

ОДНОРОДИТЕЛЬСКИЕ ДИСОМИИ



ОДНОРОДИТЕЛЬСКИЕ ДИСОМИИ

- **uniparental disomy** - происхождение пары гомологичных хромосом диплоидного организма из генома одного из родителей при половом размножении.

➤ Однородительские дисомии обусловлены «ошибочным» получением ребенком двух гомологичных хромосом от одного из родителей. При этом кариотип больного состоит из 46 хромосом или 23 пар, но в одной из них обе гомологичные хромосомы либо материнского, либо отцовского происхождения.

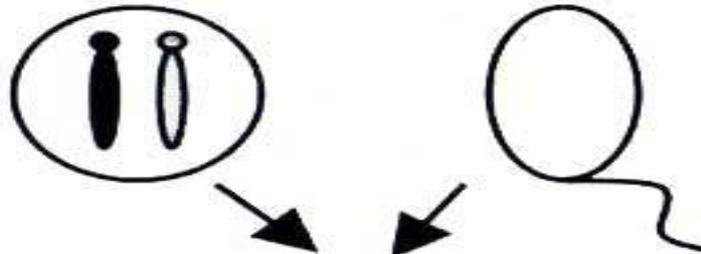
Существуют два типа ОРД:

- а) **изодисомия** — наследование двух редупликационных копий одной из хромосом, возникающее при нерасхождении хромосом во II делении мейоза. В результате такого события обе хромосомы имеют идентичную последовательность ДНК с полной гомозиготизацией локализованных в них генов;
- б) **гетеродисомия** — наследование потомком двух разных гомологов от одного родителя в результате нерасхождения хромосом в I мейотическом делении. В данном случае потомок наследует неидентичные по последовательности ДНК гомологичные хромосомы.

Различают следующие механизмы формирования ОРД:

1. **Комплементация гамет** — слияние нуллисомной по определенной хромосоме набора одной гаметы с дисомной по этой же хромосоме другой гаметой. Вероятность такого события не так уж мала, поскольку у человека, в отличие от других видов, спонтанная частота числовых хромосомных нарушений в сперматозоидах и яйце-клетках достаточно высока и составляет около 4% и 19% соответственно. Исходя из частоты анеуплоидных гамет и их случайного соединения, Частота ОРД может достигать до 1 случая на 3000 зигот.

Гаметы



Зигота



Соматические
ткани



Ошибка мейоза I –
гетеродисомия

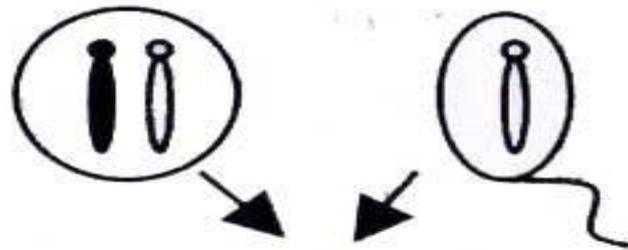
Ошибка мейоза II –
изодисомия

a – комплементация гамет

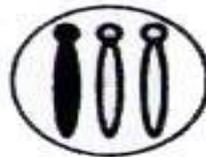
2. Редукция трисомии.

Возникает у первоначально трисомного по какой-либо хромосоме зародыша в результате последующей потери единственной хромосомы, происходящей от одного из родителей, с сохранением двух хромосом другого родителя. Это событие может происходить как вследствие нерасхождения хроматид в метафазе, так и при отставании хромосомы в анафазе во время первых митотических делений зиготы. Поскольку большинство событий нерасхождения хромосом у человека возникают в I мейотическом делении у матери, то имеется более высокая вероятность возникновения трисомии с двумя разными гомологичными материнскими хромосомами. Следовательно, редукция данной трисомии в результате потери отцовской хромосомы приведет к гетеродисомному типу ОРД материнского происхождения. Следует отметить, что в целом частота ОРД материнского происхождения приблизительно в 3 раза чаще отцовской, а редукция трисомии является наиболее частым механизмом возникновения ОРД у человека.

