

Otozomal Dominant ve Otozomal Resesif Bozukluklar

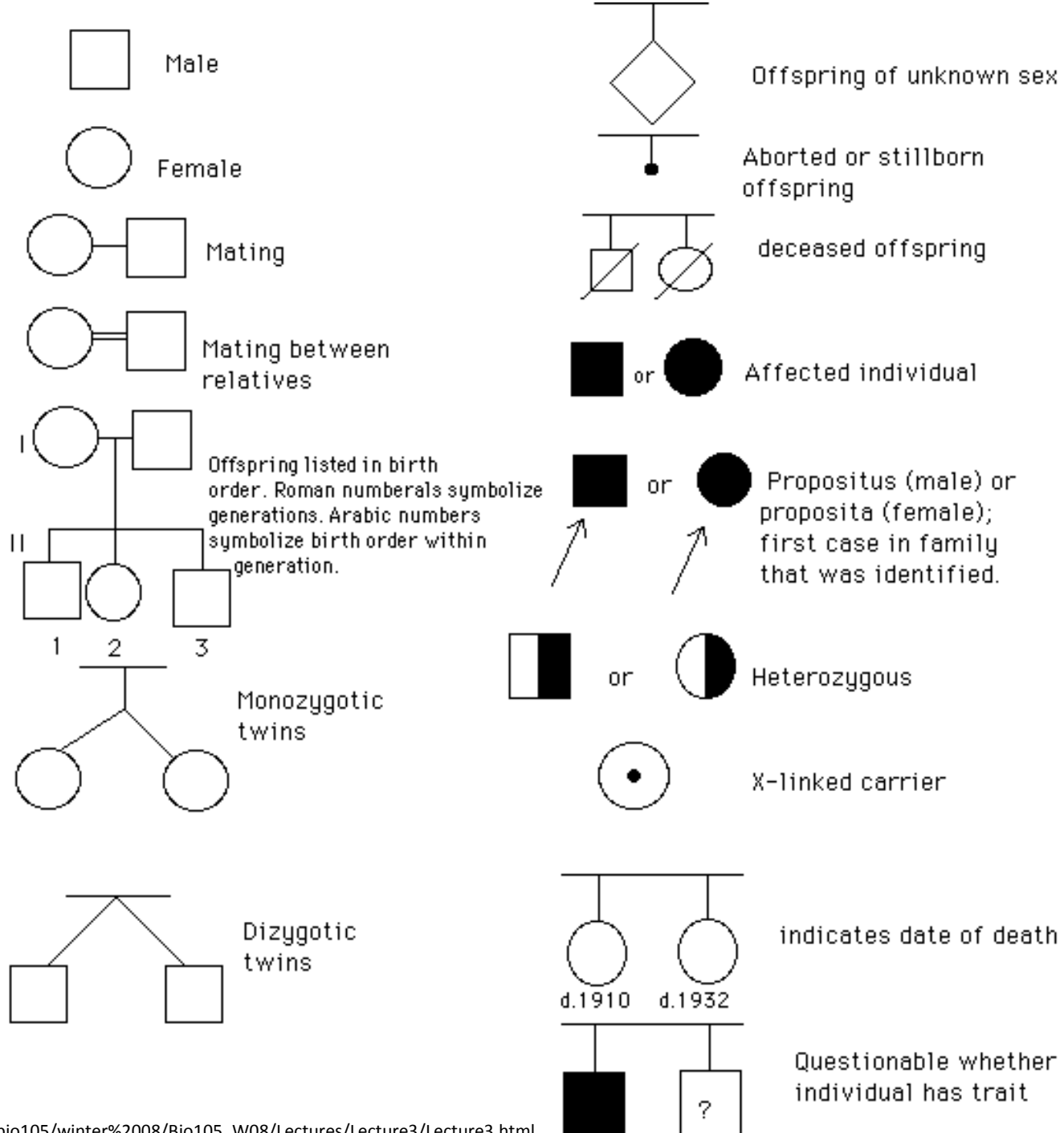
Hüseyin Çağsın

18/09/2015

Giriş

- Pedigri okuması için hatırlatmalar
- Otozomal dominant kalıtım ile ilgili konseptler
- Otozomal dominant bozukluklar
- Otozomal resesif kalıtım ile ilgili konseptler
- Otozomal resesif bozukluklar

Pedigrilerdeki semboller



Otozomal Dominant Kalıtım

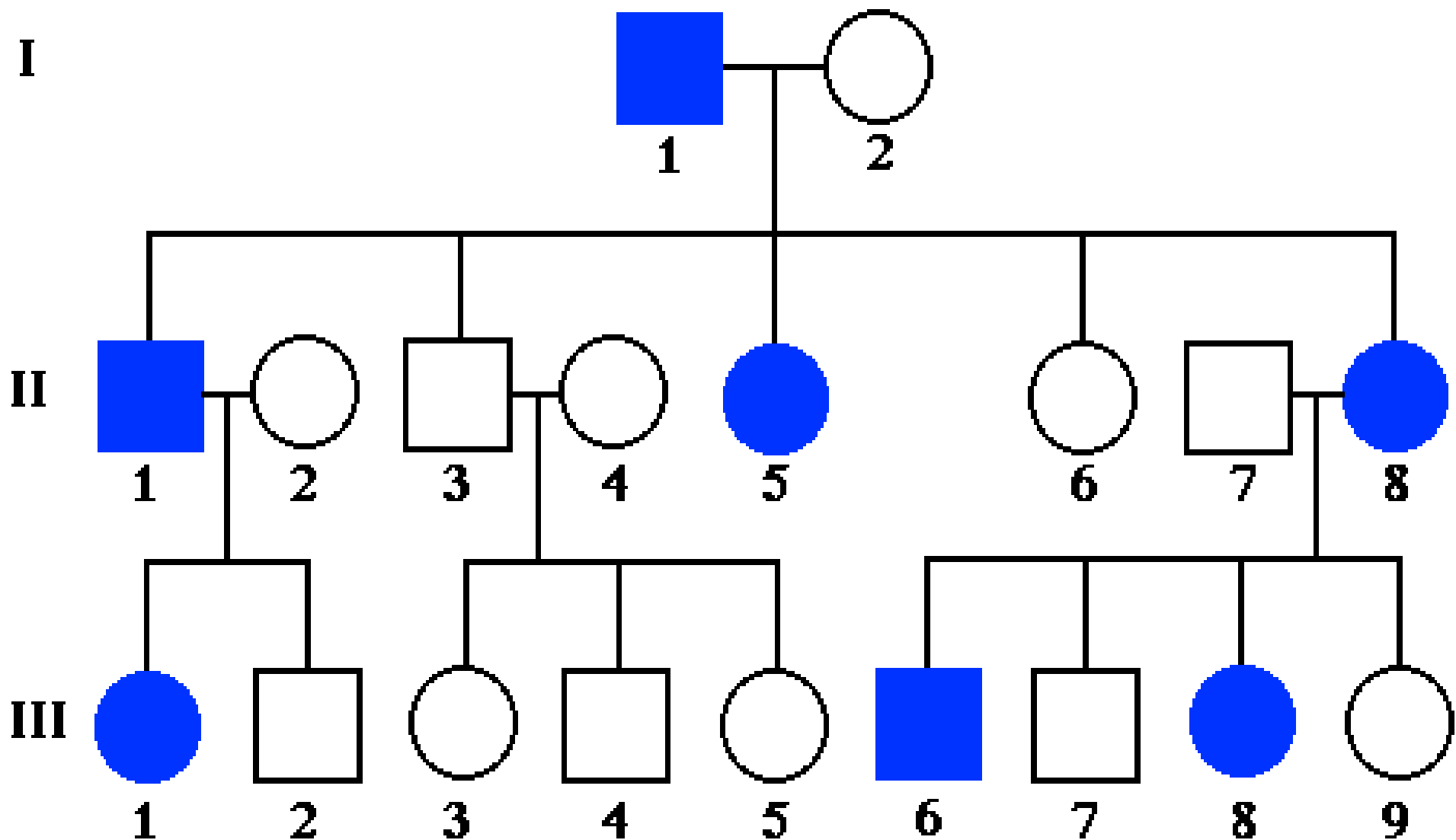
- Kişilerin en az bir ebeveyini etkilenmiştir
- Etkilenen kişilerin dominant özelliği diğer jenerasyonlara aktarma şansı %50 dir
- Büyük ailelerde, her jenerasyonda bir etkilenmiş kişi bulunur ve aktarın yatay düzlemededir
- Erkek ve dişiler aynı oranda etkilenir
- İki etkilenmiş ebeveyinin etkilenmemiş yavrusu olabilir

