



# Тема лекции: «Медико-генетическое консультирование. Дородовая диагностика. Подходы к лечению наследственных болезней».

**Хрущова Ольга Николаевна**

**Кафедра биологии ПФ**

**РНИМУ им. Н.И. Пирогова**

**Москва, 2017**

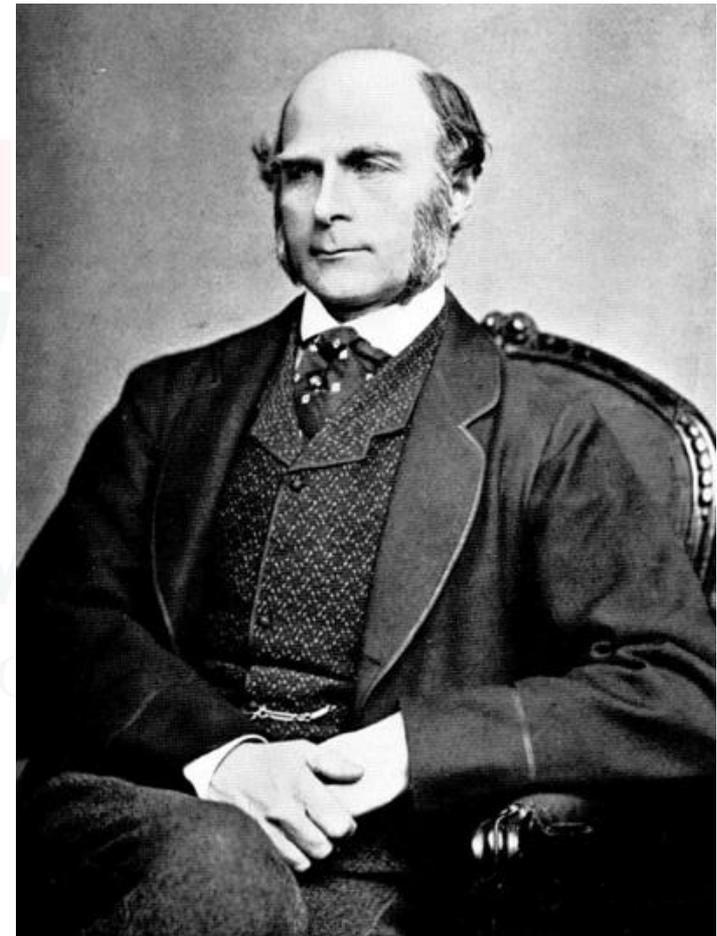
1. История медико-генетического консультирования.
2. Цели, методы и задачи медико-генетического консультирования.
3. Этапы медико-генетического консультирования.
4. Принципы расчета генетического риска.
5. Методы дородовой диагностики.

Обращали ли вы внимание на эту часть мозаики?



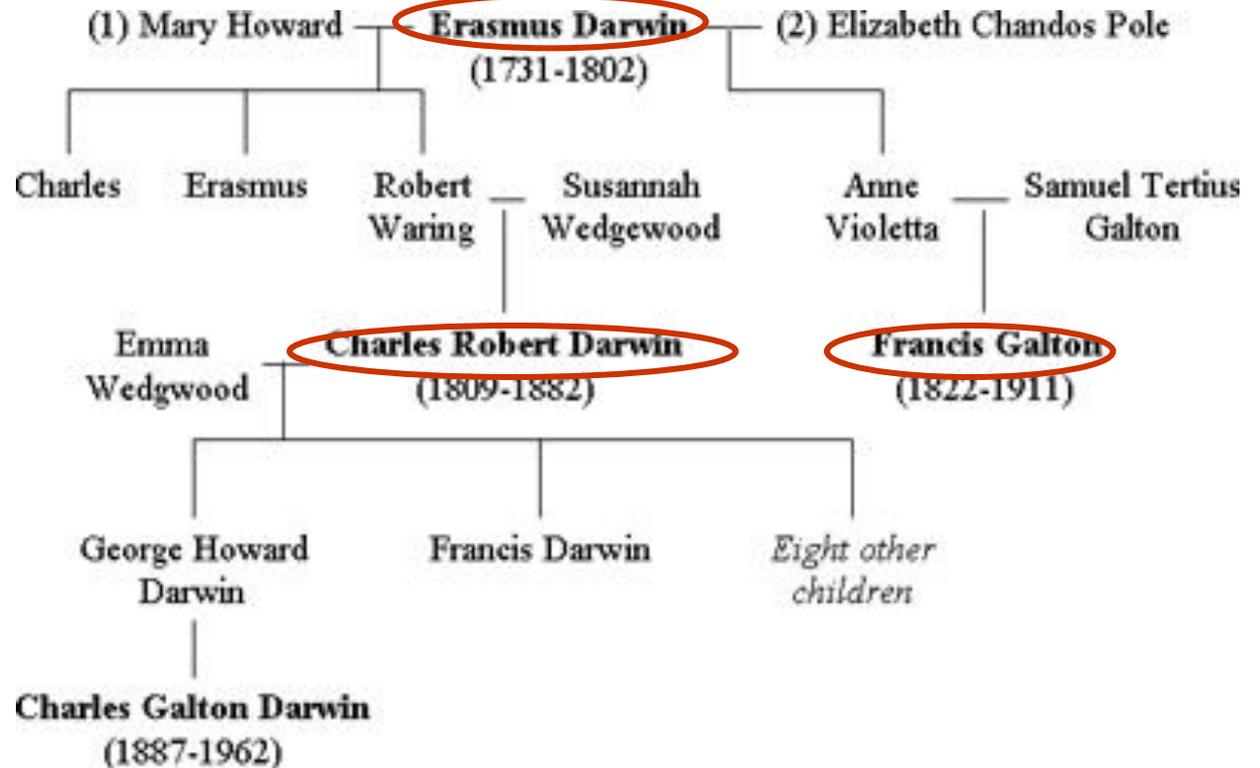
- **Может с полным правом считаться одним из «отцов» генетики человека**
- Кузен Ч.Дарвина
- Занимался вопросами наследственности, биометрией, дерматоглификой, статистикой и тестированием; первым начал изучение близнецов.
- **Создал евгенику (науку об улучшении человеческой породы).**

(*Francis Galton*; 16 февраля 1822 — 17 января 1911)



# У них с Ч. Дарвином был общий дед – Эразм Дарвин

**Эра́зм Да́рвин** - английский врач, натуралист, изобретатель и поэт. Один из наиболее значимых деятелей британского Просвещения. Автор переводов на английский язык трудов Карла Линнея. Собеседник Ж. Ж. Руссо. Изобретатель.