Гаметы



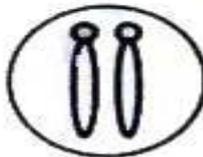
Зигота



Потеря гомолога



Соматические
ткани



Однородительское
наследование

Биродительское
наследование

Ошибка мейоза I –
гетеродисомия

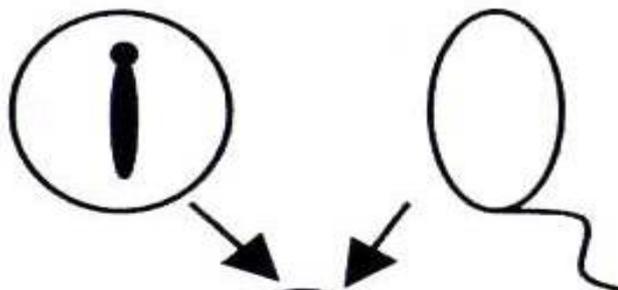
Ошибка мейоза II –
изодисомия

б – редукция трисомии

3. Постзиготическая дупликация моносомии-

дупликация единственной хромосомы, полученной от одного родителя, в митотически делящихся клетках зародыша у первоначально моносомной по данной хромосоме зиготы. Коррекция моносомии является более редким по сравнению с редукцией трисомии событием и приводит к изодисомии по целой хромосоме с гомозиготизацией всех локализованных в данной хромосоме генов. Учитывая данные о более высокой вероятности возникновения нерасхождения хромосом в I мейотическом делении у матери, можно предполагать более высокую вероятность возникновения дупликации единственной хромосомы отца с возникновением изодисомной формы ОРД отцовского происхождения.

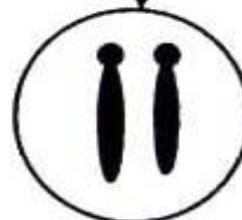
Гаметы



Зигота



Соматические
ткани



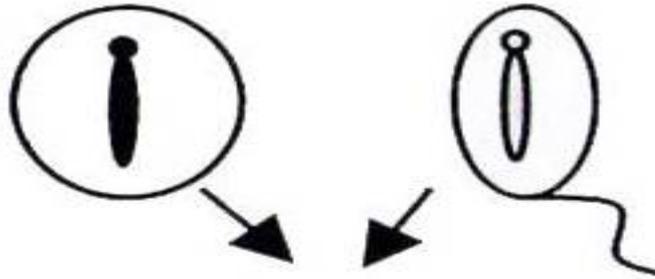
Изодисомия

в – дупликация моносомии

4. Митотическая рекомбинация-

(обмен между хроматидами гомологичных хромосом в соматических клетках) или генная конверсия (замена некоторой последовательности ДНК в хромосоме одного родителя гомологичной ей последовательностью ДНК хромосомы другого родителя) являются событиями, которые могут привести к ОРД по отдельным участкам хромосом. В результате рекомбинации между отцовской и материнской хроматидами на ранних стадиях митотически делящейся зиготы и последующей потери другой дочерней клеточной линии может возникнуть сегментная ОРД без мозаицизма. Однако в случае сохранения обеих дочерних I клеток и их последующего размножения может наблюдаться мозаицизм. Особенно это характерно для синдрома Видемана-Беквита, который относительно часто возникает в результате постзиготической рекомбинации гомологичных хромосом в дистальном участке короткого плеча хромосомы 11с образованием сегментной ОРД отцовского происхождения.

