

НОВ БЪЛГАРСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ЦЕНТЪР ПО ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ - СОФИЯ

К А З У С

По Биология

Тема: Хромозомни нарушения– Синдром на Даун

Оля Тодорова Борисова, фак. № F44634

София, 2009

За всеки един от нас най-важни са животът и здравето на децата ни. За много от рисковете в съвременната среда, в която живеем, ние сме информирани, чели сме, знаем как да предпазим нас и нашите деца. За други сме чували, но не знаем достатъчно поради липса на добре поднесена и ясна информация или пък поради пренебрегване на дадения проблем. Надали има родител, който да не се е молил детенцето му да се роди живо и здраво. С напредването на медицината и технологиите ние сме по-спокойни, когато бременността на майката се следи, правят се ултразвукови прегледи, изследвания на кръв и урина. За съжаление, обаче, с вродени аномалии годишно у нас се раждат от 3-5% от новородените (около 3700 деца). От 35 до 70% от хоспитализираните болни са със заболявания, в които генетичният фактор е определящ. Проблемът съществува и не бива да закриваме очи, молейки се да не се случи на нас. От нас, от Вас и най-вече от медицинските специалисти, в чиито ръце поверяваме нашето здраве и живота на децата си, зависи популяризацията на този проблем и особено на възможностите за профилактика на вродените аномалии. В България се провежда национална програма за диагностика и профилактика на наследствените болести, вродените аномалии и предразположения. СБАЛАГ Майчин дом е национален център по изпълнение на генетичната програма.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Генетичните заболявания най - общо се свеждат до три групи:

1. Хромозомни заболявания - включващи липса, промени в броя или аномалия в строежа на една или повече хромозоми, което води до излишък или дефицит на генетичен материал.
2. Унаследяване на заболяването по закона на Менден, или моногенни наследствени заболявания - те са детерминирани главно от един мутантен ген. При тези заболявания се проявяват типове унаследяване, които могат да бъдат класифицирани като автозомно - доминантни, автозомно - рецесивни и Х свързани.
3. Многофакторни заболявания, причинени от взаимодействието между множество гени и множество екзогенни фактори или фактори на околната среда. Въпреки че много от тези многофакторни заболявания, като например есенциалната хипертония вродената цепка на горната устна на небцето се считат за фамилни, типът на унаследяване е комплексен и

рискът за роднините е по-малък, отколкото при моногенните (по законите на Мендел) заболявания.

Всяка от тези групи поставя различни проблеми по отношение на етиологията, профилактика, диагноза, генетична консултация и лечение.

ХРОМОЗОМНИ БОЛЕСТИ

Под хромозомни болести разбираме вродените аномалии, при които могат да се открият под микроскоп промени в броя или структурата на хромозомите. С хромозомни болести у нас се раждат около 420 деца годишно. Независимо, че броят на хромозомните болести е над 400 вида 5 от тях заемат 90-95% от случаите. При 50% от болните се намира болест на Даун (тризомия 21 или три 21-ви хромозоми). Останалите 45% от болните са с: тризомия 13, тризомия 18 и полово свързаните аномалии - синдром на Turner (45,X0), синдром на Klinefelter (47,XXY) и допълнителна Y (47,XYY) или допълнителни X+Y (48XXYY) хромозома.

ЗА ХРОМОЗОМНИТЕ БОЛЕСТИ Е ХАРАКТЕРНО:

1. В 95% от случаите (регулярни форми) рискът за повторение е сравнително нисък - около 1%. При останалите 4 - 5% (транслокационни форми) рискът е много висок и достига до 100% при всяка следваща бременност.
2. Наблюдава се значимо повишаване на риска, в зависимост от възрастта на бременната. Например, при бременна на възраст 20 - 24 години (към датата на раждането) рискът за раждане на дете с болестта на Даун е 1 : 1 400, докато при бременна на възраст 36 години рискът е 1 : 275, толкова е и рискът от амниоцентезата.
3. При 40 - 50% от спонтанните аборти до втори месец на бременността се намират хромозомни аномалии.