# Об истории консультирования

- Первые генетические консультации начали проводиться в США (штат Нью-Йорк) в 1910 г. Чарльзом Дейвенпортом.
- В Москве в начале 30-х годов существовали **медико-евгенические консультации**, организованные **Давиденковым С.Н.** и **Медико-генетический институт во главе с Левитом С.Г.** Издавался **медико-евгенический журнал**.
- В 20-30-х годах XX века в Германии и США были изданы законы, запрещающие вступление в брак лиц с определенными заболеваниями, что привело **к дискредитации евгеники**. Медико-генетический институт в Москве был закрыт, Левит арестован и расстрелян.
- Термин «**медико-генетическое консультирование**» был введен в книге Ш. Рида «Консультирование по медицинской генетике» (1955 г.).
- Интенсивное развитие МГК в разных странах (в том числе в России) началось в 60-70-х годах XX века.
- Незадолго до смерти (1961) С.Н. Давиденков начал организовывать **Лабораторию медицинской генетики**. В 1969 г. по решению Правительства создается **Институт медицинской генетики АМН СССР**. Им руководит **Н.П.Бочков**.

# Давиденков Сергей Николаевич

- крупнейший отечественный невропатолог и генетик человека. Книга «Наследственные болезни нервной системы» (1932). С.Н. Давиденкова нужно считать основоположником медико-генетического консультирования — практического использования медико-генетических знаний в медицине.



-  
Поэтому клиническая генетика – часть курса **неврологии** в нашем ВУЗе.

25.08.1880 - 2.07.1961

# Медико-генетическое консультирование это

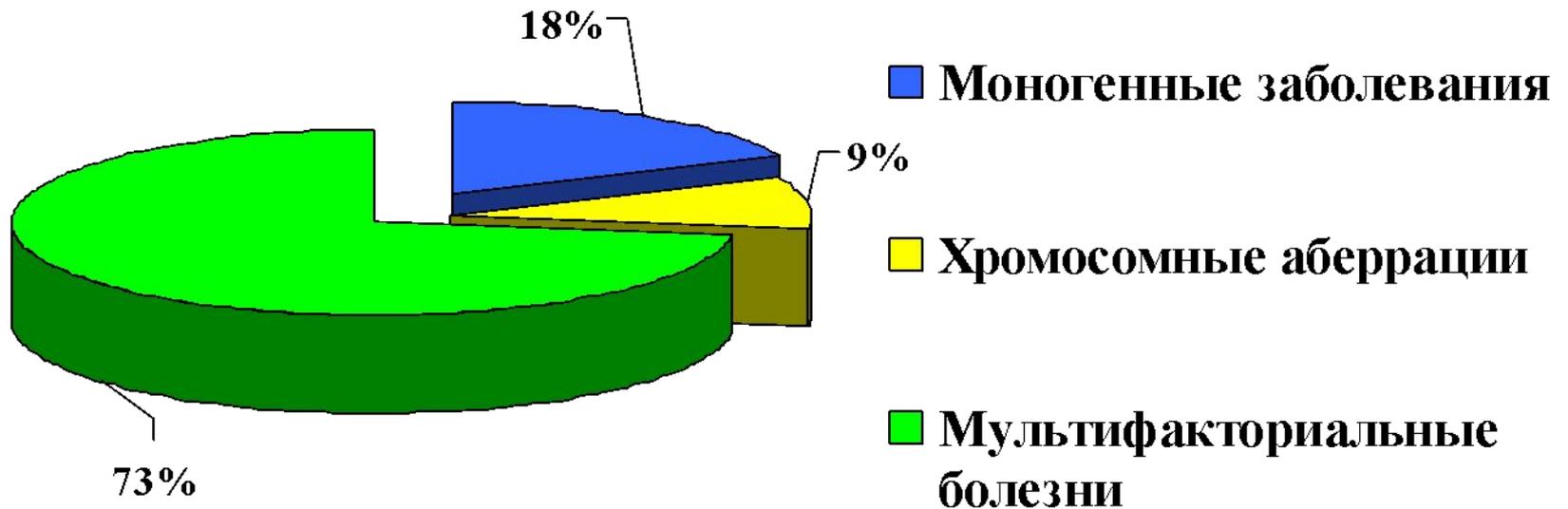
специализированный вид медицинской помощи,  
направленный на предупреждение появления в  
семьях больных детей.

- **Проспективное** консультирование –  
производится до рождения ребенка.
- **Ретроспективное** – после появления в семье  
больного ребенка.

# Потребность населения в МГК.

- Частота наследственных заболеваний невелика, встречаемость большинства моногенных болезней 1 на сотни тысяч. **Самое частое наследственное заболевание – синдром Дауна (1 : 700 – 800).**
- Существует понятие **«орфанные заболевания»**. Это редкие заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции. **На сегодня в мире известно более шести тысяч орфанных заболеваний.** Большая их часть — примерно 80 % — имеет генетическую природу. Для стимуляции их исследований и создания лекарств для них обычно требуется поддержка со стороны государства.

# Структура наследственной патологии



**Три основные группы наследственных заболеваний**

## Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- 1) рождение ребенка с пороком развития;
- 2) наследственная болезнь в семье;
- 3) задержка физического и умственного развития у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие тератогенов в первые 3 месяца беременности;
- 7) неблагоприятное протекание беременности.

В ходе консультации семья должна получить ответы на такие вопросы:

- **Какова природа заболевания?**  
(Не всякое врожденное заболевание является наследственным)
- **Как лечить заболевание?**
- **Чем оно заканчивается?**
- **Возможно ли его появление у других детей в семье?**

# Задачами врача-генетика является:

- Поставить диагноз
  - Рассчитать генетический риск
  - Донести информацию до семьи
- Показателем того, что консультация проведена успешно, будет принятие родителями обдуманного адекватного решения.

# Методы, которые используются при консультировании

- Генеалогический
- Цитогенетический
- Биохимический
- ДНК-диагностики
- Популяционно-статистический
- Дерматоглифический



РНИМУ  
имени Н.И. ПИРОГОВА



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ

# Этапы медико-генетического консультирования



РНИМУ

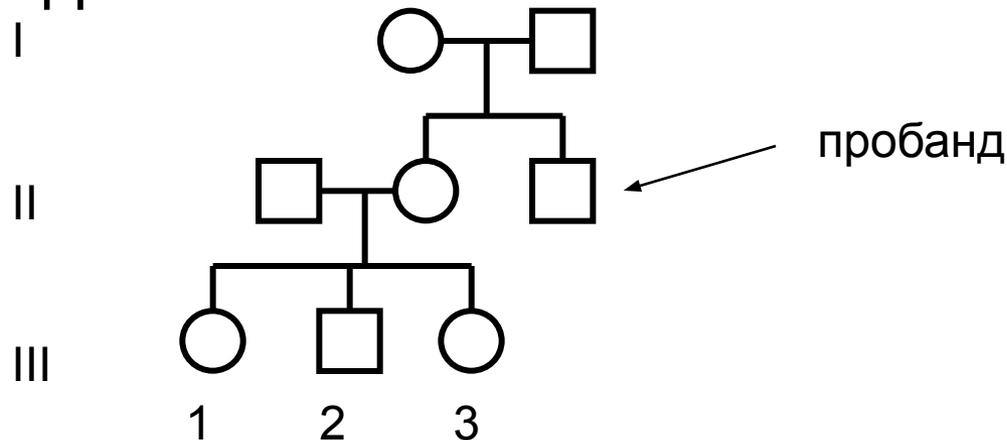
имени Н.И. ПИРОГОВА

# Первое посещение врача

- Сбор генетического анамнеза и построение генеалогического древа
- Осмотр пробанда (и его родственников) - анализ фенотипа.
- Работа с литературой и компьютерными базами данных
- Назначения необходимых лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов
- Психологическая поддержка семьи, договоренность о следующей встрече

# Составление родословной

- 1) родословную начинают строить с **пробанда** - лица, с которого начинается исследование семьи. Братья и сестры пробанда – **сисбсы (сиблинги)**
- 2) каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева;
- 3) особи одного поколения располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами.