Ailesel Hiperkolesterolemi

- Otozomal dominant
- 500 de 1 UK prevalansı
- Yüksek kolesterol seviyeleri- özellikle LDL
- Ksantoma oluşumu (yağ birikimi)
- Mutasyonlardan dolayı geleneksel kolesterol tedavileri işe yaramaz
- Erken yaşta kardiovasküler hastalıklara sebep olabilir

Ailesel Hiperkolesterolemi

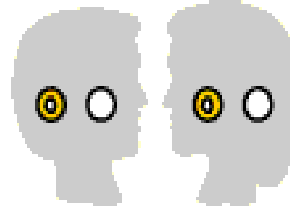
- Mutasyonlar
 - Chr 19 da LDR
 - Chr 2 de ApoB(çoğunlukla R3500Q)
 - Chr1 de PCSK9
- Mutasyonların sonuçları azalmış LDL reseptörü ve etkinliği veya azalmış LDL reseptör ligandır
- Böylelikle LDL çevrimi azalır ve fenotiple sonuçlanır



Pedigree 1. An idealized pedigree of a family with hypercholesterolemia, an autosomal dominant disease where the heterozygote has a reduced number of functional low density lipoprotein receptors.



Father Mother



○ – normal LDL allele

⦿ – defective LDL allele

Each child



Possibilities

- ⦿ + ⦿ = Homozygous: very few or no LDL receptors; most die very young
- ⦿ + ○ = Heterozygous: half normal number of LDL receptors; high cholesterol and risk early adult death
- + ⦿ = Same as above
- + ○ = Two normal alleles: normal LDL receptors

Huntington Hastalığı

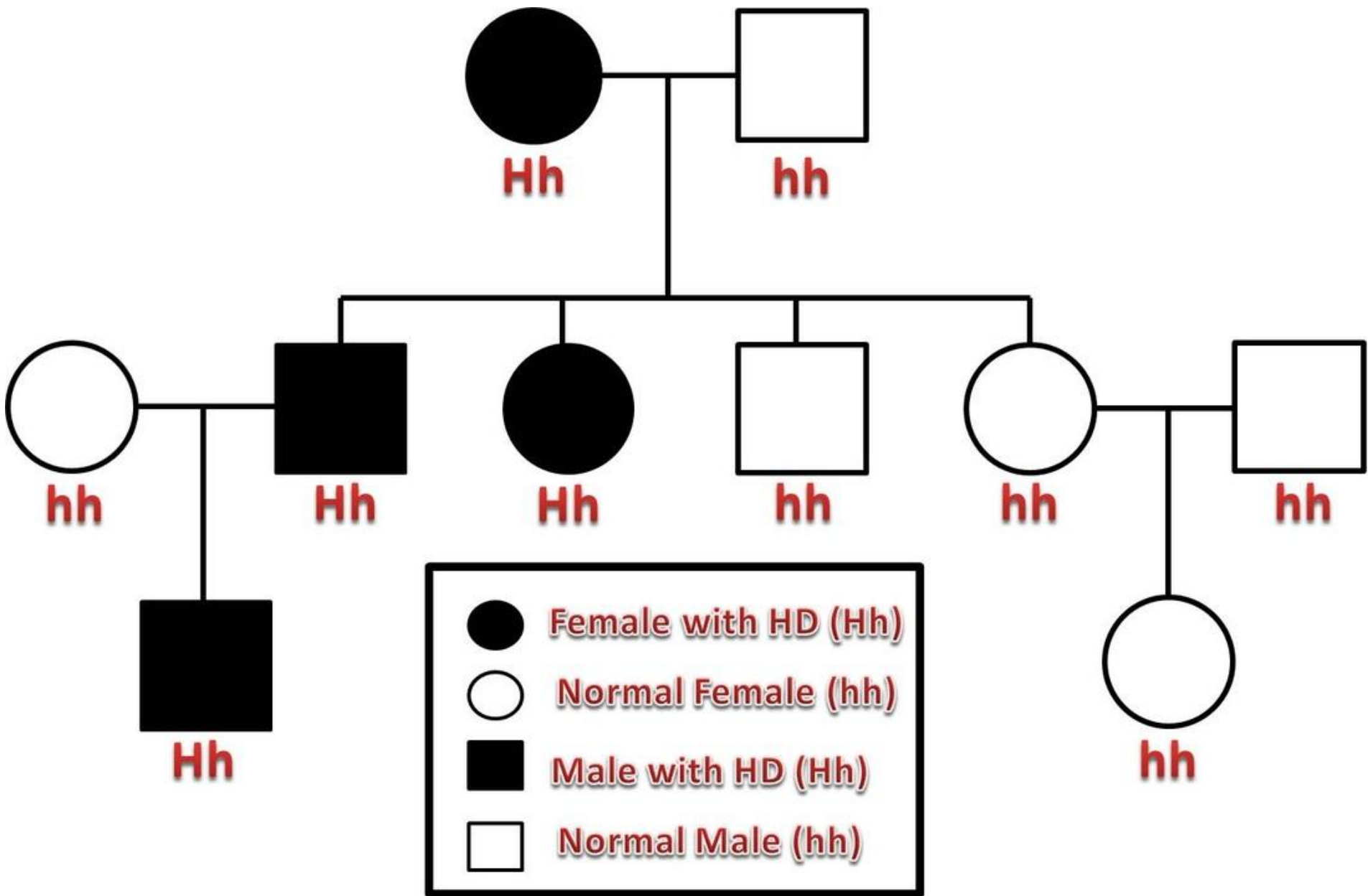
- Nörodegeneratif bozukluktur
- Kavrama problemleri
- Koordinasyon eksikliği
- İstemsiz ani kasılmalar ve mental becerilerin azalması
- Fiziksel becerilerin hastalık ilerledikçe azalması
- Demans ve düşmelere bağlı yaralanmalar

Huntington Hastalığı

- Üçlü tekrar bozukluğu
- Dünyadaki prevalansı 10 000 de 1
- Chr4 te HTT geni
- HTT geni CAG tekrarlarını barındırır
- Replikasyon sırasında 28 den fazla olan CAG tekrarları unstabildir.
- CAG tekrar ekspansiyonu Huntington Hastalığı'na sebep olur

Huntington Hastalığı

Tekrar sayısı	Klasifikasyon	Hastalık durumu	Yavru için risk
<26	Normal	Etkilenmez	Yok
27–35	ara	Etkilenmez	Artmıştır ama <<%50
36–39	Azalmış penetrans	Etkilenebilir yada etkilenmeyebilir	50%
40+	Tam penetrans	Etkilenir	50%
60<	Tam penetrans	Ağır şekilde etkilenir	50%

