

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

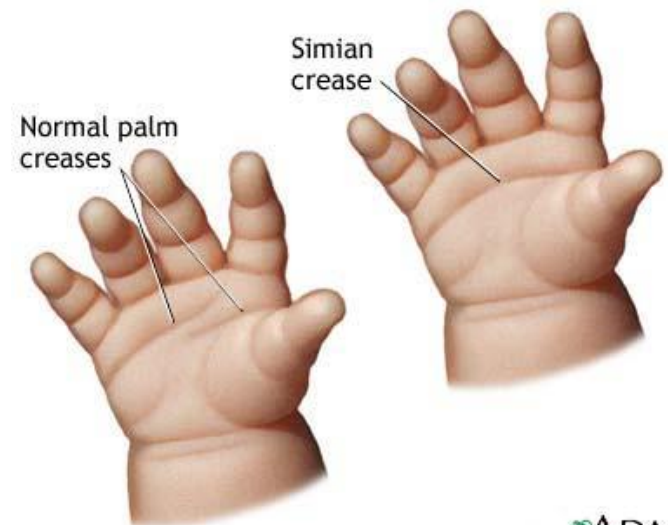
KROMOSOOMID

- 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

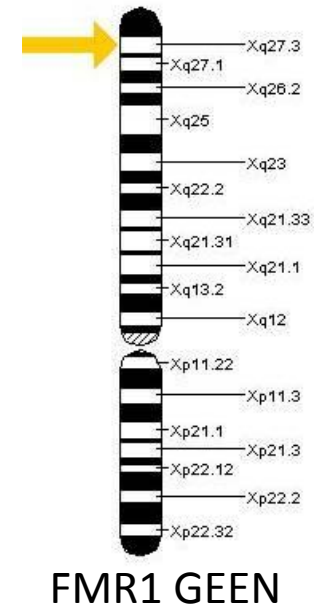
- β -amüloidi prekursori proteiini geeni– esimene geen, mille mutatsioonid seotud perekondliku, varajase algusega AD
- Mutatsioonid
 - Seotud piirkonnaga, mis määravad β -amüloidi prekursor valgu lõikamist 40-43 aminohappelisteks beeta-amüloidiks
- Downi sündroomiga isikutel on 21. kromosoomi trisoomia – neil on β -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