# Анализ фенотипа

- Генетик особое внимание уделяет деталям строения и мелким анатомическим особенностям.
- У генетиков своя терминология (камптодактилия, гипотелоризм, синоффриз и т.д.)
- С.Н.Давиденков учил: «Плох тот педиатр, который не осмотрит родителей» (мой вольный пересказ)





РНИМУ  
имени Н.И. ПИРОГОВА



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ



РНИМУ

# Примеры особенностей развития



РНИМУ

имени Н.И. ПИРОГОВА

# Наиболее тщательно изучаются лицо, глаза,

Антимонголоидный  
разрез глаз,  
гипертелоризм,  
телекант,  
гетерохромия  
радужек

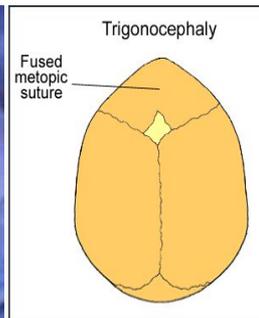


Микроцефалия,  
монголоидный разрез  
глаз

эпикант



Грубые черты лица  
(гаргоилизм) при  
мукополисахаридозах



Тригоноцефалия,  
метопический шов



# строение ротовой полости,



микрoгнатия



«Готическое»  
нёбо

макрoглoссия



Аномальные  
уздечки во рту

олигодонтия



# строение ушей,

Низко  
посаженные  
уши



Микротия



Периаурикулярные  
выросты

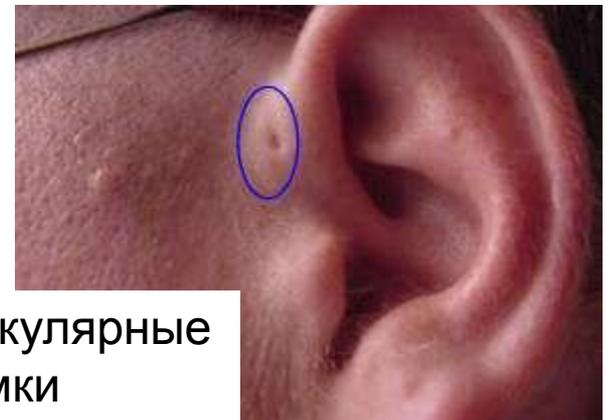


Атрезия  
слухового  
прохода

Насечки на  
мочке уха



Периаурикулярные  
ямки



# особенности кистей и стоп,



Камптодактилия



Полидактилия

Клинодактилия  
мизинца



Олигодактилия

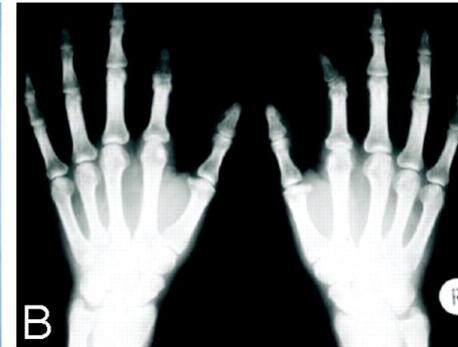
Арахнодактилия при  
синдроме Марфана



Брахидактилия и клинодактилия



A



B



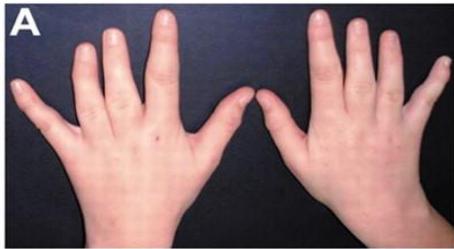
C



D

Брахи- и синдактилия

# особенности кистей, стоп,



# особенности стоп.



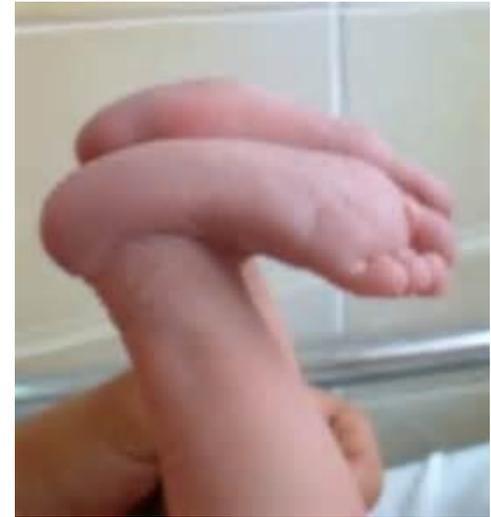
Отечность (при синдроме Шерешевского-Тернера)



Сандалевидная  
щель



Косолапость



Стопа-качалка

# Кожа, ногти, волосы



ВИТИЛИГО



Дистрофия ногтей при синдроме ногтей-надколенника



Гемангиома лица при синдроме Штурге-Вебера



Скрученные волосы при синдроме Менкеса



Сверхрастяжимость и рубцы типа «папиросной бумаги» при синдроме Эллерса-Данлоса



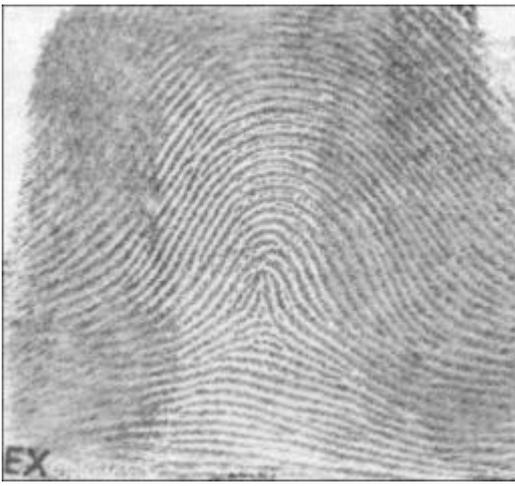
# Исследуется дерматоглифики

Изучаются особенности гребешковой кожи и основные сгибательные линии ладоней и подошв



