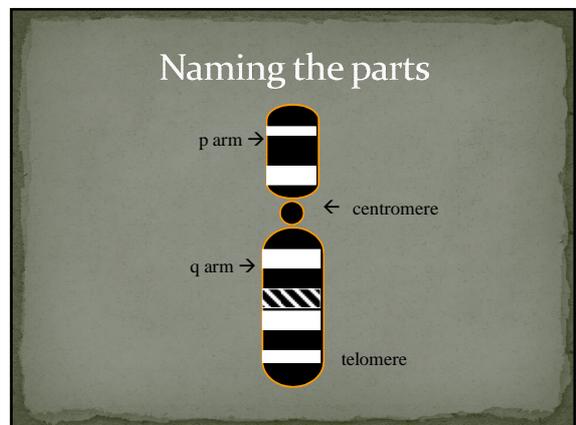
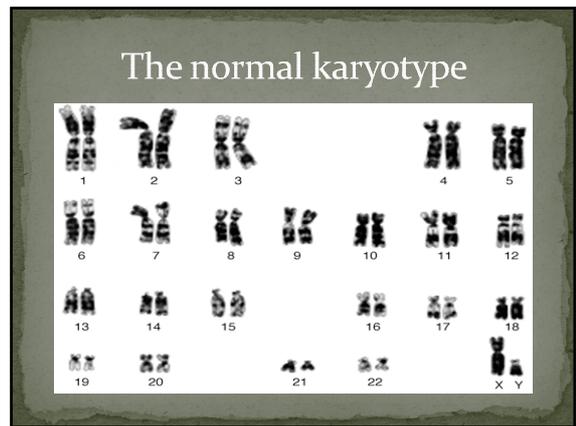

Genetics



Numerical abnormalities

* **Эуплоидия:**
Категория хромосомных изменений, которые включают увеличение или потерю полного комплекта хромосом

- Триплоидия – добавочный полный комплект хромосом. Причина, обычно полиспермия (оплодотворение одной яйцеклетки более чем одним сперматозоидом). Такие эмбрионы обычно не выживают (спонтанный аборт).
- Тетраплоидия – обычно, результат «ошибки» во время первого зиготного деления. Летально для эмбриона. При наличии пораженных клеток, могут быть и нормальные клетки. Поэтому, иногда, у нормальных индивидов могут встречаться тетраплоидные клетки.

Numerical abnormalities

* **Аноплоидия** – категория хромосомных изменений, которая не включает целые комплекты хромосом. Обычно, следствие «поломки» одной хромосомы при ее делении.

* **Моносомия** – Аутосомная моносомия, обычно летальна в раннем эмбриогенезе, поэтому очень редко обнаруживается на гистологии.

- Синдром ДАУНА – трисомия 21 пары хромосом. Процент встречаемости повышается с возрастом матери.

Numerical Abnormalities

дефект	встречаемость
триплоидия	10%
тетраплоидия	5%
трисомия	30%
синдром Тернера	10%
другие	5%
Итого:	60%

Down syndrome

Возраст матери	Д-э CVS	При рождении
20	1 : 750	1 : 1500
30	1 : 450	1 : 900
35	1 : 240	1 : 400
40	1 : 110	1 : 100
45	1 : 13	1 : 30

Numerical abnormalities

- Аноплоидия:
Синдром Дауна, трисомия 21
Трисомия 13, Синдром Патау
Трисомия 13, Синдром Эдвардса

Numerical abnormality

Аноплоидия половой пары хромосом
Из-за того, что X хромосома не активна, а на Y хромосоме малое количество генов, аноплоидия половых хромосом не та часта, как аноплоидия аутосом.
Синдром ТЕРНЕРА, 45 X
Встречаемость около 1:500 новорожденных женского пола, но это лишь верхушка айсберга, т.к. 99% синдрома Тернера – спонтанные выкидыши на ранних стадиях.
Индивидумы низкого роста, обычно бесплодны.
Широкая грудь, широко расставленные соски, перепончатая шея. IQ и продолжительность жизни не нарушены.