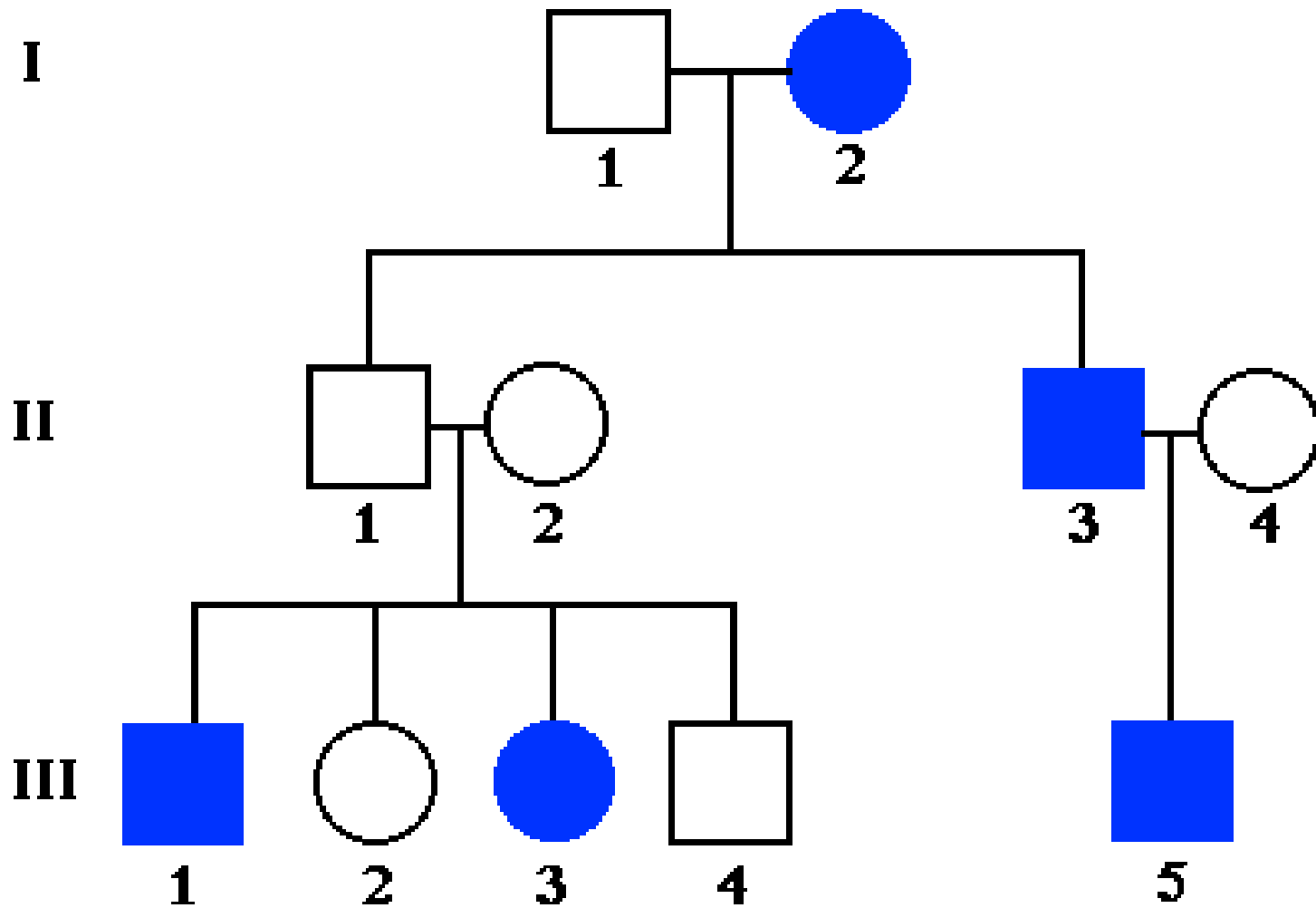


Huntington Hastalığı

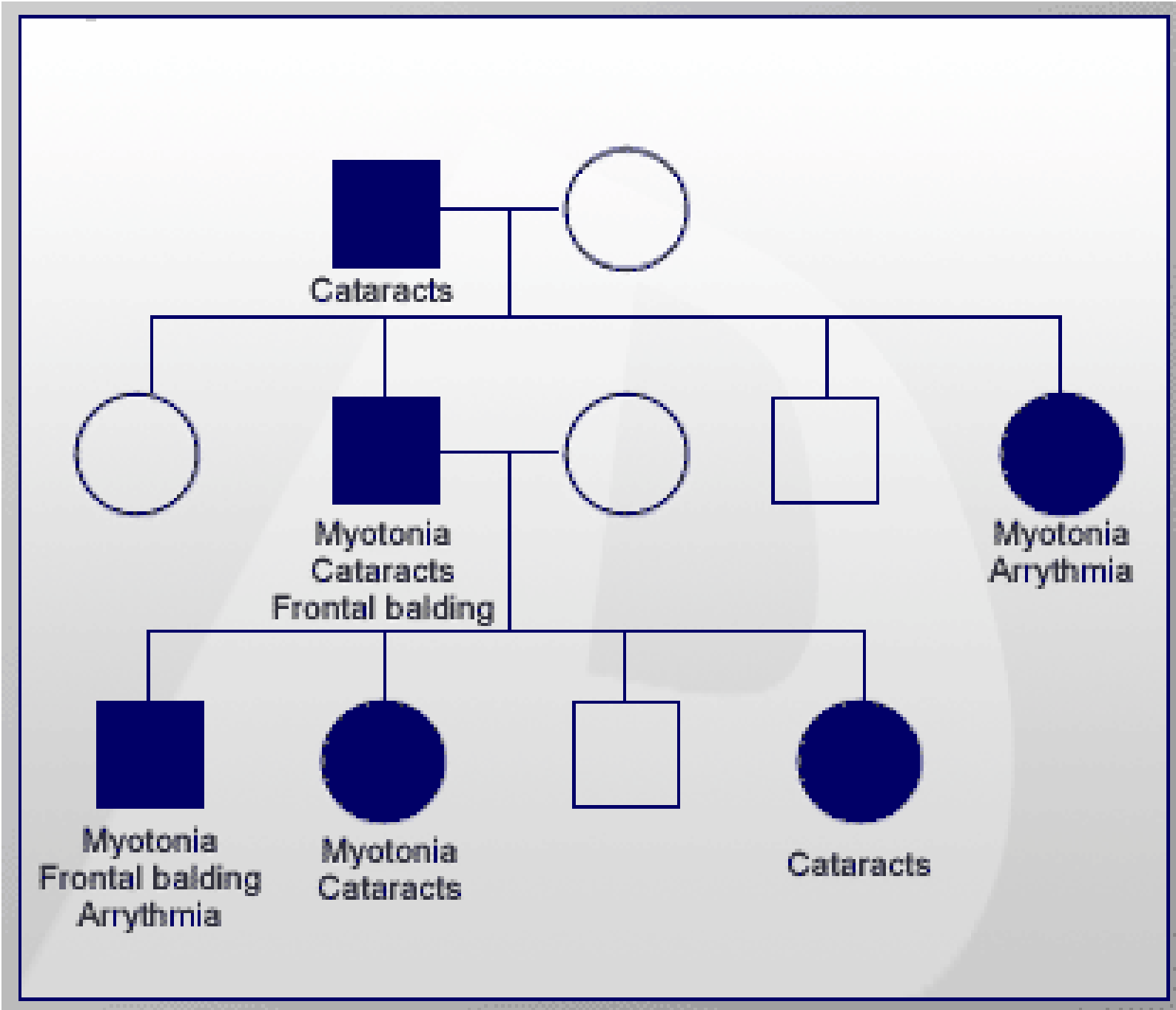
- Genetik beklenti
 - Genetik bozukluğun semptomları, jenerasyonlar ilerledikçe daha erken yaşta ortaya çıkmaya başlar.
Örnek : Huntington Hastalığı
- Huntington Hastalığı olan ailelerde genetik beklenti den dolayı semptomlar jenerasyonlar ilerledikçe daha hızlı seyrederek

Değişken Ekspresivite vs Tam Olmayan Penetrans

- Otozomal dominant özelliği olan kişiler, semptomların hepsini yada birkaçını gösterebilirler. Buna **değişken ekspresivite** denir.
- Otozomal dominant özelliği olan kişiler hastalık fenotipini eksprese edip etmeyebilirler. Buna **tam olmayan penetrans** denir.
- Değişken ekspresivite ve tam olmayan penetrans sadece otozomal dominant kalıtım ile ilişkilendirilebilir. Bu konseptler, otozomal resesif kalıtım ile ilgili değildir.

