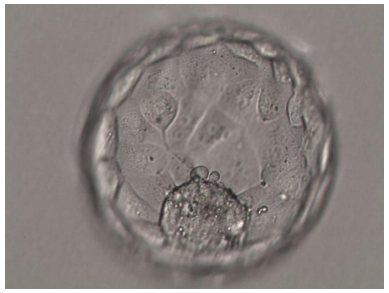
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

«Мозаицизм»

Выполнила: студентка

206 группы Обухова А.А.

Проверила: Баянова Анна Евгеньевна



Мозаицизм

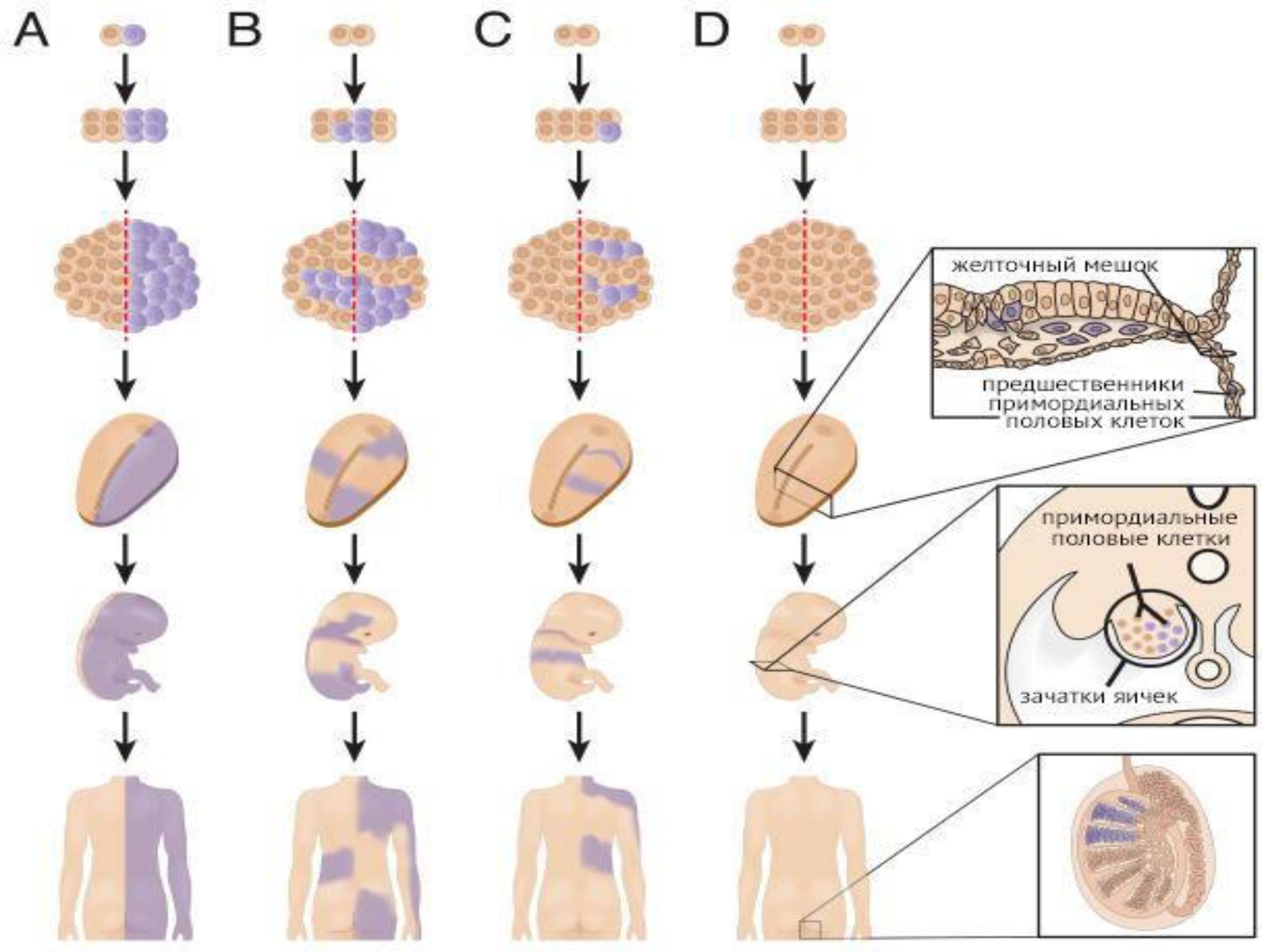
- - это наличие в тканях одного организма генетически различающихся клеток, происходящих от одной зиготы. Это состояние, при котором часть клеток организма содержит правильный набор хромосом (эуплоидия), а часть — неправильный (анеуплоидия).
- В ядре каждой клетки организма человека есть 46 хромосом, в которых выделяют две группы: 22 пары аутосом и пару половых хромосом (XX — у женщин и XY — у мужчин). Если в клетке не хватает хромосомы (моносомия) или есть добавочная хромосома (трисомия), это состояние и называют анеуплоидией.