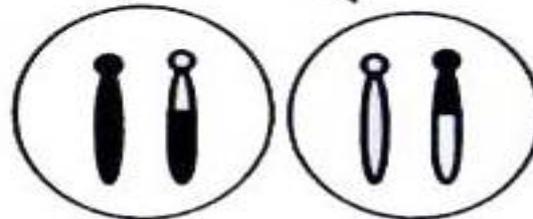
Гаметы



Зигота



Соматические
ткани



Сегментная
изодисомия

**г – митотическая рекомбинация
или генная конверсия**

В основе патологических процессов, обусловленных однородительскими дисомиями, лежит геномный импринтинг, следствием которого является различное течение заболевания в зависимости от прохождения мутантного аллеля через мужской или женский гаметогенез. Феномен импринтинга обусловлен различной экспрессией в потомстве гомологичных генов, полученных от отца или матери.

- Примерами, иллюстрирующими эти положения, являются хромосомные синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана, обусловленные микроделециями в области 15q11-13.



Синдром Ангельмана

- **Синдром Ангельмана (СА)** - это нейро-генетическое заболевание, характеризующееся интеллектуальной и физической задержкой развития, нарушениями сна, приступами судорог, резкими движениями (особенно рукоплескания), частым беспричинным смехом или улыбкой.
- СА является классическим примером геномного импринтинга, ведь он, как правило, возникает вследствие делеции или инактивации генов на унаследованной от матери копии 15 хромосомы, в то время как, деятельность родительской копии (последовательность которой может быть нормальной), не влияет на процесс функционирования организма.



Kirsty by her friend ©Cynthia Jacobs2003

- СА назван в честь британского педиатра, доктора *Гарри Ангельмана*, который первым описал синдром в **1965** году. Ранее, для характеристики СА использовалось другое, альтернативное название - **синдром счастливой марионетки** (happy puppet syndrome), однако сегодня, официально этот термин больше не применяется, потому что он считается пренебрежительным. Людей с СА иногда называют "*ангелами*", из-за названия синдрома, их молодости и счастливого вида.

История

Д-р Гарри Ангельман, педиатр, который работал в *Уоррингтон* (прежнее название Ланкашир) впервые сообщил о трех детях с этим заболеванием в 1965 году и именно он назвал этих пациентов «Кукольные дети».

У них были различные отклонения и, на первый взгляд, казалось, что они поражены различными заболеваниями, однако д-р Ангельман почувствовал, что их заболевание возникло вследствие одной причине. Диагноз был поставлен исключительно на основе клинических проявлений, ведь с помощью доступных лабораторных исследований, врач не смог тогда предоставить научных доказательств того, что эти трое детей были больны одной болезнью. Именно поэтому Ангельман, не спешил публиковать свои догадки в медицинских журналах.

Однако когда на отдыхе в Италии он случайно увидел нарисованную маслом картину в музее **Castelvechio** в Вероне, под названием «*Мальчик-марионетка*». На этой картине был изображен мальчик, который смеялся, а тот факт, что его пациенты постоянно делали резкие движения, натолкнул доктора Ангельмана на мысль написать статью о троих детей под названием «*Дети-марионетки*». Конечно, это название нравилась не всем родителям, но она позволила объединить трех маленьких пациентов в одну группу. Позже название было изменено на синдром Ангельмана. Эта статья была опубликована в **1965 году** и после начальной умеренной заинтересованности, о ней забыли почти до начала 80-х годов.