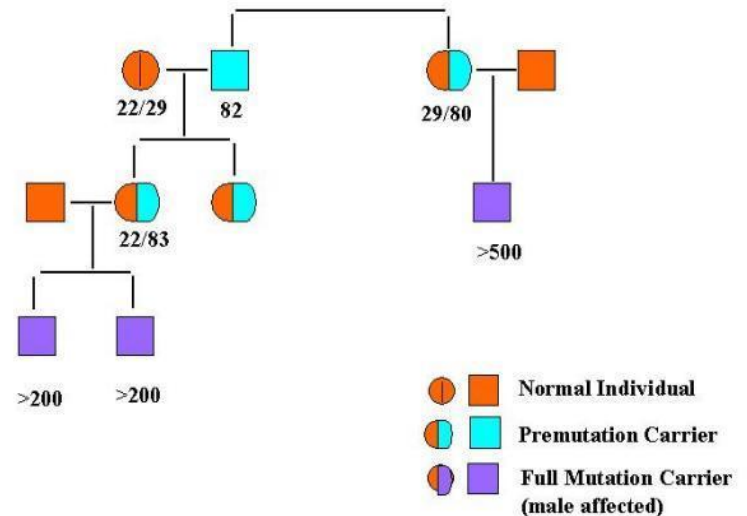
- Haiged

- 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

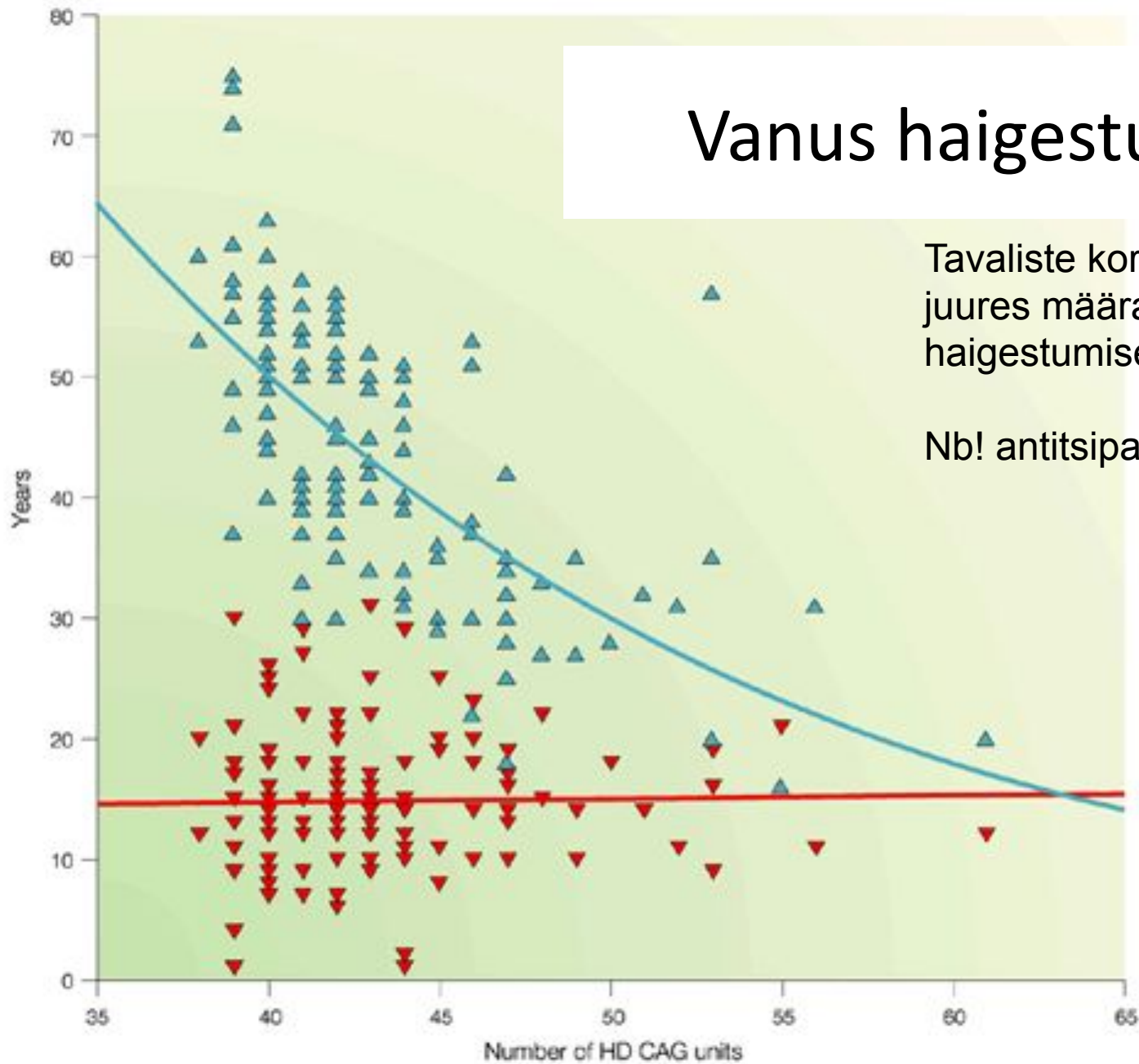
Autosoom-dominantne haigus

- 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 agregate tsütoplasmasse ja inklusioone raku tuumadesse kogu peaajus