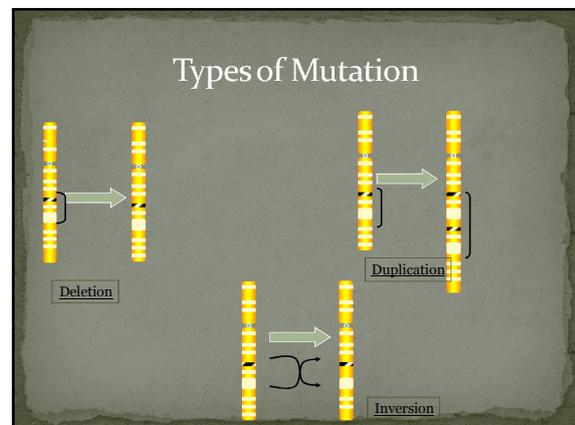
Numerical abnormality

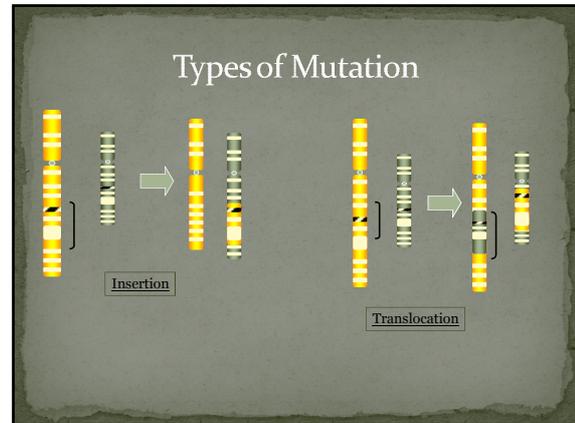
Синдром Кляинфельтера, 47 ХХУ:
Встречаемость 1:1000 новорожденных мужского пола. Маленькие яички, неспособность производства нормальных уровней тестостерона, что приводит к росту груди (геникомастия) в 40% случаев, недоразвитие вторичных половых признаков, отсутствие сперматогенеза. Мальчики выше и худее чем обычные дети, может быть небольшое снижение IQ. Большинство мужчин Кляинфельтеров имеют нормальную продолжительность жизни.
Очень редкие формы Кляинфельтера 48 ХХХУ или даже 49 ХХХХУ кариотип. Эти индивиды обычно с сильной задержкой в развитии.

Numerical abnormalities

47,ХУУ males:
Встречаемость 1:1000 новорожденных мужского пола, возможно отсутствие симптоматики. Мужчины худые, но нормальных пропорций. Снижение IQ на 10-15 единиц

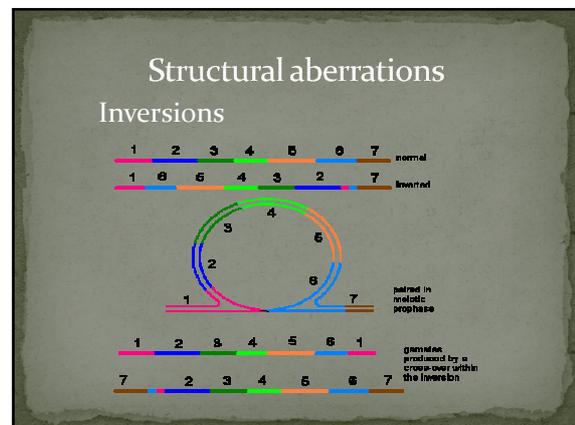
ХХХ females:
Около 1:1000 женщины имеют дополнительную Х хромосому. Это не приносит особого вреда. Индивидуумы фертильны и не передают в поколении добавочную хромосому. Уровень IQ сравним с мужчинами Кляинфельтерами.





Structural aberrations

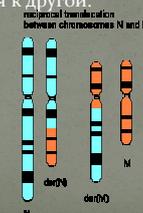
Инверсия :
Часть хромосомы, которая выходит из своего участка, поворачивается (разворачивается) и возвращается на прежнее место.
Если центромер включен в процесс – перикаентральная инверсия.
Если центромер не включен в процесс – парацентральная инверсия.