Кариотипа на индивида (броят на структурата на хромозомите) може да бъде установен за лесно достъпни тъкани материали като например лимфоцити от периферна кръв или кожа. Те се отглеждат в тъкани култури до поява на активна клетъчна пролиферация и след това се приготвят единични клетки за изследване хромозомите под микроскоп. Всяка индивидуална хромозома може да

бъде идентифицирана чрез специално оцветяване. Например някои хромозоми сегменти, имащи афинитет към флуоресцентни багрила (като кинакрин хидрохлорит), могат да се визуализират при флуоресцентна микроскопия или при третиране със специални багрила (Гимза) и протеолитични ензими (трипсин). При тези техники се получава характерно за всяка хромозома лентово оцветяване.

Броят на хромозомите в нормалните индивиди е 46, от които 44 са 22 - та чифта афтозоми, а останалите две са полови хромозоми. Жените имат две X хромозоми (XX), а мъжете имат една X и една Y хромозома (XY). Всяка от 22 - те двойки автозоми и от двете полови хромозоми може да бъде разпозната по размерите ѝ, разположението на центромери от индивидуалното лентово оцветяване. Относителната дължина на рамената и мястото на центромера се използват по - нататък като критерии за разпределяне на човешките хромозоми в седем групи (обозначени от А до G).

Ако гамета с една излишна хромозома ($n + 1$) бъде оплодена от нормална хаплоидна гамета (n), ще се получи зигота, а от нея – индивид, в чийто кариотип ще има една хомологна тройка хромозоми ($2n + 1$). Такова увеличаване на броя на хромозомите се нарича тризомия, а индивидите с такива кариотипове – тризомици.

Процентно заболяемостта е следната: 0.5 до 0.7% от новородените имат хромозомно заболяване, 0.3% имат риск за умствена изостаналост в резултат на някакво хромозомно заболяване. От тях 80% се дължи на синдрома на Даун; 4.5% - на други тризомии; 9% - на аномалии на половите хромозоми и 6.5% - на други дефекти. Всички заболявания на автозомните хромозоми и само някои на половите водят до умствено изоставане.

Хромозомни разстройства /нарушения в кариотипа/ се дължат на промени в структурата на хромозомите (хромозомни мутации) или в броя на хромозомите (геномни мутации). Прието е при тях да се използва термина „синдром” – комплекс от характерни за съответното заболяване признаци (симптоми). Като правило болните са бесплодни, ако доживеят въобще полова зрялост. Това се дължи на първично нарушение в структурата на половите органи или нарушено образуване на гаметите по време на мейозата.

ХРОМОЗОМНИТЕ МУТАЦИИ МОГАТ ДА БЪДАТ НЯКОЛКО ТИПА:

Делеция: Делецията е мутация, при която се губи фрагмент от хромозомата. Тя е вътрешна, когато е резултат от две разкъсвания, свързване на крайния фрагмент и елиминиране на междинния. Ако откъснатия фрагмент е открая на хромозомата делецията е терминална (дефишънс). Тя е резултат от едно разкъсване, при което се получава фрагмент от хромозомата. Фрагментът без центромера не може да се залови за нишките на делителното вретено и при деленето се губи.

Големите терминални делеции в хомозиготно състояние са летални. Фенотипният ефект на делецията се дължи на отпадане на гени, на количествени промени в наследствения материал и на нарушаване на генния баланс.

Дупликация: Това е мутация при която даден фрагмент от хромозомата, съдържащ един или няколко гена, е повторен два или повече пъти в резултат на грешна репликация. Големите дупликации нарушават генния баланс, при което жизнеспособността и плодовитостта на индивидите намалява.

Инверсия: Структурно изменение, при което даден участък от хромозомата се завърта на 180°, при което се нарушава последователността на гените в хромозомата. Тя е резултат от две разкъсвания в хромозомата, при което средният участък е свързан със страничните два в обратна позиция. В единия случай обърнатият участък включва центромерата и това може да промени морфологията на хромозомата. В другия случай обърнатият участък не включва центромерата (засяга едното рамо на хромозомата). Генният баланс при инверсиите се запазва, но се променя мястото на част от гените. Инверсиите повлияват размножителните способности на индивидите, защото пренареждането на гените влияе на нормалното протичане на мейозата. Те потискат кросинговъра и увеличават мутациите, свързани с промяната в броя на хромозомите.