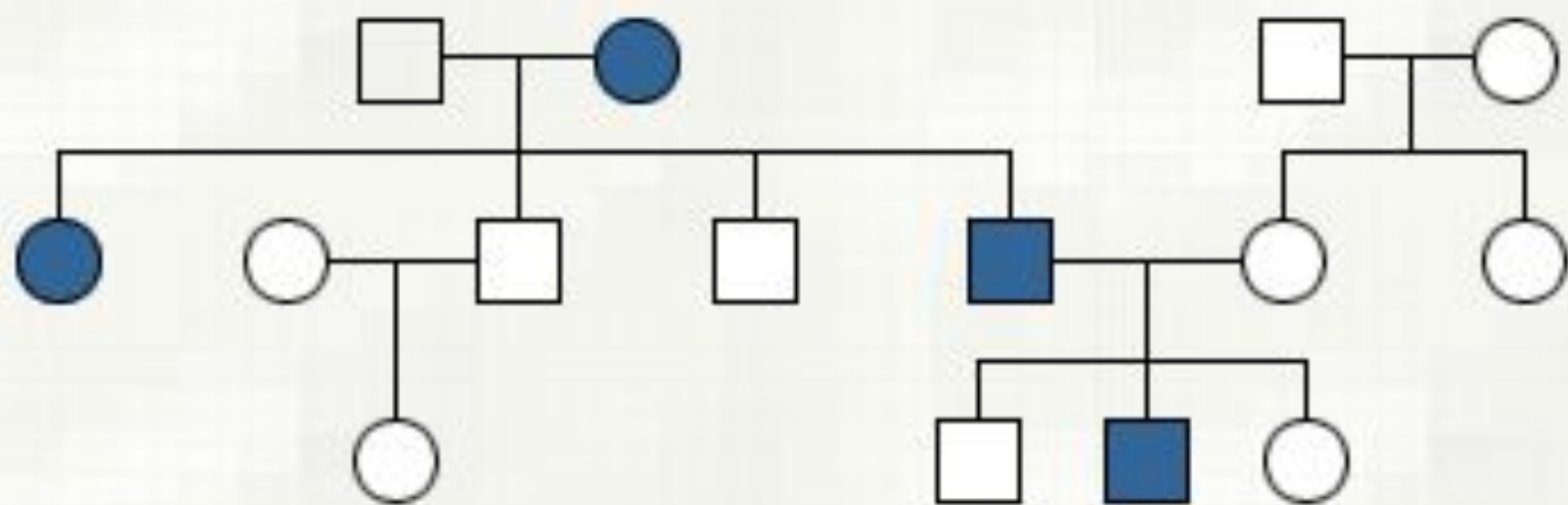
Vanus haigestumisel



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

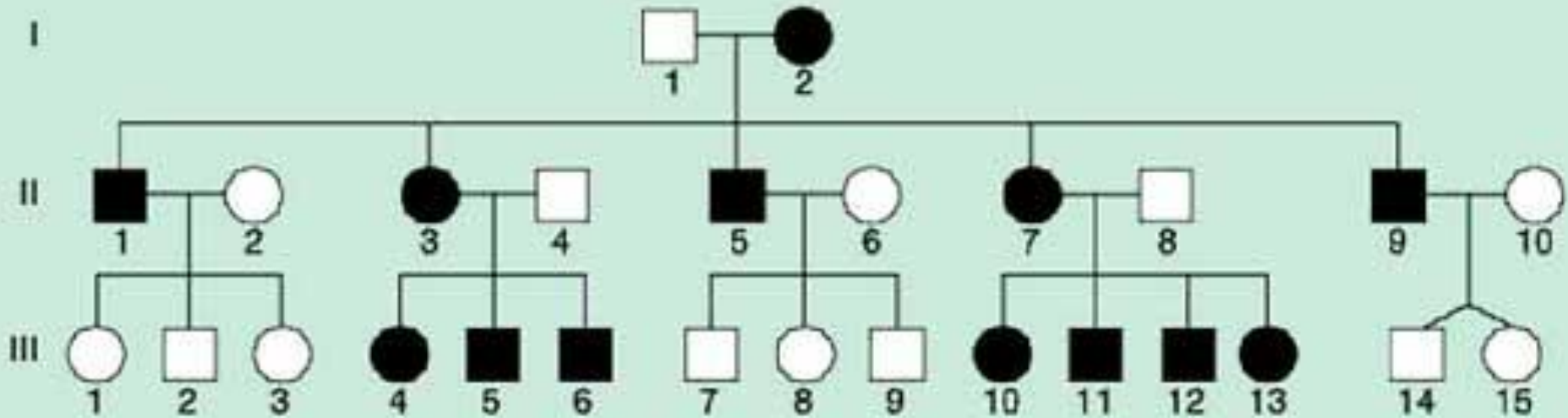
1988: The molecular era begins



- **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**

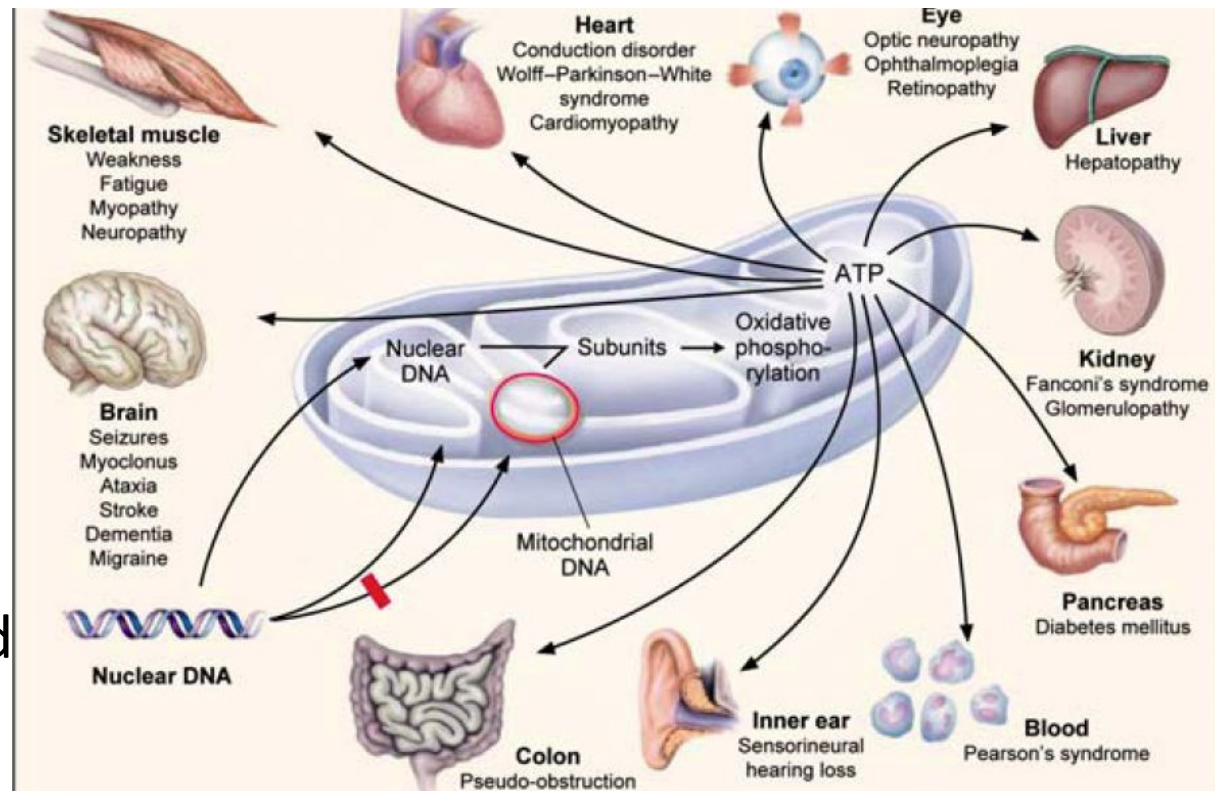
MITOKONDRIAALSED HAIGUSED

- 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
- Kuulmislangus
- 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

Polügeensed haigused

- Sclerosis multiplex
- Hilise algusega Alzheimeri haigus
- Parkinsoni haigus