Structural aberrations

Транслокации:
При сбалансированных транслокациях, нет добавления или утраты хромосомального материала. Может быть множество комбинаций утери части одной хромосомы и примыкания к другой.

reciprocal translocation between chromosomes N and M



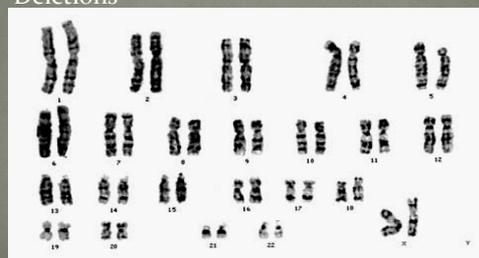
der(N) der(M)

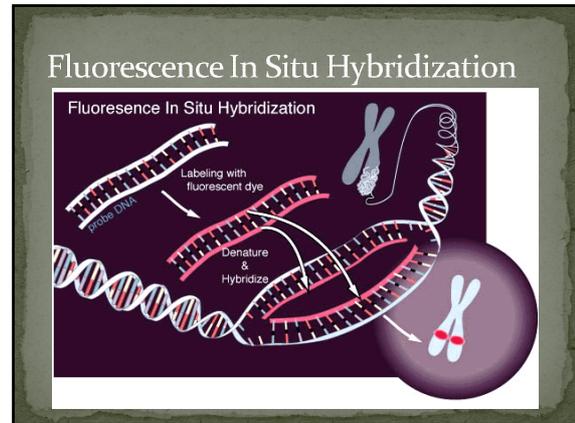
Unbalanced rearrangements

Дилуции:
-дилуция может быть на любом участке хромосомы (интерстициальный, краевой), и может включать единственный ген (незначительные изменения) или множество генов, вызывая значительные изменения фенотипа.
Пример интерстициальной дилуции – Синдром Вильямса.
Пример дилуции краевого участка короткого плеча – Синдром Кри Ди Чата.

Unbalanced rearrangements

Deletions





FISH utilization

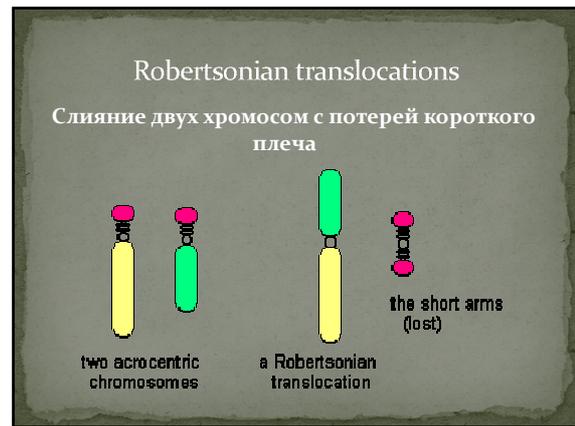
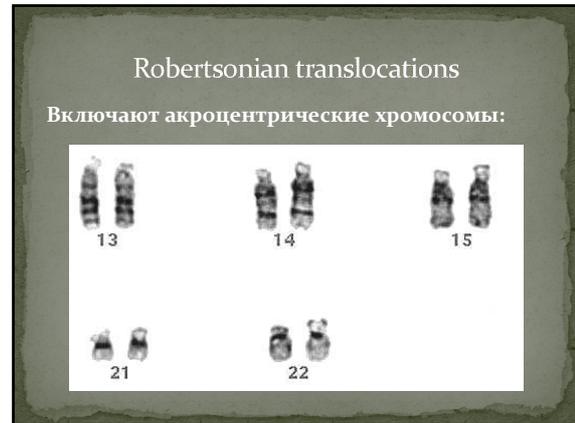
Диагностирует **количественные** хромосомальные «поломки»:
X, Y, 13, 15, 18, 21, 22
Диагностирует синдромы, связанные с **микродилуциями**

Three photographs of children with Down syndrome, illustrating the clinical presentation of the condition.

Unbalanced rearrangements

Синдром Вильямса:
Дилуция участка 7q, участок дилуции включает ген эластина, отвечающего за эластичность сосудистых стенок. Вырабатывается в период эмбриогенеза и детском возрасте.

A photograph of a child with Williams syndrome, showing characteristic facial features and a friendly expression.



Other unbalanced abnormalities

Изохромосомы: Неправильное «расщепление» хромосом в митотическом или мейотическом делениях, так что оба длинных плеча остаются скрепленными и сдвинуты к одному полюсу клетки, а оба коротких плеча – к другому полюсу.