Геномните мутации могат да бъдат кратни промени в броя на хромозомите (полиплоидии) – например $3n$, $4n$, $5n$ и т.н. (вместо $2n$), които най-често са нежизнеспособни и приключват с аборт в най-ранните срокове на бременността. По-честият вид геномни мутации са некратните промени в хромозомния брой (анеуплоидии) – наличието на 1 (тризомия), 2 (тетразомия) или повече добавъчни хромозоми, или липса на една от двете хомоложни хромозоми в хромозомната двойка – монозомия. Във всички случаи се нарушава нормалното взаимодействие

или балансът между гените в генома. Анеуплоидията може да засегне както автозомите, така и половите хромозоми.

ДИАГНОСТИКА НА ХРОМОЗОМНИТЕ БОЛЕСТИ

Единствената възможност за поставяне на точна диагноза при хромозомните болести е цитогенетичният анализ под микроскоп на изолираните от кръвни клетки хромозоми. В редки случаи се налага молекулярно-цитогенетичен анализ, който в момента се извършва само в Катедрата по медицинска генетика в Майчин дом - София. Диагностичен хромозомен анализ у нас може да се извърши в цитогенетичните лаборатории на Майчин дом и цитогенетичните лаборатории на университетските болници в Пловдив, Плевен, Варна и Стара Загора. Продължителността на анализа е около 1 седмица. Цитогенетичното изследване е задължително да се провежда при всички пациенти с клинични данни за хромозомно заболяване, а в случаите на транслокации се изследват и родителите.

ПОКАЗАНИЯ ЗА ХРОМОЗОМНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Хромозомно изследване се назначава само при определени клинични данни за наличие на хромозомна болест:

1. Множествени малформации.
2. Неизяснено умствено изоставане.
3. Два или повече спонтанни аборти или мъртви раждания.
4. Неизяснени репродуктивни проблеми.

Разбира се има и други показания, като, например, клинични данни за хромозомна болест, но те могат да се определят само от висококомпетентен клиничен генетик.

СИНДРОМ НА ДАУН

През 1864 г. английският лекар Джон Даун пръв описва в детайли

симптомите на заболяването, наричано по това време „монголоидна” идиотия. Синдромът на Даун е една от най-често срещаните аномалии и е едно от най-известните на лекаря вродени заболявания. Според данни на различни автори заболяването се среща от 1,5 до 1,7 на хиляда новородени. Болестта на Даун се характеризира с така типични и специфични за него симптоми, че е трудно да се сгреша при неговото диагностициране.

При човека тризомията по 21 двойка довежда до Синдрома на Даун. В повечето от случаите синдромът на Даун се дължи на присъствието на 47 хромозоми, където хромозома 21 е представена трикратно вместо в две копия.

От тризомиите по автозомите единствената, която позволява сравнително дълъг живот, е тризомия 21, която причинява синдрома на Даун. Това е най-често срещаната автозомна аномалия. Честотата е 1,5 на 1000 новородени. Установена е зависимост между честотата на заболяването и възрастта на майката - при по-възрастни майки честотата нараства значително. Болестта се дължи на тризомия на 21-вата хромозомна двойка. Болните имат в кариотипа си 47 вместо 46 хромозоми. Кариотипът се означава 47 XX+21 или 47 XY+21. Най-характерните признаци са умствено изоставане, нисък ръст, кръгла глава с плоско лице, монголоидни очи и кожна гънка във вътрешния ъгъл на окото, голям език, аномалии на зъбите, дефекти в ушните миди, къси пръсти, понижен мускулен тонус, повишена подвижност на ставите, вродени сърдечни пороци. Половината от децата умират до тригодишна възраст. Някои от болните може да доживеят до напреднала възраст. Синдромът на Даун (монголоидизмът) се характеризира с тежки форми на умствено изоставане, с аномалия на дланните отпечатащи и с типични черти на лицето. Децата с този синдром живеят средно 16 г., някои успяват да преживеят и повече, но рядко имат поколение. В повечето от случаите синдромът на Даун се дължи на присъствието на 47 хромозоми, където хромозома 21 е представена трикратно вместо в две копия. В малка част от случаите хората с Даун притежават по 46 хромозоми. Обикновено единият от родителите има само 45 хромозоми и е носител на синдрома, без да е болен, но го предава на някое от своите деца. Синдромът на Даун се появява на 1 от 700 живородени деца. Честотата на това заболяване при зачеване се определя на около 7.3 на 1000, или е около 5 пъти по-висока, отколкото при раждане, поради факта, че в 80% от случаите се стига до спонтанен аборт. Установено е, че с увеличаване на възрастта на майката се увеличава и честотата на поява на синдрома. Например при деца, родени от майки на около

40 г., тази честота е около 40 пъти по-голяма, отколкото при деца, родени от майки на около 20 г.