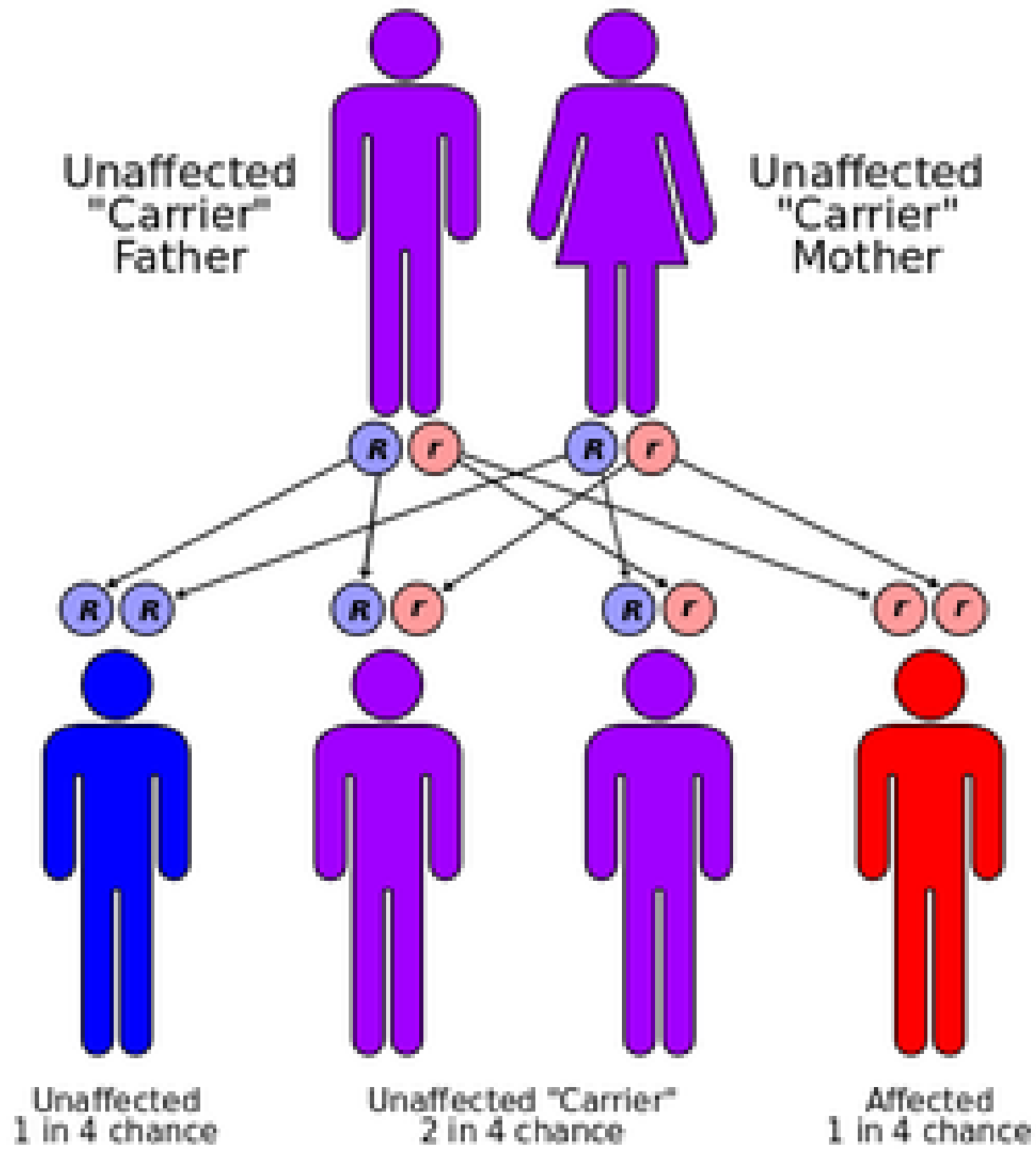


Pedigree 2. An idealized pedigree demonstrating the effects of incomplete penetrance.



Otozomal Resesif Kalıtım

- Erkek ve dişiler etkilenir
- Etkilenmiş kişilerin etkilenmemiş ebeveynleri olabilir. Böyle durumlarda her iki ebeveynin de taşıyıcı olması gerekir
- Ebeveynler taşıyıcıysa, yavrularının etkilenme şansı %25 tir
- Otozomal resesif özelliklere taşıyıcı riski de göz önünde bulundurulmalıdır
- Bozukluğu olan kişiler, genelde bir jenerasyonda ve bir fratridedir
- Akraba evlilikleri, paylaşılan alellerin sayısını artırdığı için otozomal resesif bozukluk riskini artırır.



Unaffected
"Carrier"
Father

Unaffected
"Carrier"
Mother

Unaffected
1 in 4 chance

Unaffected "Carrier"
2 in 4 chance

Affected
1 in 4 chance

Kistik Fibroz

- Ağırlaşan solunum sistemi hasarları ve kronik sindirim sistemi problemleri
- Semptomlar ve ağırlığı mutasyonlara bağlı olarak fazlaca değişkendir
- Çok sayıda mutasyon
- Otozomal resesif kalıtım
- Farklı şekillerde tedavi edilir. Mutasyonlara özel tedaviler bulunur

All mutations and their classes

All mutations

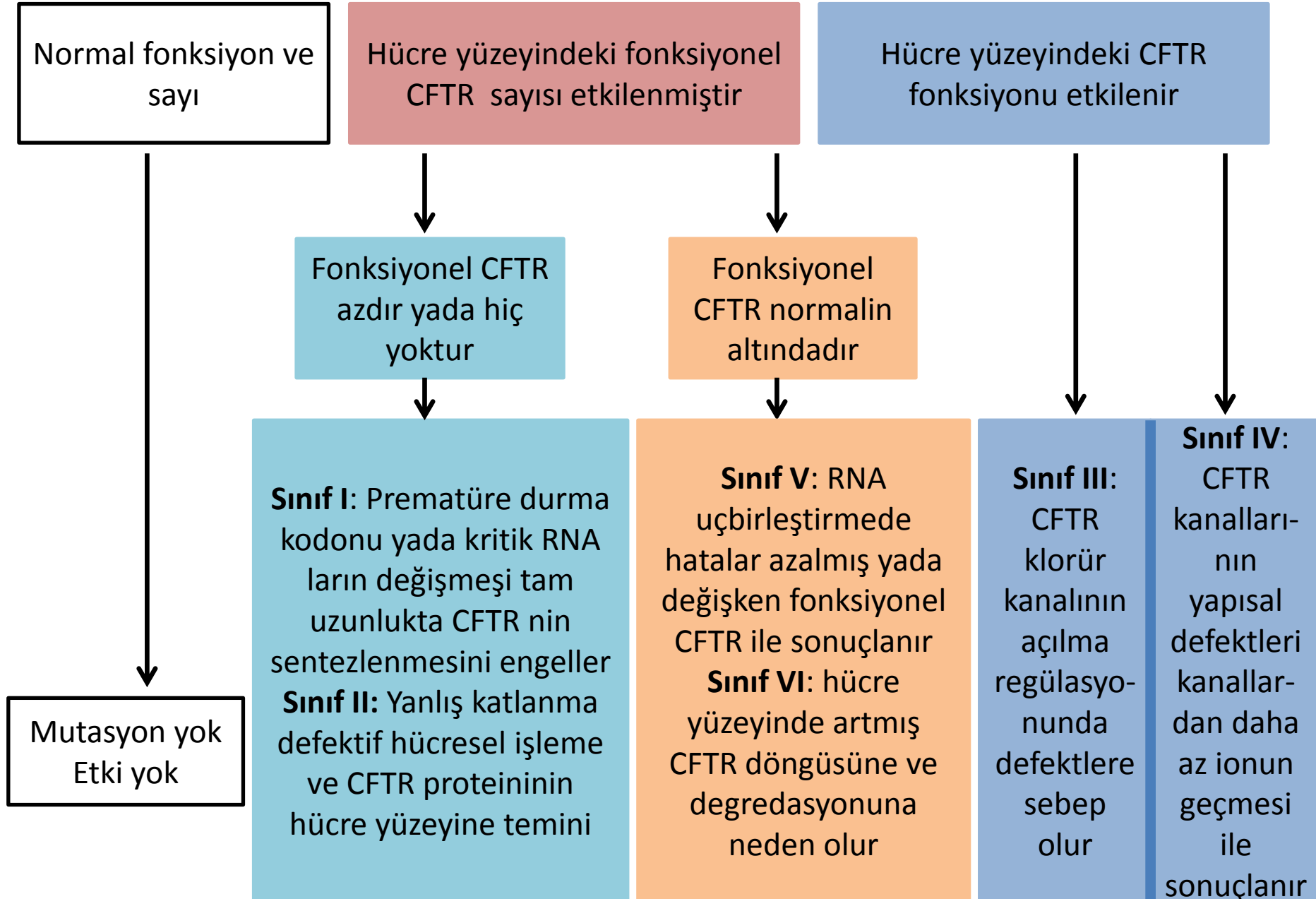
Current name	New name	Class	N	(%)
DF508	p.Phe508del	II	7516	(90.6)
G551D	p.Gly551Asp	III	466	(5.6)
R117H	p.Arg117His	IV	336	(4.1)
G542X	p.Gly542X	I	295	(3.6)
621+1G->T	c.489+1G>T	I	193	(2.3)
N1303K	p.Asn1303Lys	II	113	(1.4)
1717-1G->A	c.1585-1G>A	I	108	(1.3)
1898+1G->A	c.1766+1G>A	I	104	(1.3)
R560T	p.Arg560Thr	III	82	(1.0)
DI507	p.Ile507del	II	82	(1.0)
3659delC	c.3528delC	II	76	(0.9)
R553X	p.Arg553X	I	73	(0.9)
3849+10kbC->T	c.3717+10kbC>T	V	62	(0.8)
G85E	p.Gly85Glu	IV	57	(0.7)
E60X	p.Glu60X	I	53	(0.6)
D1152H	p.Asp1152His	IV	51	(0.6)
Q493X	p.Gln493X	I	50	(0.6)
W1282X	p.Trp1282X	I	42	(0.5)
1078delT	c.948delT	II	35	(0.4)
2184delA	c.2052delA	II	32	(0.4)
2789+5G->A	c.2657+5G>A	V	28	(0.3)
V520F	p.Val520Phe	III	27	(0.3)
R347P	p.Arg347Pro	IV	22	(0.3)
R1162X	p.Arg1162X	I	21	(0.3)
A455E	p.Ala455Glu	V	21	(0.3)
S549N	p.Ser549Asn	II	19	(0.2)
R347H	p.Arg347His	IV	14	(0.2)
R1158X	p.Arg1158X	I	12	(0.1)
711+1G->T	c.579+1G>T	I	11	(0.1)
3120+1G->A	c.2988+1G>A	I	11	(0.1)
R334W	p.Arg334Trp	IV	9	(0.1)
1161delC	c.1029delC	I	7	(0.1)
I148T	p.Ile148Thr	V	7	(0.1)