# Три основных вида пальцевых узоров

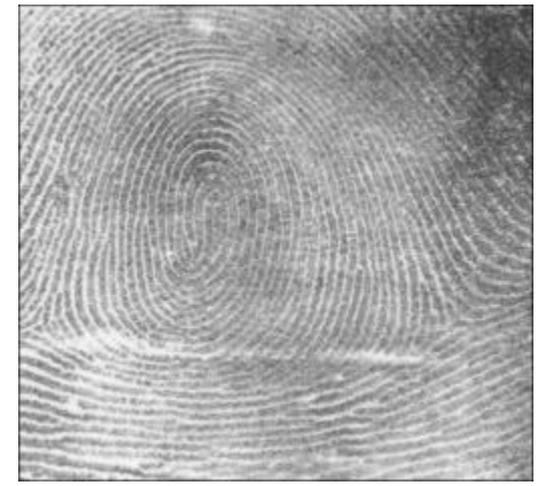
дуга



петля



завиток



# Варианты сгибательных складок



## Особенности дерматоглифики при некоторых синдромах

- Синдром Эдвардса – дуги на всех пальцах
- Синдром Дауна – одна сгибательная складка
- Синдром Тернера – все завитки на пальцах
- Синдром Рубинштейна-Тэйби – сложный узор на тенаре



# Анализ фенотипа позволяет поставить предварительный диагноз

- Но иногда требуются дополнительные исследования:
- Кариотипирование
- ДНК-диагностика
- Консультации специалистов (например окулиста, для выявления подвывиха хрусталика при синдроме Марфана)
- Работа с литературой и электронными базами данных



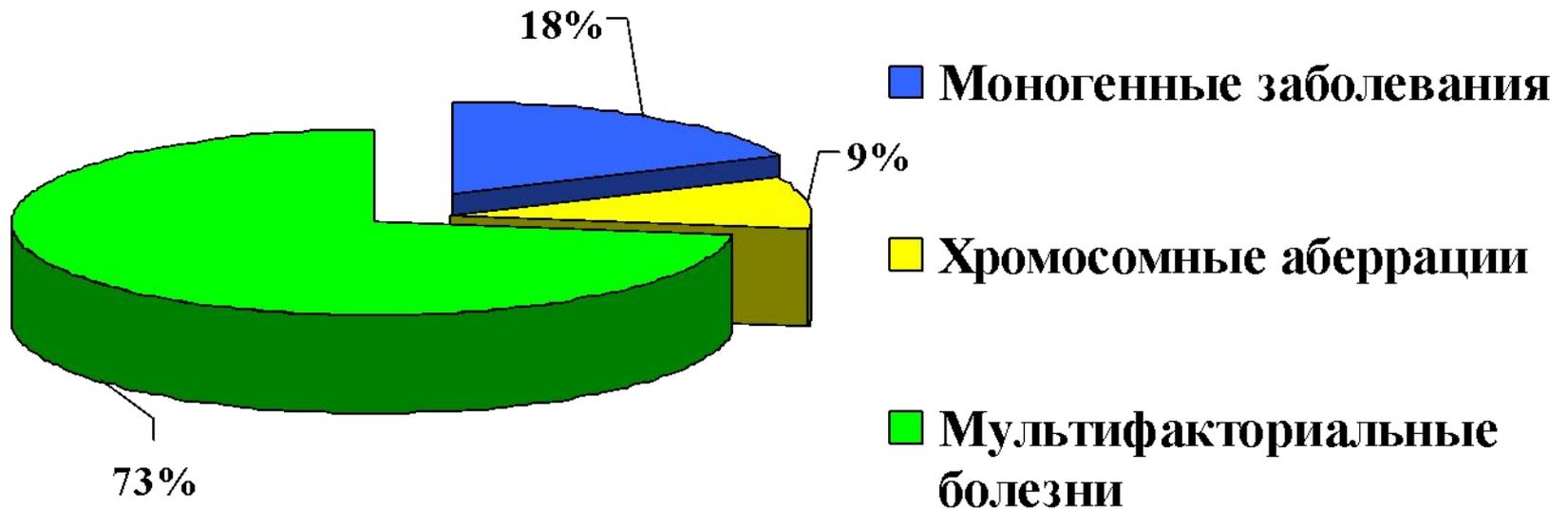
## Второе и последующие посещения МГК семьей

- Постановка окончательного **диагноза** (в половине случаев не удастся поставить диагноз)
- **Расчет генетического риска**
- Донесение информации до семьи
- Наблюдение и лечение
- В случае беременности – **пренатальная (дородовая) диагностика**

## Каковы же основные группы наследственных заболеваний?

- **Моногенные**, или менделирующие болезни (см. каталог OMIM), когда заболевание контролируется одним главным геном.
- **Хромосомные** болезни, то есть геномные и хромосомные мутации
- **Мультифакториальные**, то есть обусловленные многими генами и факторами среды

# Структура наследственной патологии



**Три основные группы наследственных заболеваний**

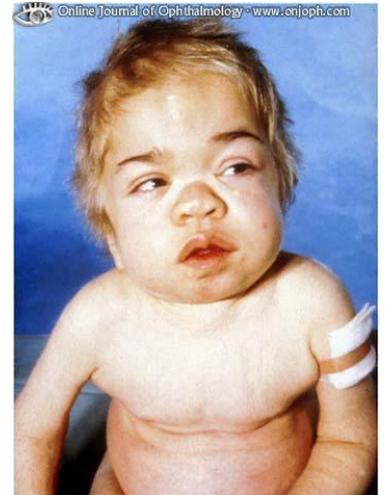
# 1. Моногенные болезни :

- **Ферментопатии** – дефекты отдельных ферментов (ФКУ, альбинизм, мукополисахаридозы)
  - **Дисплазии** – нарушение строения тканей (синдром Марфана, Эллерса-Данлоса, нейрофиброматоз)
  - **Синдромы МВГР** (множественных врожденных пороков развития) – вовлечены разные ткани и системы
- (Синдром от греч. – «бегущие вместе», т.е. устойчивое сочетание симптомов)

# Ферментопатии (синдромы дизметаболизма)

– дефект отдельного фермента, например:

- Фенилкетонурия, АР
- Аденогенитальный синдром, АР
- Мукополисахаридозы →
- Дети рождаются здоровыми, но с первых месяцев жизни клиника нарастает. Много форм, много типов наследования



## Дисплазии (при мутациях генов, экспрессирующихся в определенных тканях):

- Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена), АД\* (см. также сл. слайд)
- Ахондроплазия, АД
- Синдром Марфана, АД
- Ангидротическая эктодермальная дисплазия, ХР
- Дети рождаются с признаками дисплазий и клиника постепенно нарастает



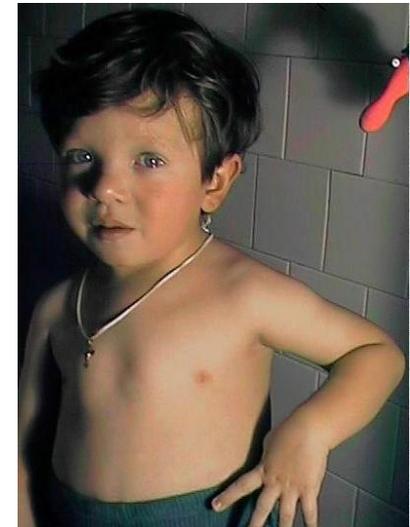
# Признаки нейрофиброматоза:

фибромы и пятна на коже типа «кофе с молоком». Фибромы происходят из Шванновских клеток. И меланоциты и Шванновские клетки – производные нервного гребня



# Синдромы МВПР

- Множественные врожденные пороки развития - результат мутаций важных регуляторных или генов с плейотропным эффектом.
- Синдром Беквита-Видемана
- Синдром Нунен – аутосомно-доминантный синдром низкорослости, необычного фенотипа и врожденных аномалий (крыловидные складки шеи, короткая шея, деформация грудины, врожденные пороки сердца, крипторхизм).
- Проявляются с рождения



## Синдром Беквита-Видеманна это еще и пример нарушенного импринтинга

- При **синдроме Беквита-Видеманна** и отцовский и материнский аллели гена включаются одновременно, тогда как **в норме** – экспрессируется только отцовская копия.
- Для этого синдрома характерен чрезмерный рост тканей. Наблюдается большой язык, пупочная грыжа, малый признак – насечки на ушной мочке и многое другое.