Прогноз в большинстве случаев не благоприятный.

Other unbalanced abnormalities

Круглые хромосомы:

Мутация при которой два теломера соединяются конечными участками, образуя кольцо. Это может «выключать» гены находящиеся на этих участках.

Это редко встречающиеся аномалии.

Types of genetic diseases

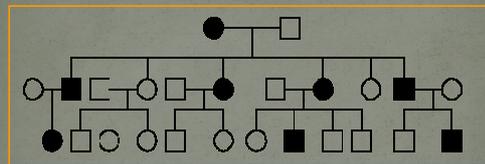
Chromosomes

Single gene

Multiple genes

Mitochondrial

Autosomal dominant inheritance



Все пораженные индивидуумы будут иметь пораженных родителей

Оба пола поражены в равной степени

Около 50% потомства от пораженных родителей будут поражены

Autosomal Recessive Inheritance

a)

Обычно нет семейного анамнеза
Наиболее часто находят поражение второго ребенка исходя из анамнеза предыдущего ребенка

Autosomal recessive

b)

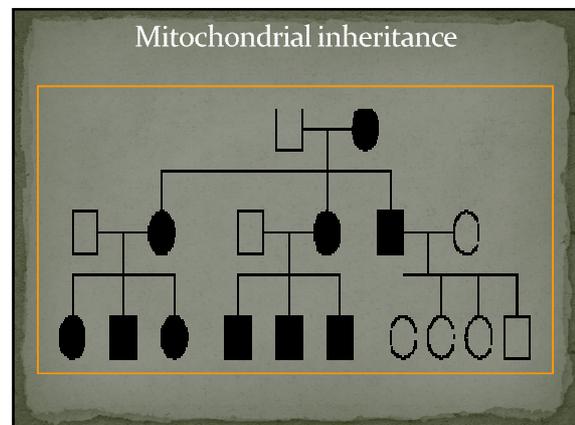
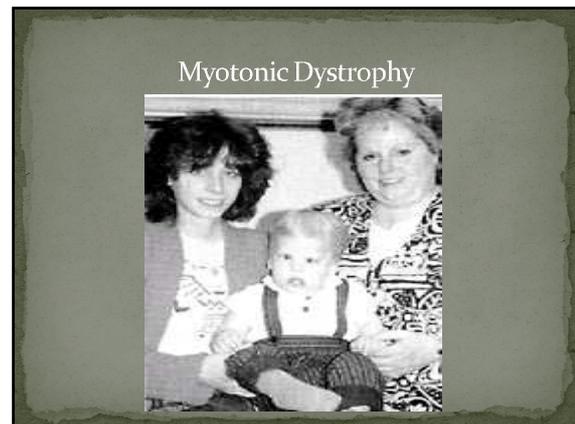
При размножении, шанс на обнаружение аутосомно-рецессивных заболеваний возрастает

X linked inheritance

Обычно поражены мужские индивидуумы
Нет случаев передачи в поколении от мужчины к мужчине
Все пораженные мужские особи унаследовали дефект от непораженных женских особей

Myotonic Dystrophy

- Одно из наиболее частых наследственных заболеваний мышечной системы 1:20000 поражений
- Характеризуется мышечной слабостью и миотонией (медленная релаксация после сокращения), прогрессирующими со временем
- Могут наблюдаться поражения других органов: глаза, сердце, мозг
- Большая вариабельность симптоматики даже в одной семье
- DM подразделяется : средний, классический, врожденный типы, в зависимости от выраженности симптомов и возраста начала заболевания
- Раннее начало приводит к более выраженной симптоматике на ранних этапах, каждый последующий приступ – протекает тяжелее



The load of genetic disease

Генетические заболевания в общей популяции (возраст до 25 лет) – 5%

Риск мальформаций плода при рождении - 3%

Риск выраженных функциональных поражений – 0.5%

Incidence of abnormal Karyotype

50% выкидышей в первом триместре
из них 96% нарушения числа хромосом
1 / 160 живорожденных