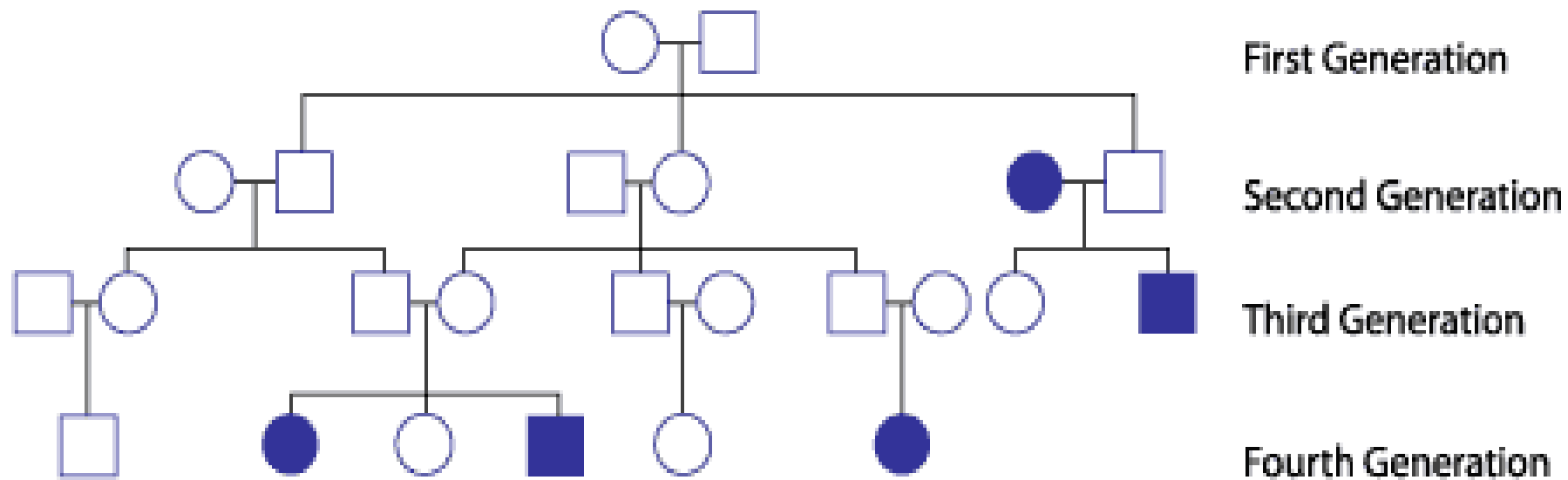
All mutations and their classes

All mutations

Current name	New name	Class	N	(%)
DF508	p.Phe508del	II	7516	(90.6)
G551D	p.Gly551Asp	III	466	(5.6)
R117H	p.Arg117His	IV	336	(4.1)
G542X	p.Gly542X	I	295	(3.6)
621+1G->T	c.489+1G>T	I	193	(2.3)
N1303K	p.Asn1303Lys	II	113	(1.4)
1717-1G->A	c.1585-1G>A	I	108	(1.3)
1898+1G->A	c.1766+1G>A	I	104	(1.3)
R560T	p.Arg560Thr	III	82	(1.0)
DI507	p.Ile507del	II	82	(1.0)

Kistik Fibroz Mutasyonları ve Fonksiyonel Etkileri





○ Female

□ Male

● ■ Person with cystic fibrosis

— Linking parents

| Linking parents to children

Tedavi

- Akciğerlerde biriken bakterilerle savaşmak için genelde antibiyotik
- Akciğerlerin açılması için fizyoterapi
- Bronkodilatörler
- Mutasyona özel tedaviler
 - p.Gly551Asp için Ivacaftor
 - p.Phe508del ve diğer sınıf I mutasyonları için gentamicin



Tay-Sachs Hastalığı

- Otozomal resesif
- Progresif nörodejeneratif hastalık
- Sindirilmeyen yağların beyin hücrelerinde birikmesi
- Genelde ölümcül, beklenen yaşam süresi 2-3 yaş
- Entellektüel disabilite, paraliz, demans ve körlük
- HEXA gen mutasyonları
- Gen üzerinde 78 mutasyon TSH ye sebep olur (genelde baz substitisyonları)

Tay-Sachs Hastalığı

- Lizozomlarda hayati önem taşıyan Heksosaminidaz A enziminin yetersiz aktivitesi
- Glikolipidler yıkılamaz
- Enzim tahliliyle teşhis
- Hastalığın çaresi yok
- Prenatal teşhis, preimplantasyon genetiği ve eş seçimi, hastalığı önlemede ve insidansını azaltmada etkilidir.