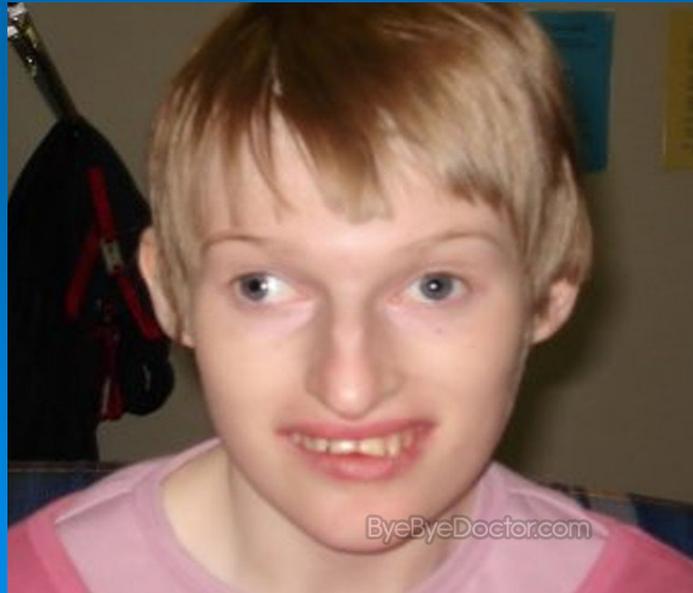
Поздние упоминания о болезни стали появляться в США в начале 1980-х. В **1987** году, исследователи впервые заметили, что примерно у половины детей с СА отсутствует маленький участок **15** **хромосомы** (частичная делеция длинного плеча 15 хромосомы 15q).

Распространенность

Хотя распространенность синдрома Ангельмана на сегодня достоверно неизвестно, однако есть некоторые предварительные оценки количества больных. Лучшая доступная информация основывается на исследовании детей школьного возраста (6-13 лет) Швеции и Дании, где синдром Ангельмана диагностировали за 8-летний период примерно у 45000 детей. Шведское исследование показало, СА встречается примерно у 1 человека на 20000, в то время как показатель исследования проведенного в Дании составил примерно 1 человека на 10000.

Патофизиология

Синдром Ангельмана возникает вследствие *потери нормальных материнских копий генов* в определенной области 15 хромосомы. Чаще всего это происходит путем делеции сегмента этой хромосомы. Другими причинами возникновения заболевания могут быть *одноотцовская дисомия*, *транслокация* или мутация одного гена в этой области.



- Обычно, здоровый человек получает две копии 15 хромосомы, одну от матери, другую от отца. Однако, область этой хромосомы, которая является очень важной для синдрома Ангельмана, экспрессия материнских и отцовских копий генов очень отличается. Это связано с *гендерным эпигенетическим импринтингом; биохимическим механизмом метилирования ДНК*. У здорового человека, экспрессия материнской аллели - сильнее, тогда как отцовская аллель почти не проявляется. Если же *материнские копии генов* - удалены или мутированы, то это вызывает появление *синдрома Ангельмана* (если вследствие аналогичных механизмов *потеряна отцовская копия*, то это вызывает *синдром Прадера-Вилли*). Следует отметить, что тест на метилирование, который проводится для диагностики синдрома Ангельмана (*дефект UBE3A*) на самом деле направлен на поиск соседнего гена SNRPN (который имеет противоположный характер метилирования).

Ниже описаны *характерные для синдрома Ангельмана клинические характеристики* и частота их распространенности среди больных:

- **1. Характерны для всех (100%):**
- - тяжелая функциональная задержка развития;
- нарушение речевых функций (полное отсутствие или минимальное использование языка); невербальные навыки развиты лучше, чем вербальные;
- расстройство моторных функций (нарушения движения, равновесия), как правило, атаксия и (или) дрожание конечностей;
- поведенческие отклонения: сочетание частого беспричинного смеха (улыбки), счастливого состояния, легкой возбудимости, частого хлопанья в ладоши, гипермоторного поведения, низкий уровень концентрации внимания.

2. Частые черты (характерны более чем для 80% больных):

- - задержка, непропорциональное увеличение окружности головы, которое, как правило, приводит к возникновению микроцефалии (абсолютной или относительной) до возраста 2 лет;
 - приступы судорог, которые обычно появляются в возрасте менее трех лет;
 - аномальные результаты ЭЭГ (электроэнцефалограммы), характерной особенностью которых является большая амплитуда и низкая временная динамика волн.