60% - нарушение числа

30% сбалансированных
структуральных
нарушений

10% несбалансированных
нарушений

Incidence of chromosomal abnormalities among newborn

47 XXY - 1/1080

47 XYY - 1/1080

47 XXX - 1/960

45 Xo - 1/9600

Trisomy 21 - 1/800

Trisomy 18 - 1/8140

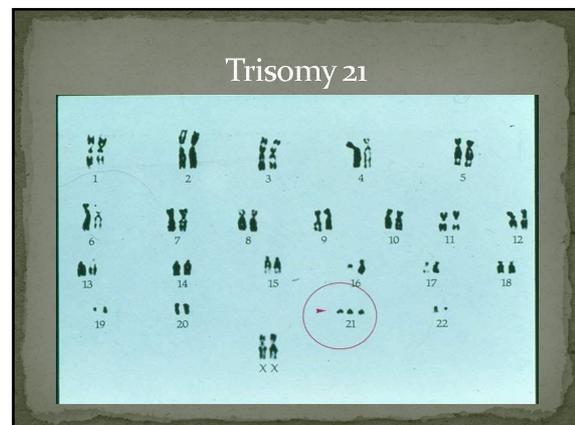
Trisomy 13 - 1/19,000

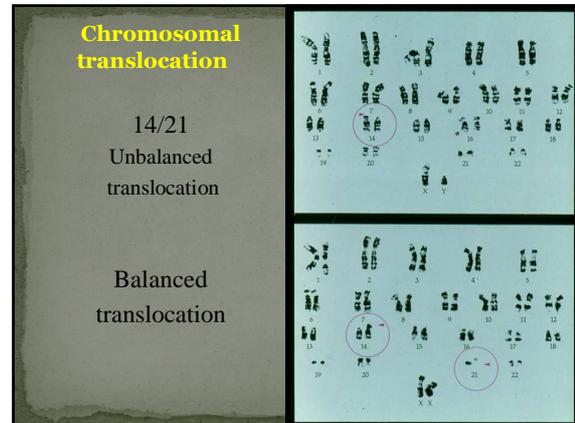
Age specific risks for *trisomy 21*

возраст	9-14 недель	15-20 недель	Живорожденных
20	1/696	1/1025	1/1529
30	1/415	1/610	1/910
35	1/175	1/258	1/385
37	1/111	1/163	1/243
40	1/51	1/76	1/113
45	1/13	1/19	1/29

Down syndrome pathogenesis

Трисомия 21 (95%)
 80-90% из-за нерасхождения материнских хромосом
 10-20% из-за нерасхождения отцовских хромосом
Несбалансированные транслокации (3-4%)
 50% спорадические новые
 50% унаследованных от сбалансированных родителей
Риск повторов:
 100% у родителей с 21/21
 16% у матерей с 21/acroхромозом
 5% у отцов с 21/acroхромозом транслокацией
Мозаицизм (1-2%)





Principle clinical features of newborn

- Flat facial profile (90%)
- Poor Moro reflex (85%)
- Infantile hypotonia (80%)
- Hyper flexibility of joints (80%)
- Excess skin on neck (80%)
- Slanted palpebral fissures (80%)
- Dysplasia of pelvis (70%)
- Anomalous auricles (60%)
- Dysplastic 5th midphalanx (60%)
- Simian crease (45%)



Down Syndrome

Большинство случаев – в результате «неправильного» расхождения хромосом в 1 митотическом делении, отцовский вклад в «экстра» хромосому – 15%
Меньшее количество случаев (мозаицизм), в результате деления зигот
Около 4% случаев от родителей, которые являются сбалансированными носителями
Симптомы включают характерные изменения лица, IQ меньше 50
Синдром Дауна – 1/3 случаев умственной отсталости

Down Syndrome

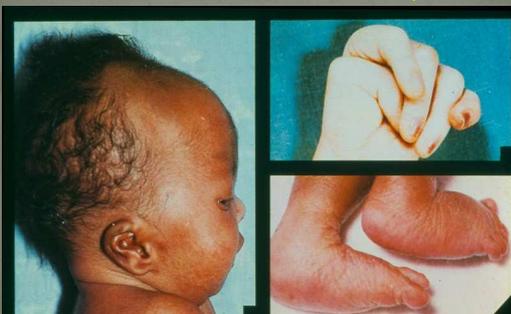
Основные мальформации:
Кардиальные: преимущественно A-V канал
ЖКТ: атрезия 12-ти перстной кишки, гиршпруг
Почечные
Генитальные : гипоспадия, крипторхизм
Гипотиреозидизм

