

# PÄRILIKUD HAIGUSED

## Närvihaiguste kliinikus

KATRIN GROSS-PAJU

# NÄRVIHAIGUSTE ERIPÄRA

- Klassikaline arusaam
  - Täpne diagnoos=täpne kliinilise pildi kirjeldus
    - Nb! Pole 1 analüüsi, mis diagnoosi 100% kinnitaks
- Mitte-alleelne geneetiline heterogeensus
  - ataksiad
    - Kliiniliselt sarnane haigus
    - Geenid erinevatelt kromosoomidelt
- Üks geen
  - muutuv fenotüüp
  - erinevad fenotüübid
- Polügeensed haigused
  - Sclerosis multiplex

# Pärilikud haigused – uurimismeetodid

- Täpne diagnoos
- Fenotüüp.....genotüüp
  - klassikalised fenotüübid
    - Huntingtoni haigus
      - fenokoopiad
  - Lihashaigused
    - Fenotüübid väga sarnased
      - Väga erinevad genotüübid
  - Ataksiad
    - Fenotüübid väga sarnased
      - Haigused väga erinevad

# Kromosoomide patoloogiaga kulgevad haigused

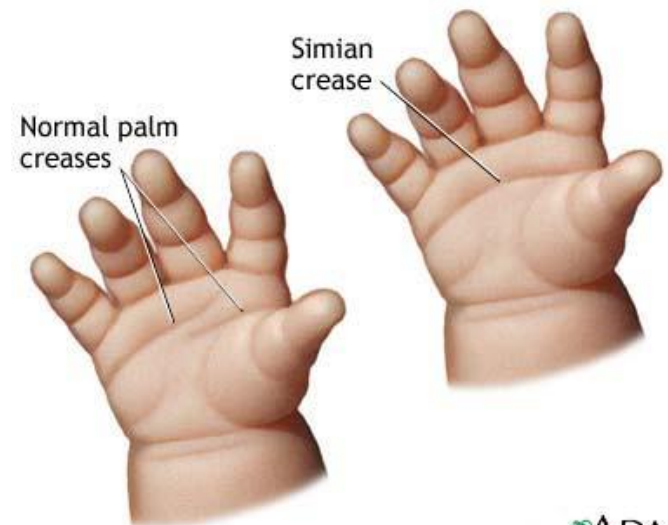
# KROMOSOOMID

- 21. Kr. trisoomia
- Downi sündroom



# DOWNI SÜNDROOM

- Risk vanemas eas naistel
- Kognitiivne häire
  - Kerge-raske VAM
- Mongoloidne nägu
- Ahvivagu
- Lühike kasv
- Lõtv lihastoonus
- Südamekahjustus
- Kuulmislangu
- Katarakt
- Kilpnäärmehaigused
- Tsöliaakia
- Kui eluiga > 40 av
  - Ad



# 21. kromosoom

- $\beta$ -amüloidi prekursori proteiini geeni– esimene geen, mille mutatsioonid seotud perekondliku, varajase algusega AD
- Mutatsioonid
  - Seotud piirkonnaga, mis määravad  $\beta$ -amüloidi prekursor valgu lõikamist 40-43 aminohappelisteks beeta-amüloidiks
- Downi sündroomiga isikutel on 21. kromosoomi trisoomia – neil on  $\beta$ -amüloid prekursor proteiini geeni kolmas koopia
  - Vältimatult kujuneb neil välja AD 40 eluaastaks

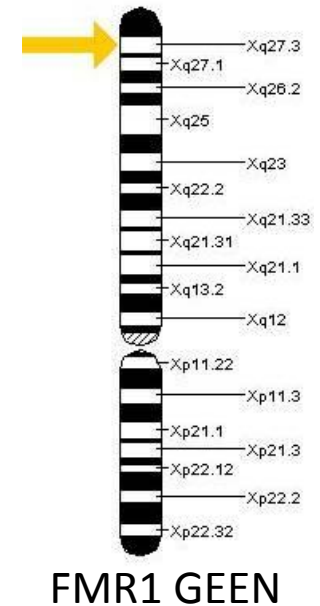
# MENDELI PÄRILIKKUS

- Sugukromosoomidega seotud haigused
  - X-liitelised
- Autosoom-dominantne
  - Funktsiooni kadu
    - Strukturaalne defitsiit
    - Funktsionaalne defitsiit
  - Uus funktsioon
  - Lastel 50% risk haigestuda
- Autosoom-retsessiivne
  - Funktsiooni kadu
    - Enamasti puudub valgu süntees
      - Kui 50% toodetakse, siis kliinilist pilti ei ole
  - Mõlemad vanemad geenikandjad
  - Lastel 25% risk