КАКВО Е СИНДРОМА НА ДАУН?

Синдрома на Даун е генетично състояние / т.е. нещо с което се раждаш, което го има в бебето в момента на зачатие му/ причинено от присъствието на допълнителен хромозом. Хромозомите са мънички частици, които се намират във всяка клетка, във всяка тъкан от тялото ни. Те носят пълното описание на характеристиките, които наследяваме. Пълното описание се носи във формата на закодирано съобщение в химическа съставка наречена ДНА?. Има 23 двойки хромозоми във всяка клетка, общо 46. Във всяка двойка има по един от майката и по един от бащата. През 1959 година, френския генетик Професор Жером Лъжон, открива че синдрома на Даун е причинен от присъствието на допълнителен хромозом 21, който прави общия брой 47. "Синдром" е сбор от признаци и характеристики. Името Даун идва от английския доктор Джон Лангдън Даун, който пръв описва синдрома през 1864 около 100 години преди да бъде открит допълнителния хромозом. Всеки ден в Обединеното Кралство, едно до две бебета се раждат със синдрома, което означава, че едно на 1000 бебета има това състояние. Хората със синдрома на Даун имат определена степен да и при раждането е невъзможно тази степен да се определи.

КАКВО ПРИЧИНЯВА СИНДРОМА НА ДАУН?

До този момент ние не знаем какво причинява присъствието на допълнителния хромозом 21. Той може да идва както от майката, така и от бащата. Най-често срещаният синдром на Даун, Стандартен 21 / също познат като Първичен или Обикновен 21, се получава от необичайно делене на клетката, която е произвела яйцеклетка или сперматозоид с 24 хромозома, вместо 23. Когато тази яйцеклетка или сперматозоид се съединят с обикновена яйцеклетка или сперматозоид, първата клетка на заченатото бебе има 47 хромозома вместо 46, и всички останали клетки на бебето ще имат 47. Няма начин да се предскаже дали един човек има вероятност повече или по-малко да произведе яйцеклетки или сперматозоиди с 24 хромозома. Знаем че бебетата родени от по - възрастни майки имат по - големи шансове да имат синдрома на Даун, но не знаем защо.

КОИ СА ОБЩИТЕ ПРИЗНАЦИ НА СИНДРОМА НА ДАУН?

- вашето бебе може да има по-слаби мускули и стави от другите бебета. Това ще се подобри когато порасне
- бебето може да бъде с по-малко от средното тегло при раждане, и да натрупва тегло по-бавно от другите бебета. /специални таблици за теглото са на разположение в главния офис на Асоциацията/
- очите на бебетата със синдрома на Даун, често са насочени/наклонени нагоре или навън. Клепачите им често имат допълнителна прегъвка от кожата, която засилва наклона на очите. Това не означава, че има проблем с очите им. Те просто изглеждат различно.
- Задната част на главата на вашето бебе може да бъде по плоска от нормалното.
- Много бебета със синдрома имат една гънка, която се простира по дължината на китката на ръката. Докторите често търсят тази характерна гънка, като признак за синдрома на Даун. Обаче, този белег може да се срещне и при деца които нямат синдрома.

Всички бебета се различават едно от друго, същото е и при бебетата със синдрома на Даун. Това означава, че при едни характерните признаци на синдрома могат лесно да се разпознаят още при раждането, докато други може да изглеждат и да се държат различно от другите бебета. И въпреки това, опитните доктори и акушерки обикновено са много добри при разпознаването на едва забележимите различия, и предлагат да бъде направен кръвен тест за да се проверят хромозомите.

Болестта на Даун се характеризира с редица белези, които, взети заедно, формират определена физиономия на монголоидите и, разгледани в детайли, позволяват сигурна диагноза. Такива признаци са: полуотворена уста и дебели устни, голям, набразден и изплезен език, специфично монголоидно разположение на очите поради тесните и косо разположени цепки на палпебрите, епикант на вътрешния ъгъл на очите, крив пети пръст на ръцете, къса и широка длан, тясно и широко разположено небце, неправилно подредени зъби, маймунска бразда на ръката, хипопластичен пенис, крипторхизъм или свършено малки тестиси при момчетата, а при момичетата недоразвити или липсващи малки срамни устни, неправилно развити ушни миди. Децата, страдащи от болестта на Даун, се раждат с по-малки размери в сравнение с нормалните деца и изостават във физическото

и психическото си развитие. Но въпреки че моторното, езиковото и половото развитие е бавно, хората със синдрома на Даун са добре развити социално поне в сравнение с други категории умствено изоставане.