# Правильный диагноз позволяет предвидеть развитие осложнений.

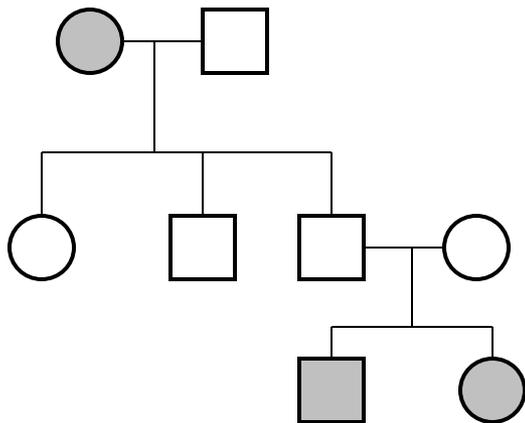
## Рассмотрим синдром Беквита-Видеманна

**Минимальные диагностические признаки:** макроглоссия, грыжа пупочного канатика, макросомия, насечки на мочках ушных раковин, гипогликемия. Макросомия отмечается с рождения (длина новорожденных более 52 см, вес свыше 4 кг) или развивается постанатально. Типичный признак — вертикальные бороздки на мочках ушей. Часто имеются гемигипертрофия и пигментные невусы. Отмечаются висцеромегалия. Встречается гиперплазия клеток островков Лангерганса, в почках — нефрогенная бластема, в надпочечниках — резкое увеличение размеров клеток и ядер. Выявляются полицитемия, гипогликемия (очень характерный симптом, особенно у новорожденных), гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипокальциемия. Встречаются также двурогая матка, крипторхизм, диафрагмальная грыжа, неправильное деление легких на доли, дефект межжелудочковой перегородки, добавочная селезенка, незавершенный поворот кишечника.

**В 5% случаев синдрома развиваются злокачественные опухоли (опухоль Вильмса, рак надпочечников).** Регулярное УЗИ исследование почек позволяет **вовремя обнаружить развитие опухоли.**

# Расчет риска при моногенных болезнях

- Если заболевание носит **семейный** характер – исходя из родословной



- Если это новая **мутация** – исходя из популяционной частоты

## Популяционная частота некоторых моногенных болезней (Caucasians)

Хорея Гентингтона	1 : 2,500
Синдром Марфана	1 : 20,000
Муковисцидоз	1 : 2,000
Фенилкетонурия	1 : 12,000
Мышечная дистрофия Дюшенна	1 : 7,000
Гемофилия	1 : 10,000
Синдром Беквита-Видемана	1 : 13,000

## Доля новых мутаций для некоторых моногенных болезней:

- Синдром Беквита-Видемана > 85%
- Ахондроплазия – 80%
- Нейрофиброматоз – 40%
- Синдром Марфана – 30%
- Хорея Гентингтона – 4%
- Поликистоз почек – 1%
- Семейная гиперхолестеринемия <1%

## 2. Хромосомные болезни

- Диагноз базируется на **цитогенетическом исследовании**.
- Хромосомные болезни включают:
- **Геномные мутации** – изменение числа хромосом (синдром Дауна, Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Клайнфелтера)
- **Хромосомные мутации** – изменение строения хромосом (синдром кошачьего крика, различные формы транслокаций, делеций, инверсий и др.)

# Генетический риск при хромосомных болезнях



- Семейные случаи рассчитывается исходя из цитогенетической картины

- Новые мутации исходя из популяционного риска

См. ниже



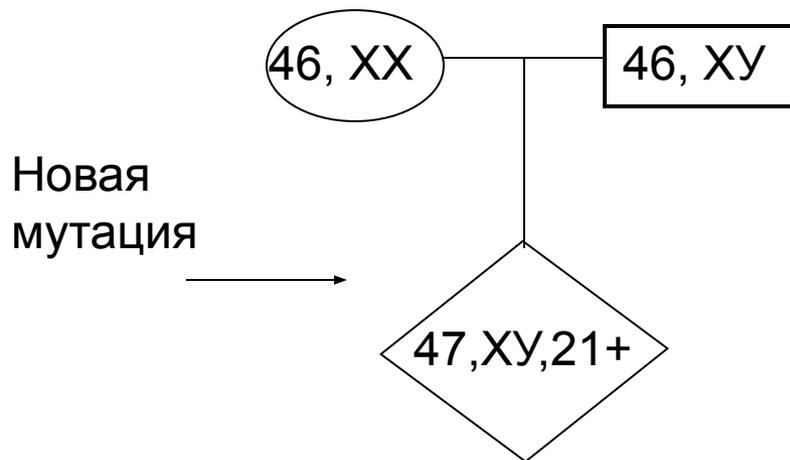
Например, риск рождения ребенка с синдромом Дауна нарастает с возрастом матери:

До 30 лет	Менее 1%
35 лет	1%
45 лет	10%

# Классический вариант синдрома Дауна (95% случаев) – полная трисомия

(Остальные 5% - транслокационные формы или мозаицизм)

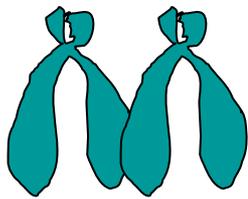
(трисомия во всех клетках) – результат нерасхождения хромосом в мейозе, причем почти всегда материнском.