# X-LIITELISED HAIGUSED

- Fragile x
  - X kromosoomil
  - Fragile x mental retardation 1 (FMR1)
    - Kodeerib valku (FMRP)
    - Trinukleotiidide korduste arv
      - >230 kordust (CGG)
        - » Uus funktsioon
        - » RNA toksilisus
  - Poisid haiged
    - Teine kõige tavalisem vaimse arengu mahajäämuse põhjustav haigus
    - VAM
    - Pikk nägu
    - Suured kõrvad
    - Autism
    - Günekomastia



# FRX PÄRILIKKUS

## *Fragile X Syndrome Pedigree*

### – Vanavanemad

- Premutatsioon

- 55-200 kordust

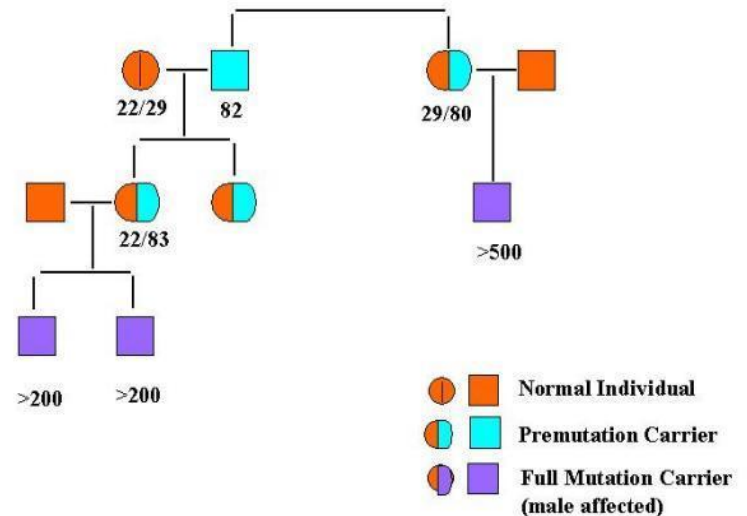
- Haiged

- Mehed

- » 50% kandjatest

- Naised

- » 5-10%



(c) 2005, Laurie Ann Demmer, M.D.

- Fragile X seotud treemor/ataksia (FXTA)

- Tasakaaluhäired

- Treemor

- Parkinsonistlik sündroom

- Dementsus

- Progresseerub aeglaselt 10-20 aasta jooksul

# MENDELI PÄRILIKKUS

- Sugukromosoomidega seotud haigused
  - X-liitelised
- Autosoom-dominantne
  - Funktsiooni kadu
    - Strukturaalne defitsiit
    - Funktsionaalne defitsiit
  - Uus funktsioon
  - Lastel 50% risk haigestuda
- Autosoom-retsessiivne
  - Funktsiooni kadu
    - Enamasti puudub valgu süntees
      - Kui 50% toodetakse, siis kliinilist pilti ei ole
  - Mõlemad vanemad geenikandjad
  - Lastel 25% risk