Trisomy 18, Edwards Syndrome

Встречаемость: 1 / 3000
Большинство новорожденных умирают в первый год жизни, большая часть – в первые месяцы

IUGR	Abdominal wall defects
Still birth	Cleft lip and palate
(50% of Pregnancies) CPC	Nasal defects
Hydrops	Prominent occiput
Extremities	Ocular malformations
Malformations:	Renal
rocker bottom foot	Cardiac
	CNS

Clinical features of Trisomy 18



The image shows three clinical features of Trisomy 18: a profile view of a baby's head showing a prominent occiput, a clenched fist, and a rocker-bottom foot.

Trisomy 13, Patau syndrome

Встречаемость 1/5000 живых новорожденных
50% умирают в первые месяцы жизни, очень незначительная части доживает до года.
Имеют множественные дисморфические признаки
Большинство случаев, как и при синдроме Дауна, в результате материнского «фактора».
Кроме того - родитель, носитель транслокации

Trisomy 13, Patau syndrome

- IUGR
- Still birth
- Cystic hygroma
- Hydrops
- Nuchal edema
- Holoprosencephaly
- Cleft lip or palate
- Polydactily, skeletal dysplasia
- Scalp defect
- Cardiac malformation
- Ocular Malformation

Clinical features of Trisomy 13



The image displays four clinical features of Trisomy 13: 1) A newborn's feet showing polydactyly (an extra toe) and skeletal dysplasia. 2) A close-up of the face showing a cleft lip and palate. 3) A close-up of the head showing a scalp defect. 4) A close-up of the hands showing clenched fists, a characteristic feature of the syndrome.

Хромосомальные транслокации

Когда известно, что один из родителей носитель сбалансированной транслокации, плод может иметь: нормальный кариотип, сбалансированную или не сбалансированную транслокацию

В случаях обнаружения транслокации во время беременности, следует выяснить: наследственная транслокация или de novo

Транслокация de novo – причина 10-15% врожденных проблем, включая умственную отсталость

Single gene disorder

Какая связь между генетикой и наследственностью?

Существуют: генетические заболевания

наследственные заболевания:

хромосомные изменения

рецессивные заболевания

доминантные заболевания

заболевания, связанные с половой парой хромосом

митохондриальные заболевания

мультифакториальные заболевания

Какая связь между скрининговой проверкой и диагностической проверкой?

Скрининг предназначен для общей популяции

Он (скрининг) рекомендован, если известен повышенный риск данного заболевания в ограниченном контингенте, например ашкеназийские евреи или выходцы из Африки и т.д.

Диагностические проверки проводятся в случаях, если в семье имеется больной или есть подозрение на наследственное заболевание. В этих случаях, цель – подтвердить или опровергнуть наличие заболевания у конкретного индивидуума, подобрать подходящее лечение и выяснить шансы на данное заболевание у других членов семьи.

Носительство:

Носитель может быть **болен** или **здоров**
После выяснения носительства, мы можем выяснить шансы на наличие данного заболевания у плода во время **данной** беременности
Следует известить родственников в первом поколении о случае носительства, для того чтобы и они могли выяснить шанс заболеваемости плода при беременности в их семье

Какие заболевания можно проверить:

На сегодняшний день существует 11 заболеваний для которых можно провести скрининг в общей популяции
Речь идет о тяжелых заболеваниях, трудно поддающихся коррекции, приводящих к смерти в раннем возрасте
Эти заболевания часто встречаются в определенных популяциях

Какие заболевания можно проверить:

- Тей-Закс (рекомендован также для выходцев из северной Африки)
- Fragyl – X («синдром поломанной X хромосомы)
- Кистозный фиброз (CF – Cystic Fibrosis)
- Канаван (Canavan)
- Блюм
- Фанкони
- Семейная дизавтономия
- Гоше
- Муколипидоз 4-го типа
- Альфа 1 антитрипсин
- Ньюман - Пик

Требования предъявляемые к скринингу

Тяжелое заболевание неподдающееся коррекции, отличающееся высокой смертностью в раннем детском возрасте

Заболевание имеет четкое определение и известное молекулярное обоснование в исследуемой популяции

Встречаемость в исследуемой популяции минимум 1:60

Есть неограниченные возможности у данной популяции для генетической консультации

Проверка может выявить как минимум 90% носителей данного заболевания.