Причины возникновения

- Может возникать в результате:
- перераспределения (кроссинговер) в соматических клетках,
- соматических мутаций в зиготе или на ранних стадиях дробления;
- неправильного расхождения (сегрегации) хромосом при делении клеточного ядра (митозе).
- Генотерапии (совокупность генноинженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний)

- Многоклеточный организм, в структуре которого присутствуют генетически разнородные популяции клеток, произошедшие из общей зиготы, называется мозаик.
- Мозаицизм может существовать как в соматических клетках, так и в клетках зародышевой линии

- **Период возникновения постзиготической мутации влияет на распределение мутантных клеток в организме.**
  A) Мутации, возникающие во время первого митоза, приводят к поражению примерно половины клеток;
  B) Мутации, возникающие до определения лево-право висцеральной асимметрии, могут затрагивать обе стороны индивидуума;
  C) Мутации, возникающие после дифференциации правой и левой половин организма, могут быть ограничены только одной стороной индивидуума;
  D) Мутации, возникающие после дифференцировки первичных половых клеток, будут отсутствовать в соматических тканях.


A
B
C
D
желточный мешок
предшественники
примордиальных
половых клеток
примордиальные
половые клетки
зачатки яичек

Последствия

- С хромосомным мозаицизмом связаны некоторые хромосомные болезни человека, обычно трисомии: так, мозаичную форму могут иметь синдром Дауна (около 2 %), синдром Клайнфельтера (Клайнфелтера, Кляйнфельтера), синдром Шерешевского — Тёрнера (20-50 % больных), синдром Эдвардса (около 10 %), Синдром де Ля Шапеля; при этом, как правило, часть клеток характеризуется обычным набором хромосом, а часть клеток — наличием дефектной хромосомы.
- С мозаичными формами генных болезней не следует путать мозаицизм гонад. Мозаицизм гонад является частным случаем органного мозаицизма, возникающего на более поздних стадиях эмбрионального развития в процессе органогенеза. Наличие его у клинически здорового индивида может обусловить рождение детей с полной формой доминантной наследственной болезни (например, гемофилии)

- Если мозаицизм встречается только в популяции соматических клеток, фенотипический эффект будет зависеть от размера популяции мозаичных клеток и сроков возникновения мутаций. Такой признак не будет передан потомству.

- Если мозаицизм встречается только в популяции клеток зародышевой линии, индивидуум не будет иметь фенотипических проявлений, но его потомки унаследуют данный признак. Также возможно, что в случае индукции мозаицизма в раннем онтогенезе как соматические, так и клетки зародышевой линии будут мозаичны.