Трябва да се отбележи, че децата със синдрома на Даун са с благ характер, гальовни и дружелюбни, с развито чувство за ритъм и любов към музиката, с трогателно състрадание.

В 50% от случаите с тризомия на 21 хромозомен чифт се откриват малформации на сърцето и големите кръвоносни съдове. Аномалиите на мозъка също така не са рядка находка при такива болни деца.

Клиничните наблюдения, както и експерименталните проучвания показват, че основната причина за развитието на синдрома на Даун е напредналата възраст на майката, както и нейното нарушено хормонално, физическо и психическо равновесие. Например при деца, родени от майки на около 40 години, тази честота е около 40 пъти по-голяма, отколкото при деца, родени от майки на около 20 години. При физическа и психическа пренатовареност, както и при хормонални разстройства на жената се увеличава рискът да се роди дете със синдрома на Даун. Този факт се потвърждава от проучванията на синдрома през години на тежки обществени или природни бедствия(войни и глад).

Диагнозата се поставя лесно по характерния външен вид на детето, но потвърждението ѝ изисква да се направи цитогенетично изследване. 25% от децата умират до 1 година, 50% - до 5 години, като само 10% достигат до 40 години.

Ефикасно лечение липсва, но новата техника за амниоцентеза позволява изследване на хромозомите на плода. Ако се установи това заболяване родителите могат да предпочетат аборта. А профилактиката се заключава в това да се провежда пренатална диагноза на всяка бременна над 35-годишна възраст.

Амниоцентезата представлява метод за пренатална диагноза на вродени аномалии при човека. С помощта на спринцовка се изтегля проба от 10 до 15мл. от амниотичната течност, която обвива плода. Тази течност съдържа клетки, произхождащи от плода, които могат да се отгледат при лабораторни условия. В тези клетки може да се проучи броят на хромозомите, а настоящата течност може да бъде използвана за различни биохимични изследвания, които дават възможност за откриване на редица обменни нарушения. Пробата обикновено се взема между 14-ата и 16-ата седмица от бременността. В случай че е установена тежка аномалия в развитието на плода, родителите могат да бъдат посъветвани,

че е необходимо да се прекъсне бременността чрез терапевтичен аборт.

Амниоцентезата е особено препоръчителна в случаи на бременности с висока степен на риск. Сред тях са такива бременности, при които се знае, че и двамата родители са носители на рецесивни гени, отговорни за сериозни наследствени заболявания; или случаи при които единият от родителите е носител на хромозомна транслокация.

Алфафетопротеинът е протеин, образуван от черния дроб на плода, който покачва нивата си, ако бебето има проблем. Повишени нива на алфафетопротеин може да са показание, че плодът страда спина бифида – дефект на мозъка и невралната тръба. От друга страна, ниски нива на алфафетопротеин може да са показател за синдром на Даун. Когато се установят ненормални стойности на АФП е необходимо по-нататъшно изследване и амниоцентеза, за да се провери за вродени дефекти и хромозомни аномалии.

Когато амниотичната течност е налице, може веднага да се измерят нивата на АФП и да се получи отговор. Но хромозомите и всеки друг тип генетичен тест, който е свързан с изследване на ДНК, изисква клетките да бъдат оставени да растат в лабораторията. Затова отнема около седмица до 10 дена, за да се получат резултатите от хромозомни изследвания.

Тъй като заболяването е вродено, не съществува лечение за него. В миналото част от децата със синдрома на Даун са загивали в ранна детска възраст от тежки инфекции, а други - от сърдечни дефекти.

Днес тези заболявания се лекуват успешно и повечето пациенти преживяват до зряла възраст. Модерните антибиотици третират успешно и най-тежките инфекции, а хирургията коригира сърдечните пороци и храносмилателни аномалии.

Много деца се обучават в нормални класове, други в специални паралелки за развитие на говора и способностите на обучение. Родители и учители работят съвместно за осъществяване на най-добрия план за обучение на децата. Целта е да се постигне напредък в областите, в които те са слаби.