В соответствии с вышеприведенными требованиями, все проверки можно разделить на 4 категории:

1. Рекомендуемые проверки
2. Проверки, которые можно выполнить
3. Не рекомендуемые проверки
4. Проверки, которые не относятся ни к одной категории

Проверки, рекомендованные ассоциацией генетиков

Проверки, входящие в эту группу, отвечают всем требованиям и должны быть рекомендованы в подходящей популяции

«Поломанная» X хромосома

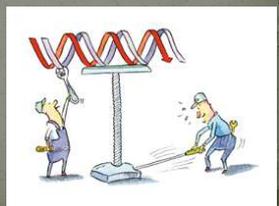
Кистозный фиброз

Семейная дизавтономия

Канаван

Талассемия

Тей-Зак



Синдром «поломанной» X хромосомы



The image contains five small photographs of children. The top row shows two boys: one on the left with dark hair and a blue shirt, and one on the right with light hair and a patterned shirt. The bottom row shows three children: a boy on the left with dark hair and a blue shirt, a girl in the middle with light hair and a pink shirt, and a boy on the right with dark hair and a blue shirt.

Fragile X

Характеризуется: умственная отсталость без выраженных внешних аномалий (большие яички, высокий рост).
Генетика: FMR1 местонахождение Xq 27.3
Мутация: количество повторов гена свыше 200 в отрезке ДНК взятом от начала гена. В норме количество повторов 5-50. Пограничное состояние 50-200 повторов
Динамическая мутация, как результат увеличения нестабильного тринуклеотида
Это увеличение происходит только во время перехода от матери к плоду

Fragile X

Встречаемость: у мужских плодов 1:3700
у женских плодов 1:8900
В Израиле:
Частота носительства 1:250 (порог - свыше 54 повторов)
Рекомендован скрининг в общей популяции
Носительство парамутации (54-200 повторов):
Fragile X associated tremor/ataxia syndrome
Мужчины - в возрасте 50+

Тей - Закс

Встречаемость носительства 1:30. На каждые 900 пар, одна пара, в которой оба родителя носители дефектного гена. У них шанс рождения больного ребенка 25%.

Пораженный ребенок выглядит здоровым приблизительно до полугодичного возраста. С этого момента начинается прогрессивное ухудшение общего состояния, включая потерю двигательных навыков. Ребенок перестает ползать и переворачиваться, перестает хватать предметы руками. Престает есть, теряет способность улыбаться.

Умственная отсталость появляется через короткое время после начала заболевания. Смерть - до 4 лет. Если оба родителя носители гена, рекомендовано CVA или Amniocentesis.

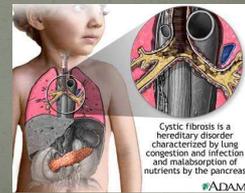
Кистозный фиброз

Ашкеназийские евреи, алжирцы, грузины, турки, болгары 1:3000

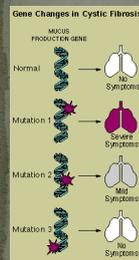
Еменские евреи и египтяне 1:9000

Мороканцы 1:15000

Иракцы, Иранцы 1:35000



Кистозный фиброз



Проверяют все пары во время беременности и каждого индивидуума в репродуктивном периоде, заинтересованных в проверке

Скрининг не актуален в популяциях, в которых данная мутация не обнаруживается: Йемен, Ирак, Ливан, Сирия, Эфиопия, Индия, мусульманские республики бывшего советского союза, индивидуумы не еврейского происхождения

Скрининг не выявляет мутации снижающие репродуктивные способности, астму или легкие формы болезни