Виды мозаицизма

- Мозаицизм возникает вследствие нерасхождения или утраты хромосом в гаметогенезе или на разных стадиях эмбриогенеза. При этом термин «нерасхождение» относится к любым нарушениям разделения хроматид или гомологичных хромосом в мейозе или в митозе, которые приводят к численным аномалиям кариотипа. О **хромосомном** мозаицизме говорят, когда два (или более) клона клеток содержат разное количество хромосом;
- **генным** мозаицизмом называют наличие мутации (или нескольких) в патологических клонах клеток. В зависимости от того, на какой стадии развития эмбриона образовался патологический клон клеток, соотношение клеток с нормальным и аномальным кариотипами может отличаться в разных тканях.
- Если патологический клон представлен во всех тканях организма, говорят о так называемом истинном или **генерализованном мозаицизме**; если этот патологический клон ограничен клетками какой-либо одной ткани, говорят об **ограниченном мозаицизме**.

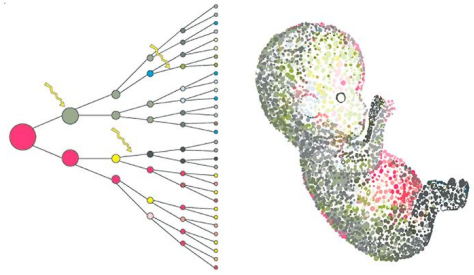
Менделевские беспорядки и мозаика

- Моногенные (или менделирующие — наследуемые по законам Менделя) заболевания обусловлены генетическими нарушениями, вызванными изменениями в одном гене. Если для экспрессии признака необходима только одна копия гена (1 аллель), этот признак является доминирующим, если 2 копии гена (2 аллели) — рецессивным. Исключением являются Х-сцепленные заболевания. Поскольку у мужчин отсутствуют парные аллели, способные компенсировать влияние аллелей на Х-хромосоме, аллель единственной Х-хромосомы экспрессируется (проявляется фенотипически), даже если признак является рецессивным

Группа	Нозология
Метаболические нарушения	Тирозинемия I типа Синдром Леша-Нихена Синдром Конради-Хюнерманна
Иммунная дисфункция	Дефицит аденозиндезаминазы Синдром Вискотта-Олдрича
Нарушения свертываемости крови	Гемофилия А Гемофилия Б
Диспластические изменения скелета	Синдром Марфана Псевдоахондроплазия
Нервно-мышечные расстройства	Мышечная дистрофия Дюшенна Врожденная миотоническая дистрофия
Хромосомная нестабильность	Синдром Блума Анемия Фанкони
Нарушения экспрессии онкосупрессоров	Нейрофиброматоз типа I Нейрофиброматоз типа II Туберозный склероз
Кожные заболевания	Буллезная форма врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока Синдром Блоха — Сульцбергера,

Хромосомный мозаицизм

Хромосомный мозаицизм обусловлен изменениями количества или структуры хромосом в данной клеточной популяции. Только три формы аутосомной трисомии совместимы с жизнью. Это трисомия 13 (синдром Патау), 18 (синдром Эдвардса) ,21 (синдром Дауна).При всех этих заболеваниях отмечены мозаичные формы. В этом случае фенотипические проявления болезни несколько мягче, так как численность популяции трисомных клеток организма меньше.



Диагностика

- Для диагностики мозаицизма исследуют кариотип крови или клеток ткани — требуется большее число клеток, чем при диагностике полных форм, так как часть клеток будут демонстрировать обычный кариотип.
- Это следует учитывать при пренатальной диагностике генетических аномалий плода, например, при таких анализах плода как биопсия хориона (можно проводить на ранних сроках беременности).

Трисомия – 13 (синдром Патау)

-Аномалия была описана К.Патау в 1960 г.