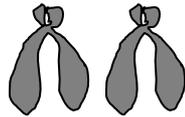
До 30 лет	Менее 1%
35 лет	1%
45 лет	10%

# Семейные транслокации при синдроме Дауна (2 – 3%)

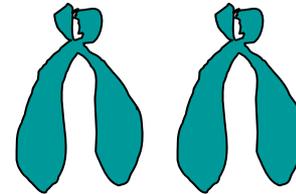
Родители:



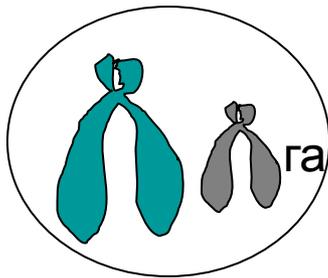
Пара 14



Пара 21

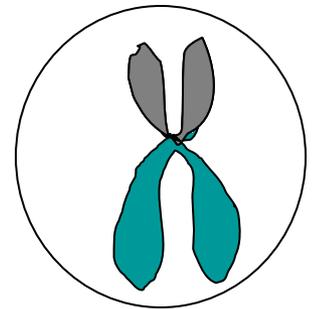
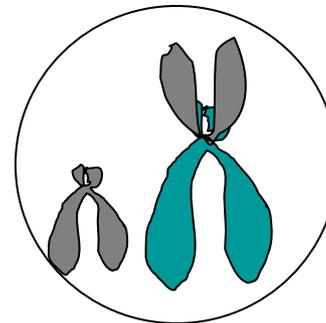
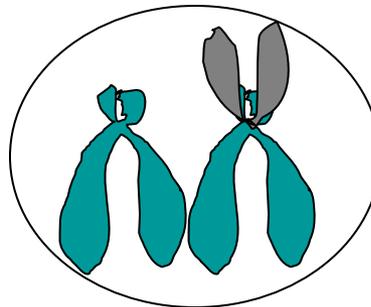
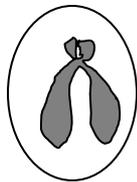
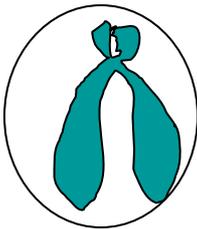
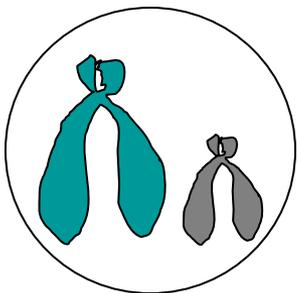


Родитель со сбалансированной транслокацией 14\21

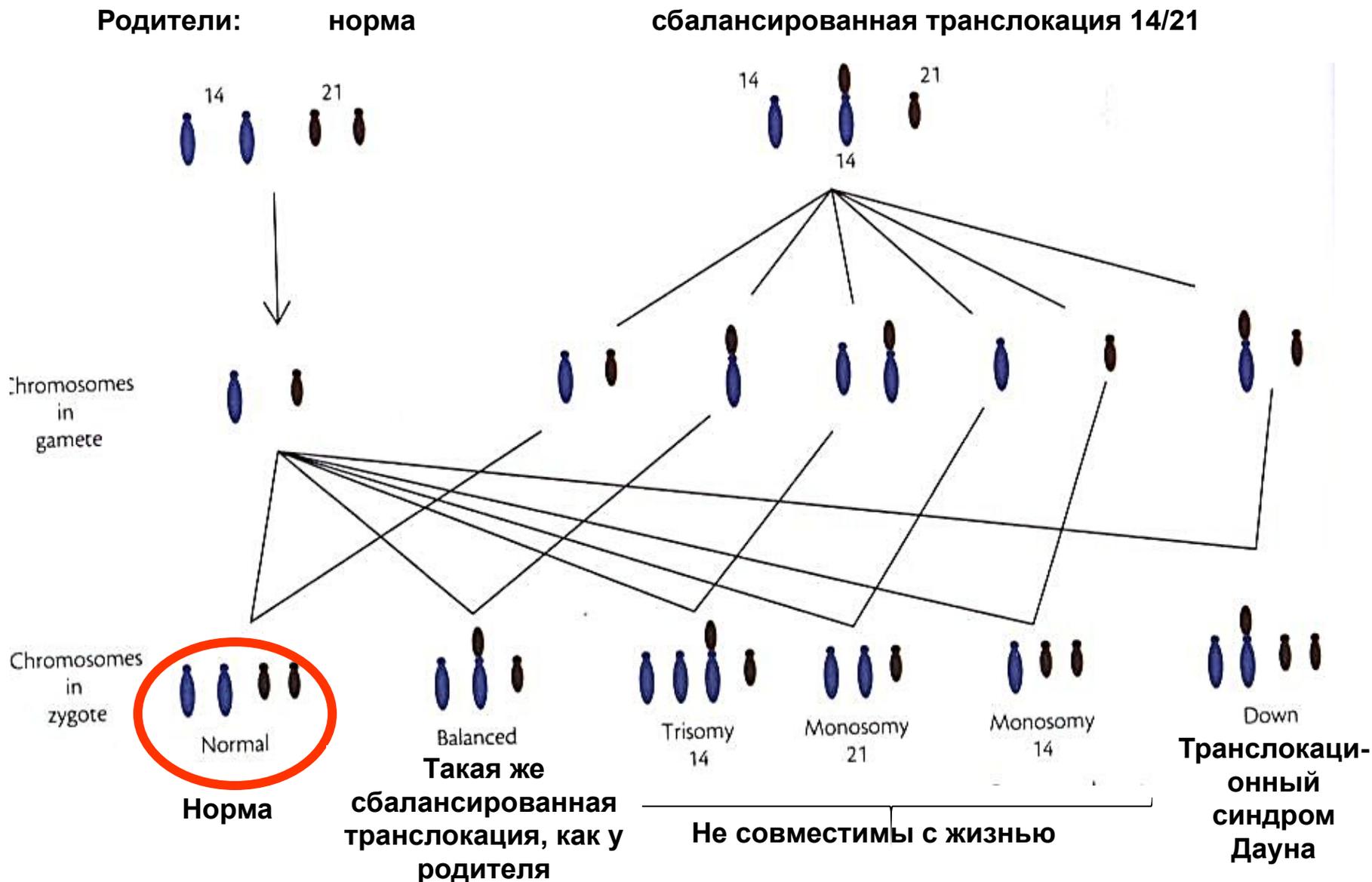


гамета

Возможные  
виды гамет



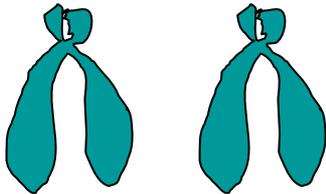
# При слиянии гамет только один потомок из шести получит нормальный набор хромосом



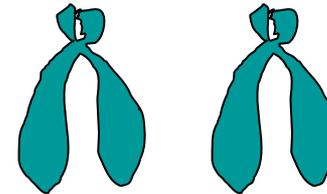
# Бывает риск даже 100%

Например, при транслокации 21-й хромосомы на ее гомолог, риск рождения больного ребенка составляет 100%, независимо от того, кто из родителей является носителем транслокации.