3. Связанные характеристики (характерные для 20 - 80% больных):

- - косоглазие;
 - гипопигментация кожи и глаз;
 - нарушение контроля над движениями языка, трудности при сосании и глотании;
 - гиперактивные сухожильные рефлексy;
 - проблемы с питанием в раннем детстве;
 - подняты, согнуты во время шествия руки;
 - выдвинута нижняя челюсть;
- - повышенная чувствительность к теплу;
 - широкий рот, широкий интервал между зубами;
 - нарушение сна;
 - частые слюнотечения, высунутый язык;
 - постоянное желание пить;
 - усиленные жевательные движения;
 - плоская затылок;
 - гладкие ладони.

Нейрофизиология

Одной из наиболее примечательных особенностей синдрома Ангельмана является его *патогномонические нейрофизиологические характеристики*.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) при этом расстройстве, очень отличается от ЭЭГ здоровых людей. Для больных СА распространены *три различных результата ЭЭГ*. Зачастую на электроэнцефалограмме появляются очень велоамплитудные ритмы с частотой 2 -3 Гц, крупнейшими являются отклонения в префронтальной зоне. Следующим наиболее распространенным нарушением является симметрический високовольтажный ритм частотой 4-6 Гц. Третья характерная картина, 3-6 Гц активность чередуется с острыми пиковыми волнами в затылочных отделах, и связан с закрытием глаз.

Лечение и уход

На сегодня *отсутствуют доступные эффективные лекарства* для преодоления синдрома Ангельмана. То есть все методы лечения направлены на поддержание нормального состояния больного и является, преимущественно, симптоматическими. Так, *эпилепсию* можно контролировать с помощью одного или нескольких типов противосудорожных лекарств. Однако, при определении типов противосудорожных препаратов, которые необходимы для симптома, возникают определенные трудности, которые обычно связаны с наличием нескольких типов приступов судорог, а не одного, как при обычной эпилепсии. Многие больные употребляют *мелатонин*, для лучшего сна, ведь расстройство часто влияет именно на процесс сна. Многие люди с синдромом Ангельмана спят не более 5 часов в день. Для поддержки, стимуляции *нормальной работы кишечника* часто используются мягкие слабительные средства, а осуществление *физиотерапии* на ранней стадии позволяет поддержать функциональность суставов.

- Больные СА, как правило, люди, которые имеют счастливый вид, они любят общаться с людьми и играть в разные игры. Однако, установление связи с другими людьми, общение с ними может сначала быть несколько трудным, но, поскольку дети с СА постепенно развиваются, у них возникает определенный характер, появляются разные способности и их начинают лучше понимать другие люди.

Прогноз

Тяжесть симптомов, возникающих при синдроме Ангельмана, отличаются в каждом конкретном случае. Некоторые люди, с легкой формой синдрома Ангельмана, имеют большой словарный запас и высокую степень самоконтроля. Однако ходьба и использования простых языковых знаков может пострадать значительно сильнее.

Раннее начало и постоянное проведение **физиотерапии** (которая направлена на развитие точных движений) и коммуникационных свойств (языки), как полагают, исследователи, значительно улучшает прогноз (когнитивного и речевого развития) для больных СА.

Кроме того, считается, что определенный генетический механизм, лежащий в основе расстройства, коррелирует с общим прогнозом для потерпевшего. Так, **мутации в гене UBE3A, связаны с наименьшим влиянием болезни на организм, а крупные делеции 15 хромосомы - хуже влияют на больных СА.**

- ***Клинические признаки*** синдрома Ангельмана с возрастом *меняются*. В частности, реже встречаются такие проявления, как гиперактивность и плохой сон. Приступы судорог, тоже встречаются реже или вообще прекращаются, равно как и аномалии ЭЭГ. Для снижения частоты возникновения судорог, врачи рекомендуют употреблять специальные лекарственные препараты. Также следует отметить то, что частота и тяжесть приступов судорог часто влияет на процесс полового созревания девочек, больных СА, это влияние только краткосрочное. Черты лица *меняются* не существенно, однако многие взрослые с СА выглядят очень молодыми для своего возраста.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