-Кариотип 47 (13+)

-Частота рождения 1:1450

-Характерные признаки:

•Расщепление мягкого и твердого нёба;

•Незаращение губы;

•Недоразвитие или отсутствие глаз;

•Неправильно сформированные уши;

•Деформация кистей и стоп;

•Встречаются полидактилия и синдактилия;

•Многочисленные нарушения со стороны внутренних органов – сердца, почек, пищеварительной системы;

•Продолжительность жизни меньше года

Диагностика

- Диагностировать генетические отклонения необходимо, чтобы предупредить о последствиях и угрозах рождения ребенка с генным отклонением.
- Методы и средства диагностирование генетических заболеваний разделяют на инвазивные и неинвазивные.

- **Инвазивный** метод диагностики проводится с 8 по 12 неделю беременности. Эффективность этого метода заключается в анализе слоя плодной оболочки. Процедура осуществляется с помощью аппарата с игловидным наконечником, который проникает в брюшную область.

- **Неинвазивный** метод диагностики генетических заболеваний, представляет собой исследование материала анализа матери, а именно крови, в лаборатории. Кровь, как правило, содержит фрагменты генетического строения будущего ребенка.
- Стоит заметить, что неинвазивный метод диагностики абсолютно безопасен для будущей матери и ребенка, так как не требует генетического материала плода для исследования.

- **Генетическое исследование.** Чтобы полностью исключить трисомию 13 хромосомы у новорожденных и после рождения ребенка можно прибегнуть к генетическому тестированию.
- Данное исследование проводят еще на стадии планирования желаемой беременности или же в первом триместре.
- Генетический тест показывает 100% результат наличия или склонности к тому или иному хромосомному заболеванию.