Родители:

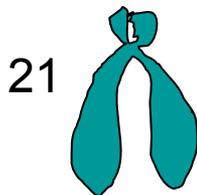


Нормальный родитель:  
две 21 хромосомы

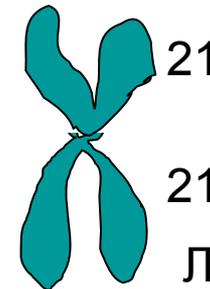
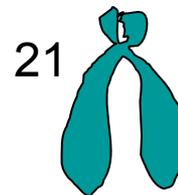


Родитель с робертсоновской  
транслокацией 21\21

Дети:



Либо моносомия

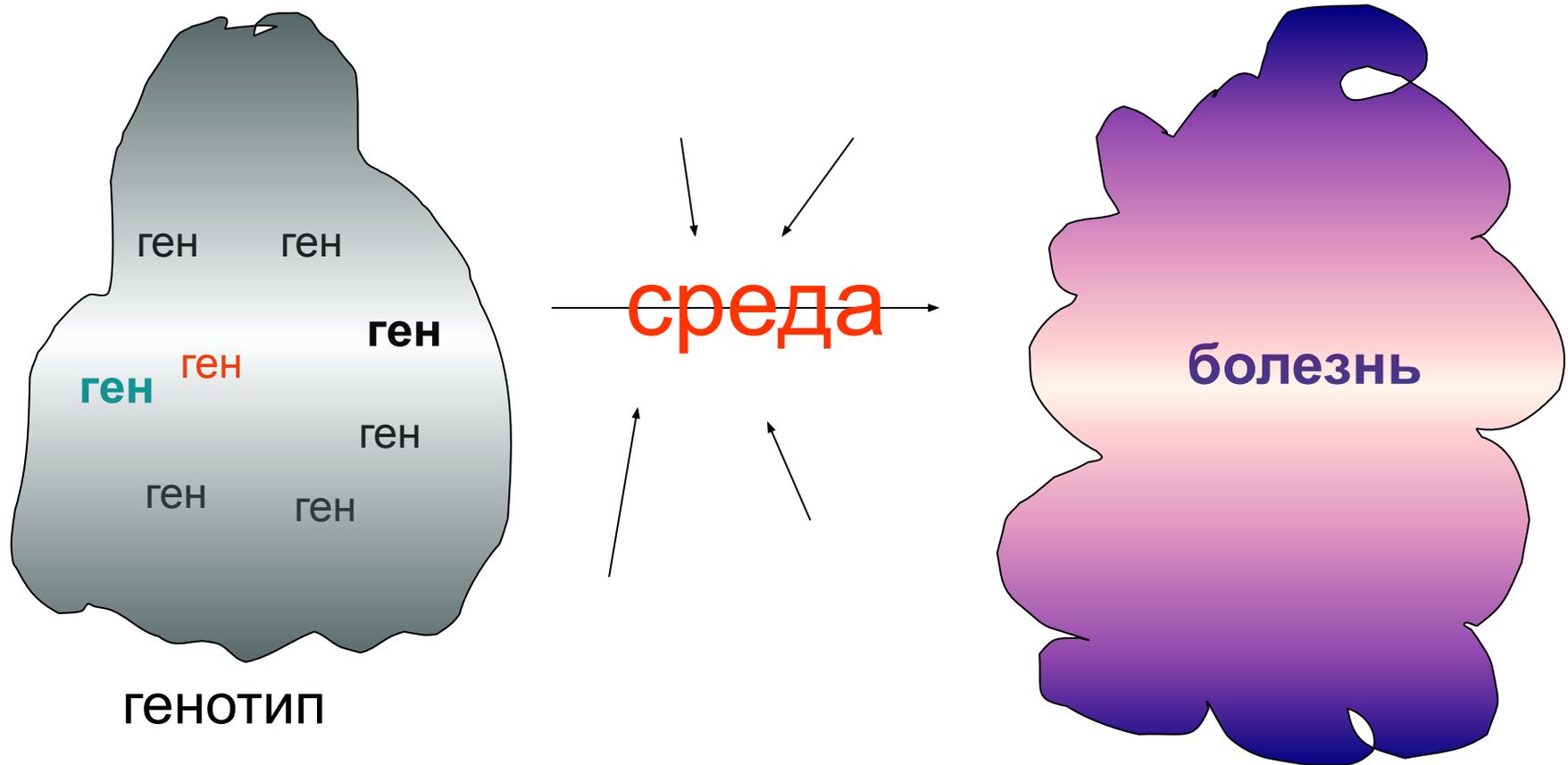


Либо трисомия

### 3. Мультифакторные заболевания

- Обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.
- Это наиболее распространенные болезни: ревматизм, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезни, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения и др.
- Так, шизофренией болеют около 1% населения, сахарным диабетом — 5%, аллергическими заболеваниями — более 10%, гипертонией — около 30%.
- Иначе говоря, это то, с чем Вы будете встречаться ежедневно.

# Схема развития мультифакторного заболевания



# Пример: Упрощенная схема развития бронхиальной астмы



Много ли генов могут отвечать за  
мультифакторный признак?

Вот что пишут про бронхиальную астму:

**Гены-кандидаты атоической бронхиальной астмы**

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
<b>Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа</b>			
<i>CSF1</i>	1p21-13	Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-KCF)	120420
<i>IL10</i>	1q31-32	Интерлейкин-10 (ИЛ-10)	124092
<i>IL1A</i>	2q13	Субъединица ИЛ-1	147760
<i>IL1B</i>	2q13	Субъединица ИЛ-1	147720
<i>IL1RN</i>	2q13	Антагонист рецептора ИЛ-1	147769
<i>CD28</i>	2q33-34	Антиген Т-клеток	186760
<i>IL12A</i>	3p12-13.2	ИЛ-12А	161560
<i>IL2</i>	4q26-27	ИЛ-2	147680
<i>IL3</i>	5q31.1	ИЛ-3	147740
<i>IL4</i>	5q31.1	ИЛ-4	147780
<i>IL5</i>	5q31.1	ИЛ-5	147850
<i>IL9</i>	5q31.1	ИЛ-9	146931
<i>IL12B</i>	5q31.1	ИЛ-12В	161561
<i>IL13</i>	5q31.1	ИЛ-13	147683
<i>CSF2</i>	5q31.1	Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ)	138960
<i>CD14</i>	5q31.1	Фактор дифференцировки моноцитов	158120
<i>TNFA</i>	6p21.3-21.1	Фактор некроза опухолей $\alpha$ (ФНО- $\alpha$ )	191160
<i>TNFB</i>	6p21.3-21.1	ФНО- $\beta$	153440
<i>LTB</i>	6p21.3-21.1	Лимфотоксин- $\beta$	600978
<i>HLA-B, -DR</i>	6p23-21	Антигены гистосовместимости	142830
<i>IL6</i>	7p21	ИЛ-6	142860
<i>TCRB</i>	7q35	$\beta$ -субъединица антигенного рецептора Т-клеток	147620
<i>IFNA</i>	9p23-22	Интерферон- $\alpha$ (Ифн- $\alpha$ )	186930
<i>FGF3</i>	11q13	Фактор роста фибробластов 3	147660
<i>IGIF (IL18)</i>	11q22.2-22.3	Фактор индукции Ифн- $\gamma$	164950
<i>IFNG</i>	12q14	Ифн- $\gamma$	600953
<i>IGF1</i>	12q15-24.1	Инсулиноподобный фактор роста 1	147570
<i>SCF (MGF)</i>	12q22	Фактор роста тучных клеток	147440
<i>TCRA</i>	14q11.2-12	$\alpha$ -субъединица антигенного рецептора Т-клеток	184745
<i>IGHE</i>	14q32-33	Тяжелая цепь IgE	186880
<i>CSF3</i>	17q11.2-12	Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ)	147180
<i>TGFB1</i>	19q13	Трансформирующий ростовой фактор $\beta$ -1	138970
			190180
<b>Гены медиаторов воспаления и сопутствующих факторов</b>			
<i>PAF</i>	—	Фактор активации тромбоцитов	—
<i>TBXA2</i>	—	Тромбоксан А2	—
<i>VCAM1</i>	1p32-22	Сосудистая молекула адгезии 1	192225
<i>SELE</i>	1q23	Селектин Е	131210
<i>SELP</i>	1q23	Селектин Р	173610
<i>EDN2</i>	1p34	Эндотелин 2	131241
<i>LTC4S</i>	5q35	Лейкотриен С4 синтаза	246530
<i>PAFAH</i>	6p21.2-12	Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов	601690