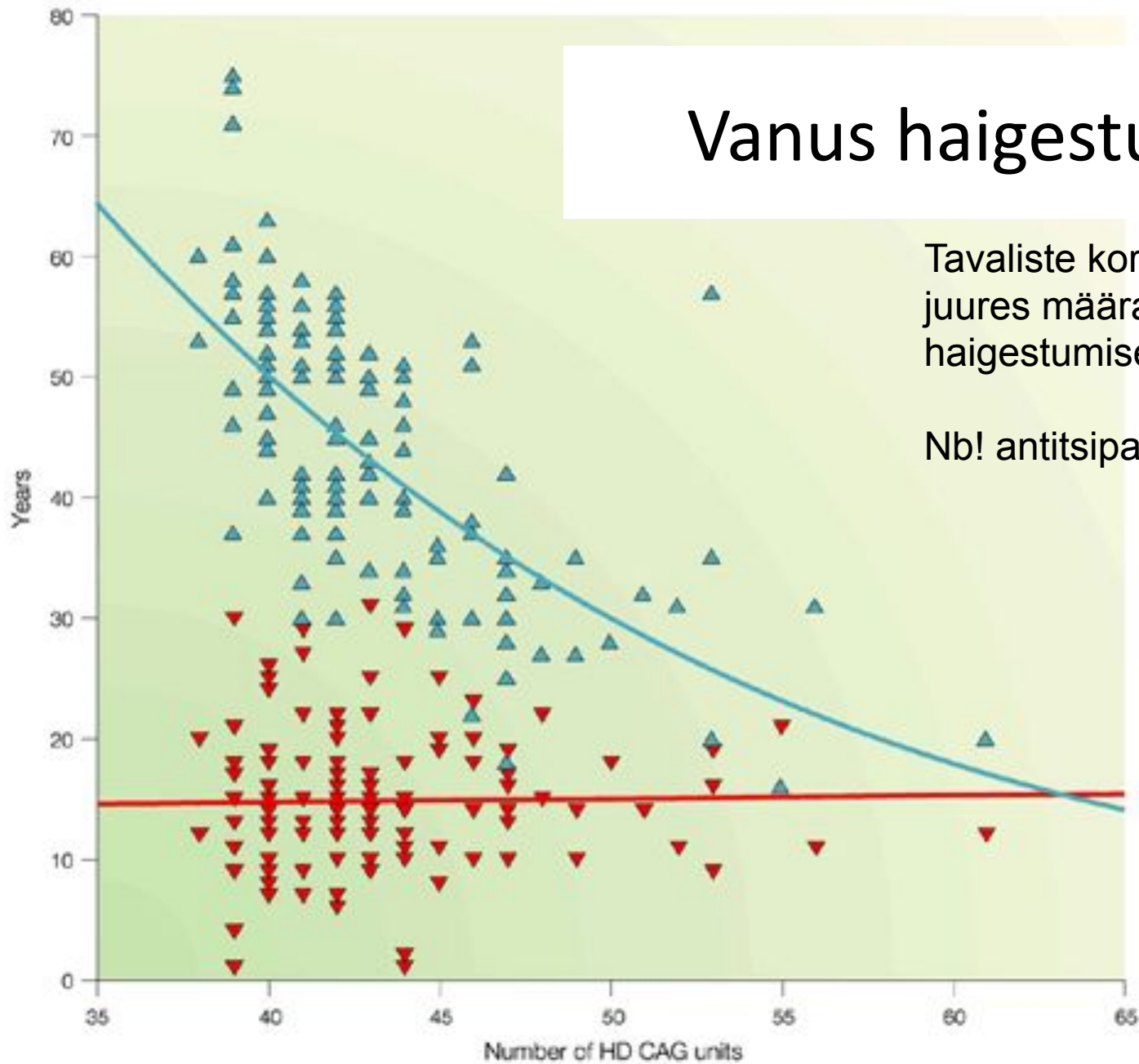
# Autosoom-dominantne haigus

- Kromosoom 4p16.3; HTT geen
  - Sisaldab CAG trinukleotiidide kordusi
  - Kodeerib huntingtiini
  - Ebastabiilne
    - Korduste arv võib suurenedada transmissioonil
      - NB! Eriti isapoolne transmissioon
  - Korduste arv
    - < 26 normis
    - 27-35 vahepealne
      - Meeste (mitte kunagi naiste) järeltulijatel risk korduste arvu suurenemisele
    - 36-200 (enamasti 40-45 kordust)

# Patogenees

- Suurenenud korduste arv --- põhjustab pikema polüglutamiiinahela mutantse huntingtiini
- on seotud valesti pakitud valkude aggregatsiooniga
  - *Gain-of function* toksilisus
- Muteerunud mHuntingtiin tekitab aggregaate tsütoplasmasse ja inklusioone raku tuumadesse kogu peaajus