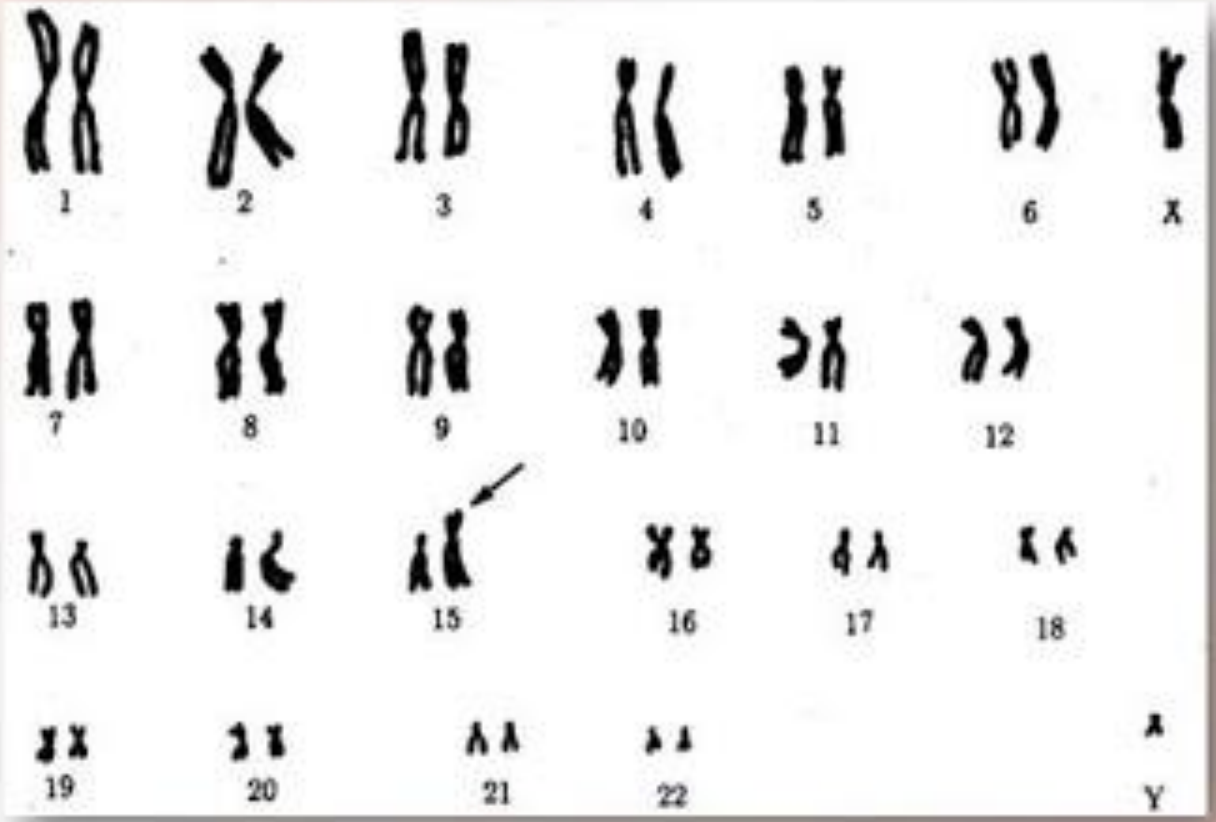
Синдром Эдвардса

- (трисомия по 18 хромосоме). Дополнительная 18 хромосома обнаруживается у 1 из 7000 новорождённых. Часто проявляется микроцефалия, низко посаженные уродливые уши и расщелина губы или нёба. Достаточно часто наблюдается отсутствие складки на мизинце, особый характер расположения кожных гребней на кончиках пальцев. Нередко наблюдается укорочение или даже отсутствие большого пальца на ногах, косолапость, синдактилия. Могут иметь место пороки сердца и крупных сосудов, врождённые аномалии лёгких, диафрагмы, почек и мочеточников, грыжи, складки на шее. Больные живут несколько месяцев, а у тех, кто всё же выживает, выявляется тяжелая умственная отсталость.

(из С.И.Козлова и др., 1996)

- Синдром Дауна – врожденное нарушение развития, проявляющееся умственной отсталостью, нарушением роста костей и другими физическими аномалиями.
- Частота рождения детей с синдромом Дауна составляет примерно один на 600 – 800 новорожденных.
- В первые признаки людей с синдромом Дауна описал английский врач Джон Даун (Down) в 1866 году.
- Причиной, которая вызывает синдром Дауна, является лишняя хромосома.
- У людей с синдромом Дауна в 21-й паре присутствует дополнительная хромосома, то есть имеет место так называемая трисомия, поэтому в клетках организма, оказывается, по 47 хромосом.

Женщина с синдромом Дауна в возрасте 38 лет



Кариотип при транслокационном синдроме Дауна (одна 21-я хромосома присоединена к 15-й хромосоме — указано стрелкой)

MyShared

Мозаицизм

- Трисомия обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (гамет), в этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. При мозаицизме же нерасхождение возникает в клетке зародыша на ранних стадиях его развития, в результате чего нарушение кариотипа затрагивает только некоторые ткани и органы. Данный вариант развития синдрома Дауна называется «мозаичный синдром Дауна» (46, XX/47, XX, 21). Данная форма синдрома является, как правило, более лёгкой (в зависимости от обширности изменённых тканей и их расположения в организме), однако более трудна для пренатальной диагностики.
- По данному типу синдром появляется в 1—2 % случаев.

Список использованной литературы

- Г. Р. Мутовин, О. Б. Барцева, Дж. М. Атаева, статья «Молекулярно-цитогенетические методы в диагностике хромосомных болезней»
- Darby C.A., Fitch J.R., Brennan P.J., et al. Samovar: Single-Sample Mosaic Single-Nucleotide Variant Calling with Linked Reads.iScience. 2019;18:1–10.
- D'Gama A.M., Walsh C.A. Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease. Nat Neurosci. 2018;21(11):1504-1514.
- Ouwens K.G.et ai. A characterization of postzygotic mutations identified in monozygotic twins. Hum Mutat. 2018;39(10):1393-1401.
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK105441/?term=mosaicism
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/?term=mosaicism
- https://cyberleninka.ru/article/n/ovotestikulyarnoe-narushenie-formirovaniya-pola-vsledstvie-gonosomnogo-mozaitsizma