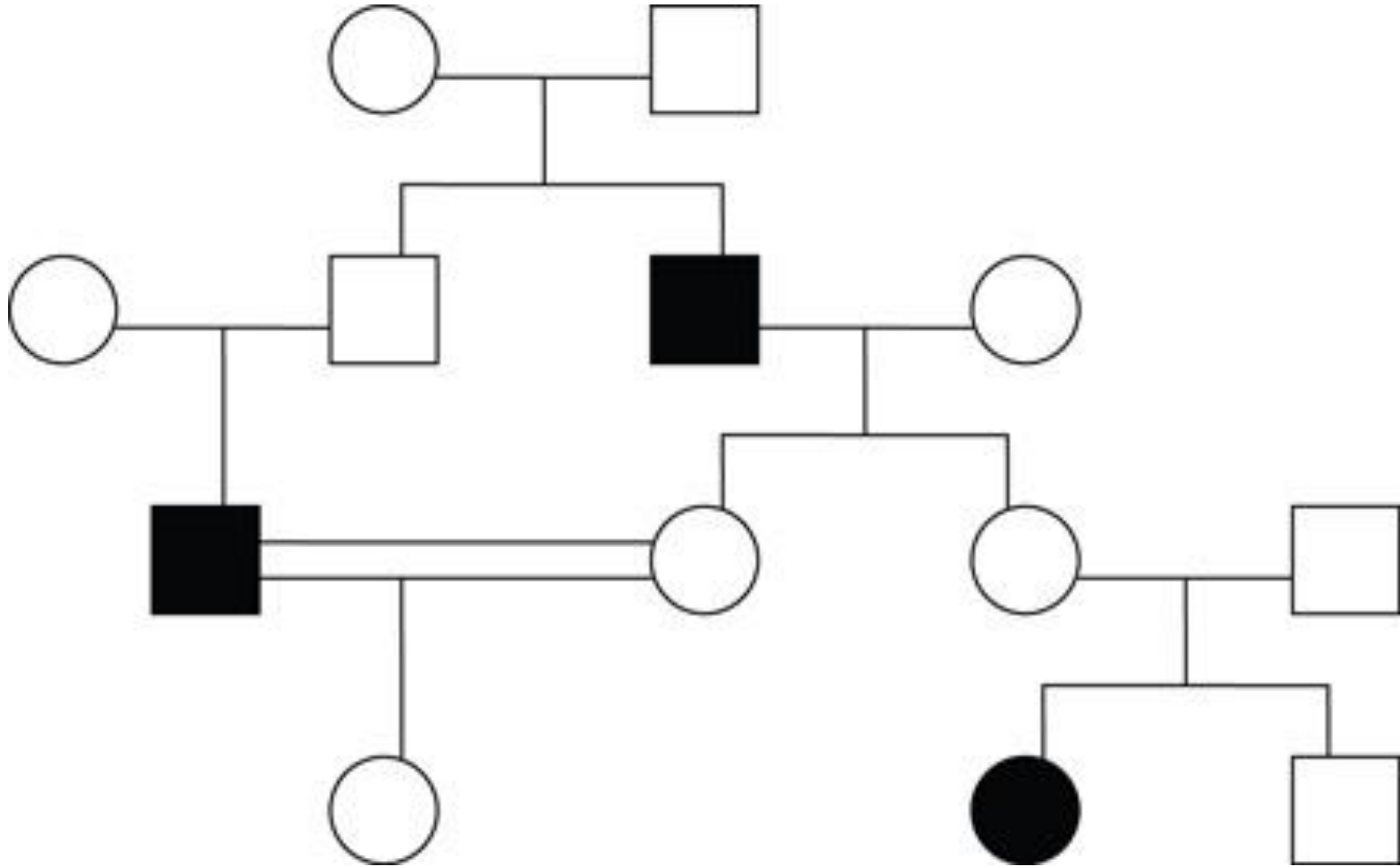
Ailesel Akdeniz Ateşi

- Otozomal resesif ve otozomal dominant şekilleri vardır
- 16p13.3 deki MEVF geni
- Bazı mutasyonlar otozomal dominant kalıtıma sebep olsa da çoğu mutasyonlar otozomal resesif kalıtıma sebep oluyorç. Bu da yarı yetmezlik sonucudur
- Hastalığın dominant şekli resesif şekline oranla daha ılımlıdır

Ailesel Akdeniz Ateşi

- Tekrarlayan ateş yükselmeleri
- Enflamasyon ve ağrı
- Böbrek yetmezliğiyle amiloidoz
- Erken yaşta, genelde çocuklarda görülür
- Kontrol edilebilir bir hastalıktır
- Kolşisin kullanımı ağrılı atakları ve amiloidozu engeller