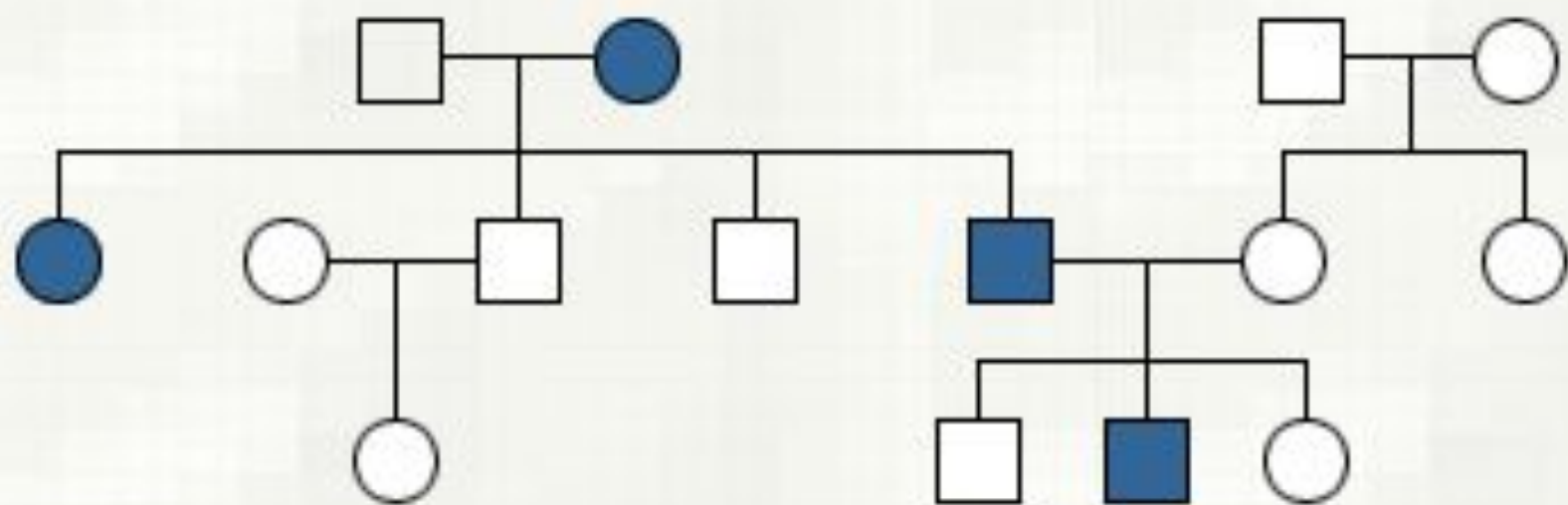
# Vanus haigestumisel



Tavaliste korduste arvu (40-45) juures määrab vaid 30% haigestumise alguse ajast

Nb! antitsipatsioon

## Huntington's Disease Passed On Through Generations



□ Male

○ Female

■ Male with HD

● Female with HD

# MENDELI PÄRILIKKUS

- Sugukromosoomidega seotud haigused
  - X-liitelised
- Autosoom-dominantne
  - Funktsiooni kadu
    - Strukturaalne defitsiit
    - Funktsionaalne defitsiit
  - Uus funktsioon
  - Lastel 50% risk haigestuda
- Autosoom-retsessiivne
  - Funktsiooni kadu
    - Enamasti puudub valgu süntees
      - Kui 50% toodetakse, siis kliinilist pilti ei ole
  - Mõlemad vanemad geenikandjad
  - Lastel 25% risk



# MITTE MENDELI PÄRILIKKUS

- Mitokondriaalne pärilikkus
- Mitte-täielik penetrantsus
- Keskkonna faktori mõju haigestumisele
- Mitmed additiivsed geenid samale haigusele
- Kompleksne multifaktoriaalsete joontega pärilikkus

