители на алела ε4 .

# Други гени (хр. 10 и 12) взаимодействащи с аполипопротеин Е също показват предиспозиращ ефект за болестта.

# Големи психози

# Фaмилност е установена при шизофренията (разстройство на мисленето, което продължава повече от 6 месеца; 0.5% от популацията).Емпиричният риск за шизофрения е 8-10% за 1ва степен кръвен роднина, 2-3% за 2ра степен и 1,6% за 3та степен.

# Биполярни афективни разстройства (0.4-1.2% от популацията). Емпиричният риск за 1ва степен родственик е 5-10%.

# В семействата са проучвани гени, кодиращи синтезата на невротрансмитери, рецептори и невротрансмитер-свързани ензими.

# Пълнота

# Най-малко половината от популационната вариация на пълнотата се причинява от гени включени в контрола на апетита и податливостта към пълнота

# Лептин и неговите рецептори. Лептинът е хормон секретиран от адипоцитите (мастните клетки) и се свързва с рецептори в хипоталамуса, центърът на телесния контрол за апетит). Мутации със загуба на функция в лептиновия ген или лептин-рецепторния ген водят до неконтролиран апетит.

# Други компоненти на апетитния контрол са:

# невропептид У

# меланоцит-стимулиращ хормон

# рецептора на този хормон (меланокортин 4 рецептор)

# Алкохолизъм

# Близначните и адоптивни проучвания показват, че алкохолизмът се среща по-често в определени фамилии с вероятна генетична предразположеност към това състояние.

# Фамилността е особено силно изразена по отношение тип II алкохолизъм (форма с ранно начало, предимно засягаща мъжкия пол).

# Карциноми

# Повечето често срещани туморни заболявания имат генетична компонента. Рискът за повторение е по-висок ако:

# Има голям брой засегнати родственици и заболяването е с ранно начало.

# Идентифици са специфични гени, отговорни за появата на наследствен карцином на дебелото черво, карцином на гърдата и простатен карцином в някои фамилии