Семейная дизавтономия

Тяжелое наследственное заболевание, трудно поддающееся лечению
Болезнь поражает автономную нервную систему и систему тактильной чувствительности
Основные симптомы – рефлюкс и повторные воспаления легких, приступы тяжелой тошноты и рвоты, нарушение чувства боли и температурной чувствительности, отсутствие слезы, сколиоз, несбалансированное кровяное давление
Только 50% больных доживают до возраста 30 лет
Встречаемость у ашкеназийских евреев 1/32

Болезнь Канавана



Причина – недостаток фермента аспартоцилазы, разрушает жиросодержащие вещества, сконцентрированные в мозге
Характеризуется общей слабостью, судороги, задержка психомоторного развития, большая окружность головы, слепота, рефлюкс
Больные дети доживают до возраста 3 лет
Встречаемость носительства: у ашкеназийских евреев - 1/50
Проверка: у 98% встречается 2 мутации, 3-я мутация – более редкая

Проверки на тяжелые заболевания, частота встречаемости которых менее чем 1:60
Проверки из этой группы не обязательны к выполнению, но врач обязан известить о них пациентов:
Анемия Фанкони
Синдром Блюма
Муколипидоз 4-го типа
Болезнь Ньюман-Пика
Атаксия Телиангиоэктазия (АТ) для выходцев из северной Африки
Альфа Анти Трипсин

Анемия Фанкони

Признаки:
Анемия, недостаточность клеток костного мозга, панцитопения с раннего возраста, склонность к лейкопении
Высокий процент врожденных аномалий: конечностей, сердца, мочеполовой системы
В некоторых случаях – отставание и задержка умственного развития
Выживаемость 8-12 лет
Среди ашкеназийских евреев часто встречается форма С (у выходцев из северной Африки – форма А)
Частота встречаемости 1/70, поэтому не рекомендована как скрининг

Синдром Блюма

Характерные признаки:
Низкий рост, кожная сыпь в незащищенных от солнца местах, ломкость хромосом
Склонность к различным инфекциям и злокачественным заболеваниям
В большинстве случаев задержка умственного развития или трудности в учебе
Выживаемость – до 27 лет
Встречаемость носительства у ашкеназов 1:100



Муколипидоз 4-го типа

Нейродегенеративное заболевание
Встречаемость носительства у ашкеназов 1:100
2 мутации в 95% случаев
После родов: глазные изменения – косоглазие, мутность роговой оболочки, отслойка сетчатки
В дальнейшем: Тяжелая психомоторная задержка
ухудшение в течении нескольких лет
Мышечная слабость, гипотония
Большинство, никогда не разговаривают, не ходят, не переходят уровень развития 1-2 лет
Продолжительность жизни - обычная



Болезнь Ньюман-Пика А

А –Классическая, ранняя, тяжелая форма
Причина: недостаток сфингомиелина
Отложение сфингомиелина в печени и мозговой ткани
Характерно: прогрессирующая атрофия ЦНС, увеличение селезенки и печени
Большинство умирают до 4 лет
Встречаемость носительства А у ашкеназов 1:90
Проверка 3 мутаций выявляет 95% носителей

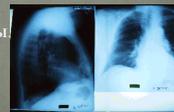
Атаксия Телиангиоэктазия

Характерно: прогрессирующая атрофия мозжечка, отсутствие устойчивости при ходьбе
Резкое снижение иммунитета (в основном восприимчивость к инфекциям и грибкам)
Неустойчивость хромосом – повышенный процент озлокачествлений
чувствительность к рентгеновским лучам
Встречаемость носительства 1:70 у выходцев из Северной Африки
Наиболее часта одна мутация



Недостаток Альфа 1 Антитрипсина

Встречаемость 1:1600 – 1:4000
Белок задерживающий действие протеолитических энзимов – проявляется ранним развитием тяжелой эмфиземы, первые затруднения дыхания в возрасте 40 лет у курильщиков (у некурящих – в 53 года).
Симптомы редко проявляются до 25 лет.
10-15% гомозиготных разовьют гепатоспленомегалию, холестаза, нарушение печеночной функции еще при вскармливании.
У части из них разовьется цирроз
Пересадка печени – хорошие результаты



ב'חשון/תשע"א

Не рекомендуемые проверки

Болезнь Гоше
Глухота (не как синдром) – Коннексин 26-30
Средиземноморская лихорадка FMF
Альбинизм
Недостаток альфа 1 антитрипсина