# Mitokondriaalne pärilikkus

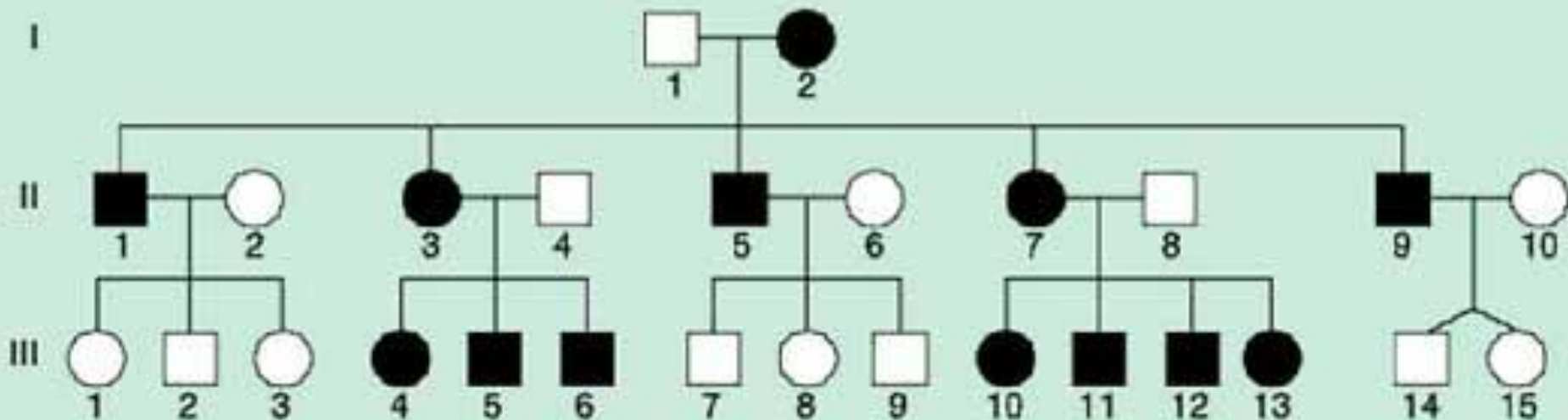
**1988: The molecular era begins**



- **Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;331:717-719**
- **Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242:1427-1430**