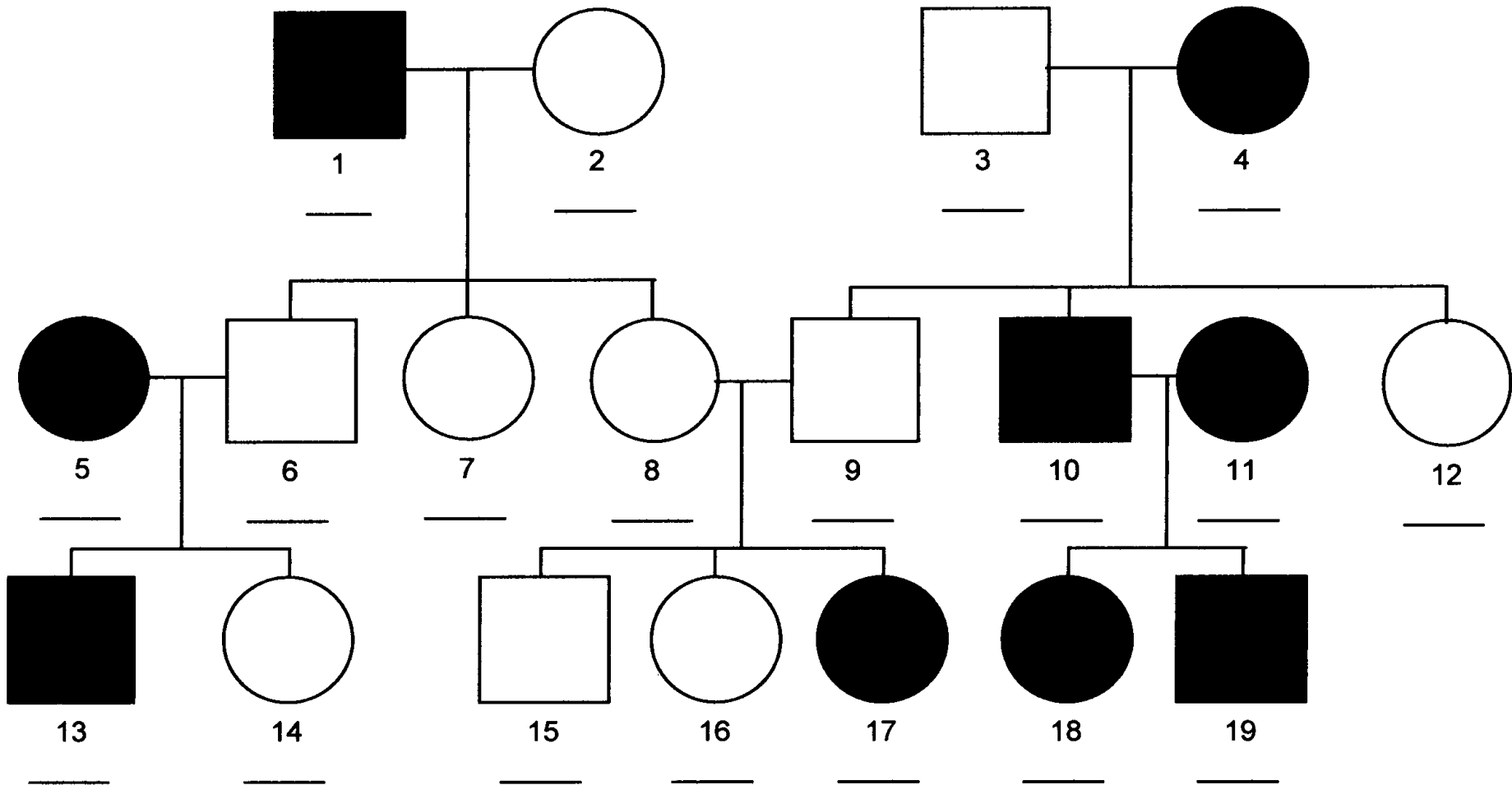
Ailesel Akdeniz Ateşi



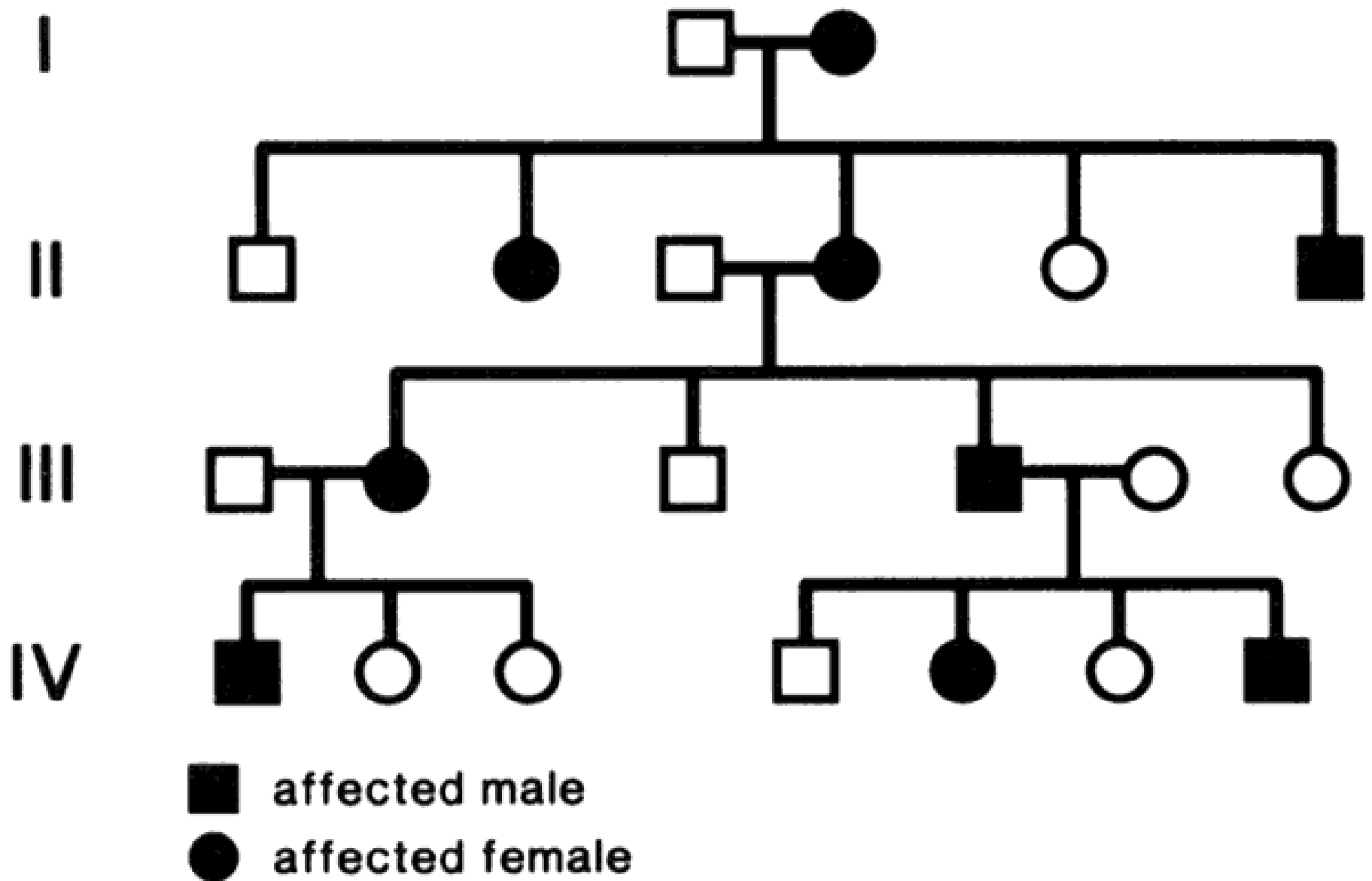


19 10 2007

Pedigri 1



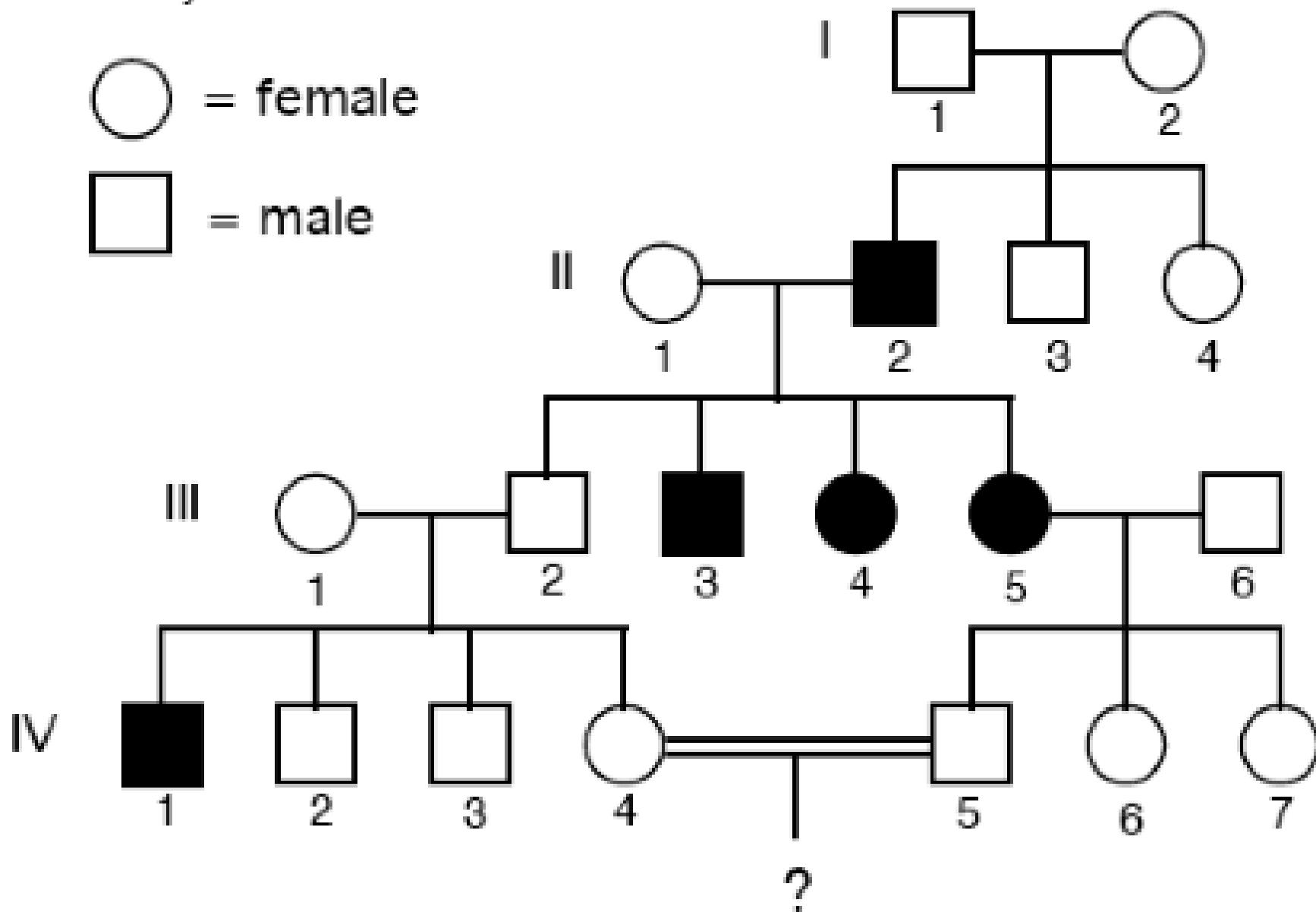
Pedigri 2



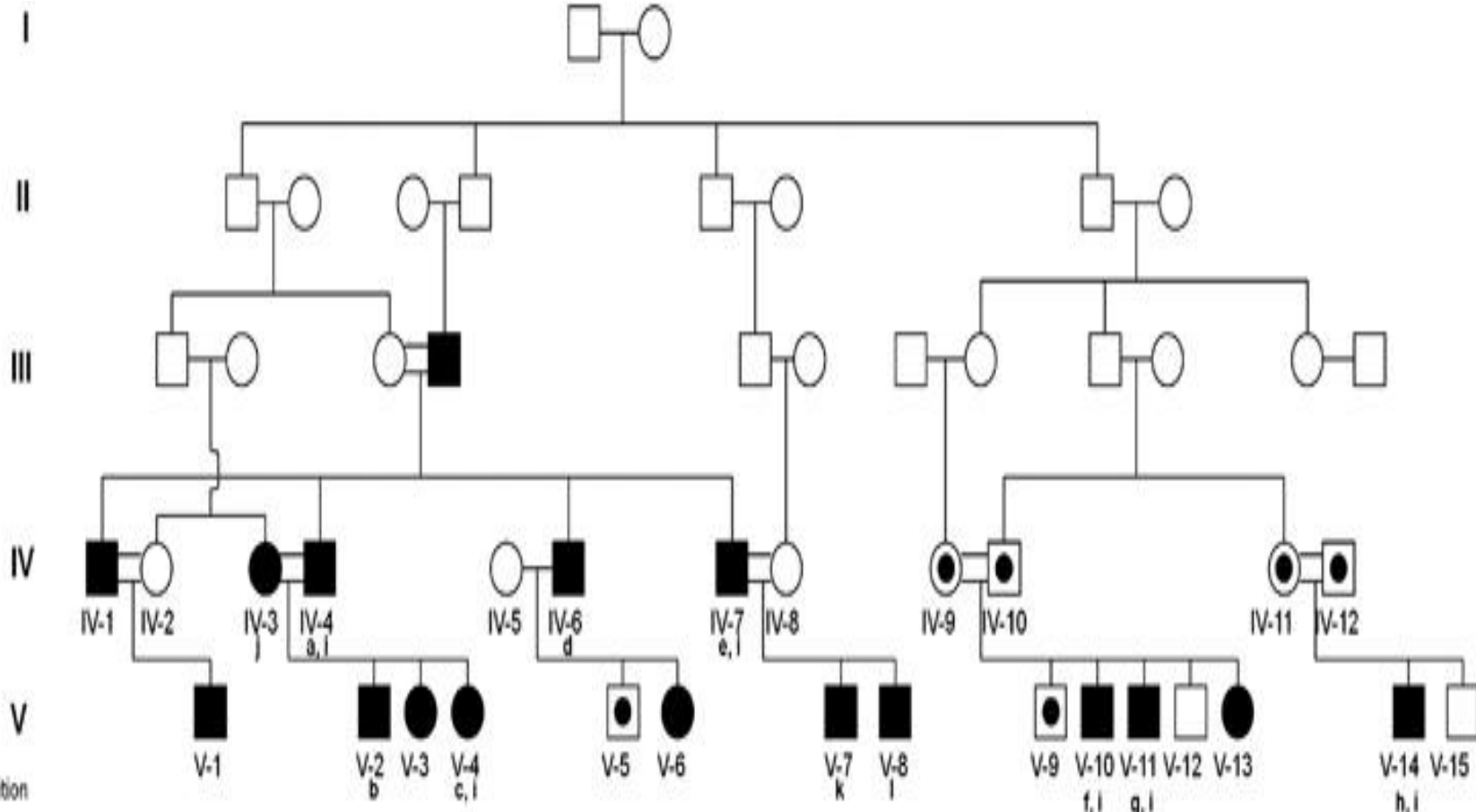
Pedigri 3

○ = female

□ = male

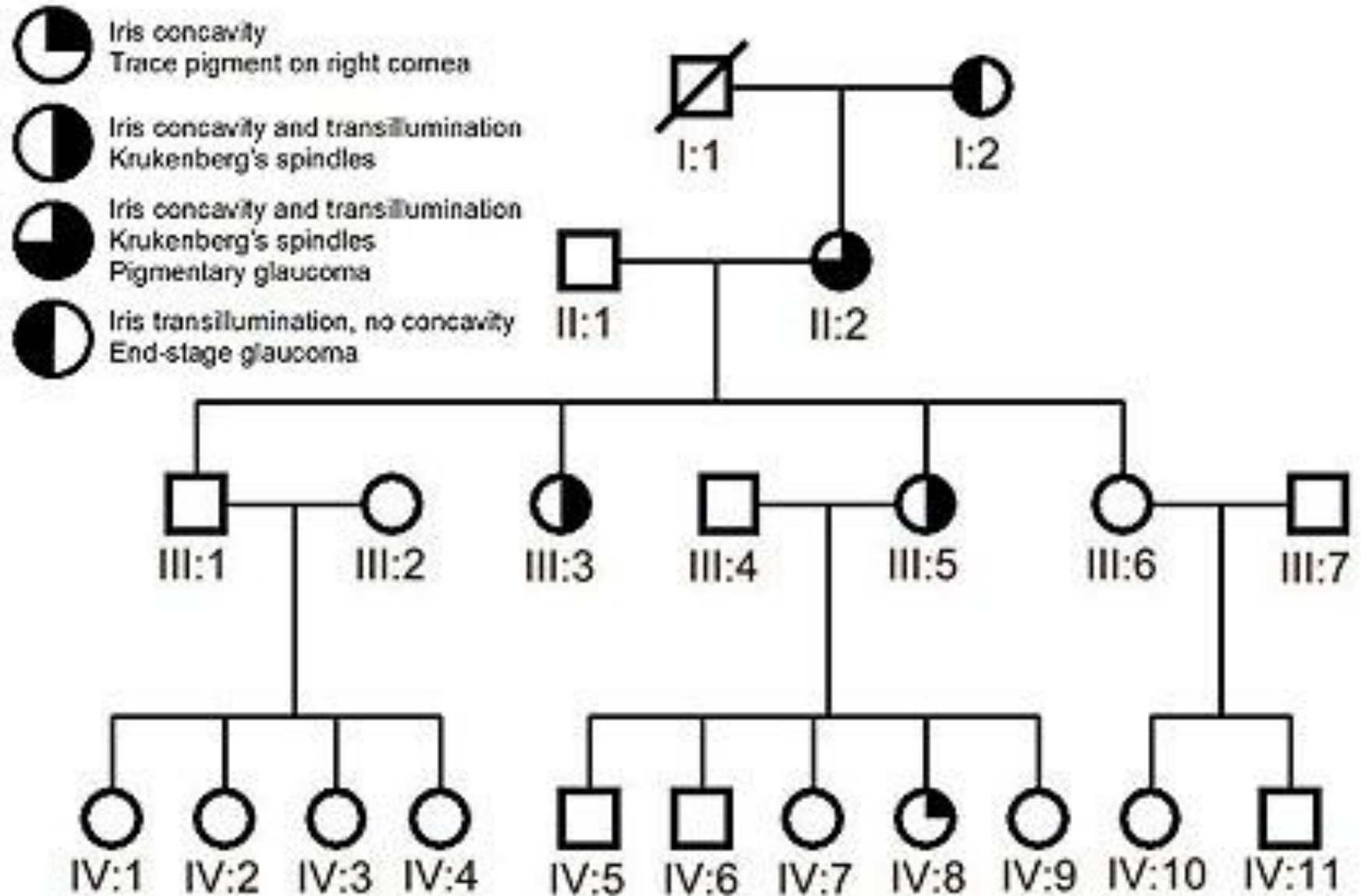


Pedigri 4



marker	position	IV-1	IV-2	IV-3	IV-4	IV-5	IV-6	IV-7	IV-8	IV-9	IV-10	IV-11	IV-12	V-1	V-2	V-3	V-4	V-5	V-6	V-7	V-8	V-9	V-10	V-11	V-12	V-13	V-14	V-15
D2S2188 (175.60 Mb)		11	13	11	13	11	11	11	11	46	11	41	61	11	64	16	14	15	13	13	11	11	53	11	13	12	11	32
D2S2314 (176.86 Mb)		45	11	41	41	44	44	44	44	35	44	34	54	44	23	42	43	41	44	44	44	44	14	44	44	44	44	44
HOXD13-MS (177.30 Mb)		73	62	76	74	77	77	77	77	21	77	27	17	77	22	72	72	73	74	74	77	77	34	77	74	72	77	42
D2S148 (178.23 Mb)		32	22	32	32	33	33	33	33	22	33	23	23	33	32	33	32	32	32	32	33	33	22	33	32	32	33	22
D2S2261 (181.50 Mb)		36	62	36	32	33	33	33	33	61	33	63	13	33	26	32	36	24	32	22	23	23	42	23	32	35	33	25
D2S2273 (184.14 Mb)		13	33	13	13	11	11	11	11	23	11	21	31	11	12	11	12	33	13	33	31	31	33	31	13	12	11	32
D2S1361 (186.22 Mb)		22	44	24	21	22	22	22	22	33	22	32	32	22	34	23	24	15	21	11	12	12	51	12	21	23	22	13

Pedigri 5



Özet

- Otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım birbirinden farklıdır
- Değişken ekspresivite, tam olmayan penetrans ve yarı yetmezlik otozomal dominant kalıtım olduğunda göz önüne alınır
- Otozomal resesif kalıtımda taşıyıcı riskine dikkat edilmesi gerekir
- Hastalığın ağırlığı, resesif yada dominant olması ile alakalı değildir
- Farklı kalıtım modellerinde, hastalığın daha sonraki jenerasyonlara geçmesi farklı yollarla olabilir