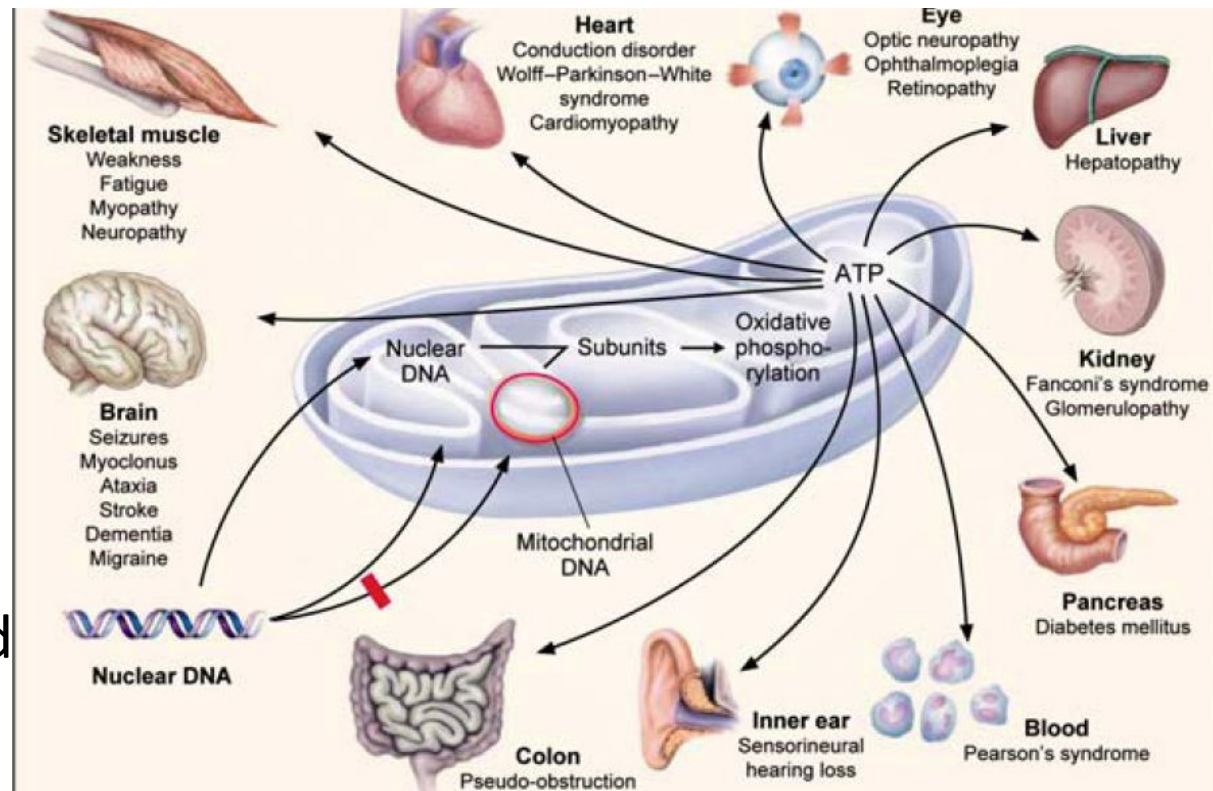
# MITOKONDRIAALSED HAIGUSED

- Emapoolne pärilikkus
  - Kogu mitokondriaalne DNA emalt
- Heteroplasmia , lävendi efekt (kahjustatud mitokondrid jaotuvad rakkude vahel juhuslikult, vajalik kriitiline hulk kahjustatud mitok)
- Mitootiline segregatsioon (rakkude jagunemisel võib kahjustatud mitokondrite arv muutuda, fenotüüp muutub)
- Populatsioonide geneetika



# KLIINILISELT

- Kahjustuvad enam energiat vajavad süsteemid
  - Peaaju
  - Lihased
  - Närvid
- Füüsilise koormuse talumatus
- Lühike kasv
- Kuulmislangu
- Kardiased probleemid



# Konkreetsed sündroomid

- Mitokondriaalse DNA häired – ema poolne pärilikkus
  - Üksikud deletsioonid (sporaadilised)
    - Karns-Sayre sündroom
  - Punktmutatsioonid
    - MELAS
    - MERFF
- Nukleaarne DNA – Mendeli pärilikkus
  - Kliiniline kahtlus
    - Mitokondriaalse haiguse fenotüüp
    - Mendeli pärilikkus



# Pärilikud haigused – uurimismeetodid

- Fenotüüp.....genotüüp
  - klassikalised fenotüübid
  - Huntingtoni haigus
- **Konkreetne sündroom**
  - **Geenipaneelid**
  - **Korduste arvuga kulgevad haigused?**
- Mitokondriaalse DNA mutatsioonidega kulgevad haigused
- Eksoomi sekveneerimine
- Kogu genoomi assotsiatsiooni uuringud

# MENDELI PÄRILIKKUS

- Sugukromosoomidega seotud haigused
  - X-liitelised
- Autosoom-retsessiivne
  - Funktsiooni kadu
    - Enamasti puudub valgu süntees
      - Kui 50% toodetakse, siis kliinilist pilti ei ole
  - Mõlemad vanemad geenikandjad
  - Lastel 25% risk
- Autosoom-dominantne
  - Funktsiooni kadu
    - Strukturaalne defitsiit
    - Funktsionaalne defitsiit
  - Uus funktsioon
  - Lastel 50% risk haigestuda

# Pärilikud haigused – uurimismeetodid

- Fenotüüp.....genotüüp
  - klassikalised fenotüübid
  - Huntingtoni haigus
- Geenipaneelid
  - Konkreetne sündroom
- Korduste arvuga kulgevad haigused?
- Mitokondriaalse DNA mutatsioonidega kulgevad haigused
- Eksoomi sekveneerimine
- Kogu genoomi assotsiatsiooni uuringud



# Pärilikud haigused – uurimismeetodid

- Täpne diagnoos
- Fenotüüp.....genotüüp
  - klassikalised fenotüübid
  - Huntingtoni haigus
- Konkreetne sündroom
  - Geenipaneelid
  - Korduste arvuga kulgevad haigused?
- Mitokondriaalse DNA mutatsioonidega kulgevad haigused
- Eksoomi sekveneerimine
- Kogu genoomi assotsiatsiooni uuringud

# Pärilikud haigused – uurimismeetodid

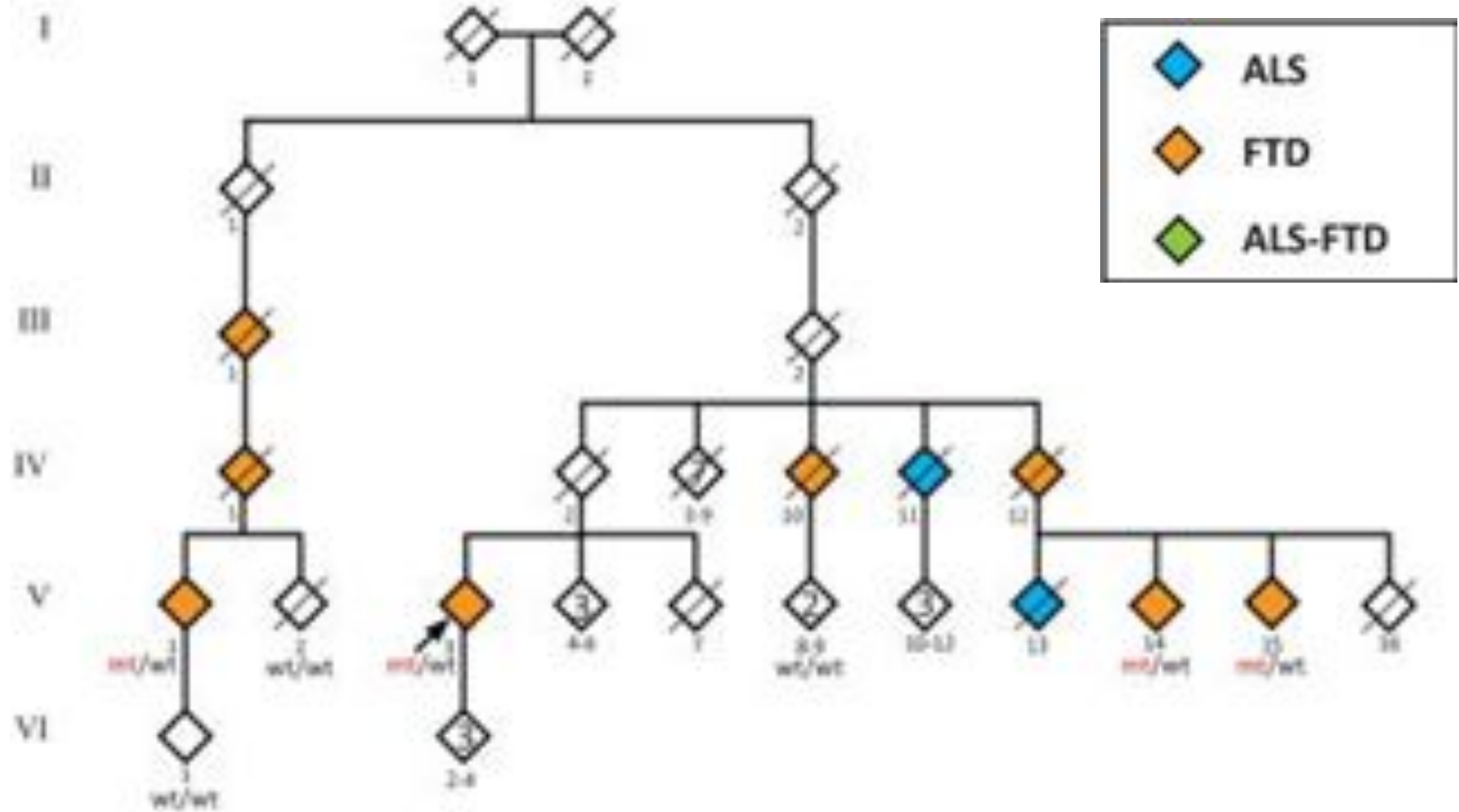
- Fenotüüp.....genotüüp
  - klassikalised fenotüübid
  - Huntingtoni haigus
- Konkreetne sündroom
  - Geenipaneelid
  - Korduste arvuga kulgevad haigused?
- Mitokondriaalse DNA mutatsioonidega kulgevad haigused
- Eksoomi sekveneerimine
- Kogu genoomi assotsiatsiooni uuringud

# Next generation sequencing - NGS

- Eksoomi sekveneerimine
- Statistiline analüüs
- Võrreldakse
  - Tervetega
  - Teada olevate mutatsioonidega
- Variatsioonid?
  - Uued mutatsioonid
  - Sekveneerimine triona – uued mutatsioonid

# Üks geen põhjustab erineva kliinilise pildiga haigusi

## B. DUTCH#1



# Polügeensed haigused

- Sclerosis multiplex
- Hilise algusega Alzheimeri haigus
- Parkinsoni haigus