Гены,  
отвечающие  
за  
бронхиальную  
астму

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
<i>EDN1</i>	6p24-23	Эндотелин 1	131240
<i>TAC1</i>	7q21-22	Тахикинин 1	162320
<i>NOS3</i>	7q35-36	Эндотелиальная синтаза окиси азота	163729
<i>ALOX5</i>	10q11.2	Арахидонат 5-липоксигеназа	152390
<i>TAC3</i>	12q13-21	Тахикинин 3	162330
<i>NOS1</i>	12q15-24.1	Нейрональная синтаза окиси азота	163731
<i>LTA4H</i>	12q22	Лейкотриен А4 гидролаза	151570
<i>ALOX5AP</i>	13q12	Фактор активации арахидонат 5-липоксигеназы	603700
<i>HRF</i>	13q12-14	Фактор высвобождения гистамина	600763
<i>ESD</i>	13q14.2-14.3	Эстераза D	133280
<i>ITGAL</i>	16p11.2	Интегрин $\alpha$ L	153370
<i>RANTES</i>	17q11.2-12	Специфический протеин p228 Т-клеток	187011
<i>EOTAXIN</i>	17q12-22	Фактор хемотаксиса эозинофилов	601156
<i>NOS2</i>	17q12-22	Индукцибельная синтаза окиси азота	163730
<i>ICAM2</i>	17q23-25	Межклеточная молекула адгезии 2	146630
<i>ICAM1</i>	19p13.3-13.2	Межклеточная молекула адгезии 1	147840
<i>EDN3</i>	20q13.2-13.3	Эндотелин 3	131242
<i>ITGB2</i>	21q22.3	Интегрин $\beta$ 2	600065

Гены, отвечающие  
за бронхиальную  
астму

**Гены рецепторов медиаторов и факторов гуморального иммунитета**

<i>CSF3R</i>	1p35-34.3	Рецептор к Г-КСФ	138971
<i>PTAFR</i>	1p35-34.3	Рецептор фактора активации тромбоцитов	173393
<i>TNFR2</i>	1p36.3-36.2	Рецептор 2 ФНО	191191
<i>IL6RA</i>	1q21	$\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-6	147880
<i>FCER1A</i>	1q23	$\alpha$ -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147140
<i>FCER1G</i>	1q23	$\gamma$ -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147139
<i>IL1R1</i>	2q12	Рецептор ИЛ-1 типа 1	147810
<i>CCR3</i>	3p21	Рецептор хемокинов	601268
<i>CCR1</i>	3p21.3	Рецептор хемокинов	601159
<i>IL5RA</i>	3p26-24	$\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-5	147851
<i>TACR3</i>	4q25	Рецептор тахикинина 3	162332
<i>GRL</i>	5q31.1-33	Рецептор глюкокортикоидов	138040
<i>ADRB2</i>	5q32-34	$\beta_2$ -адренергический рецептор	109690
<i>CSF1R</i>	5q33	Рецептор М-КСФ	164770
<i>IFNGR1</i>	6p23-24	Рецептор 1 Ифн- $\gamma$	107470
<i>IL2RA</i>	10p14-15	$\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-2	147730
<i>FCER1B</i>	11q12-13	$\beta$ -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147138
<i>IL10RA</i>	11q23	$\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-10	146933
<i>TNFR1</i>	12q13.2	Рецептор 1 ФНО	191190
<i>HTR2A</i>	13q14-21	Рецептор серотонина	182135
<i>EDNRB</i>	13q22	Рецептор эндотелина типа В	131244
<i>IL4RA</i>	16p12.1-11.2	$\alpha$ -цепь рецептора ИЛ-4	147781
<i>FCAR</i>	19q13.4	Высокоаффинный рецептор IgA	147045
<i>TBXA2R</i>	19p13.3	Рецептор тромбксана А2	188070
<i>IFNGR2</i>	21q22.1	Рецептор 2 Ифн- $\gamma$	147569
<i>CSF2RB</i>	22q12.2-13.1	$\beta$ -цепь рецептора ГМ-КСФ	138981
<i>IL13RA1</i>	X	$\alpha_1$ -цепь рецептора ИЛ-13	300119
<i>IL2RG</i>	Xq13	$\gamma$ -цепь рецептора ИЛ-2	308380
<i>CYSLT1</i>	Xq13-21	Рецептор цистеинил лейкотриена	300201

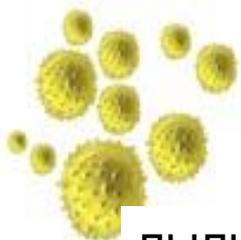
Гены,  
отвечающие  
за  
бронхиальную  
астму

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
<i>IL13RA2</i> <i>CSF2RY</i>	Xq13.1-28 Xp22.32, Yp11.3	$\alpha_2$ -цепь рецептора ИЛ-13 $\alpha$ -цепь рецептора ГМ-КСФ	300130 425000
<i>IL9R</i>	Xq28, Yq12	Рецептор ИЛ-9	300007
<b>Гены факторов транскрипции</b>			
<i>JAK1</i> <i>STAT1</i>	1p31.3 2q32.2-32.3	ЯК-тирозинкиназа 1 Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 1	147795 600555
<i>JAK2</i> <i>NFKB2</i>	9p24 10q24	ЯК-тирозинкиназа 2 Субъединица 2 ядерного фактора транскрипции $\kappa$ B	147796 164012
<i>STAT6</i>	12q14.3-24.1	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 6	601512
<i>NFYB</i>	12q22-23	$\beta$ -субъединица ядерного фактора транскрипции Y	189904
<i>STAT5A</i>	13q	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 5A	601511
<i>NFKB1</i>	14q11.2-13	Субъединица 1 ядерного фактора транскрипции $\kappa$ B	164011
<i>STAT5B</i>	17q11.2	Трансмиттер сигнала и активатор транскрипции 5B	604260
<i>JAK3</i> <i>TYK2</i>	19p13.1 19p13.2	ЯК-тирозинкиназа 3 Тирозинкиназа 2	600173 176941
<b>Другие гены</b>			
<i>GSTM1</i> <i>CTLA4</i>	1p13.3 2q31-32	Глутатион S-трансфераза $\mu$ -1 Антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-клетками	138350 123890
<i>BCL6</i> <i>MUC7</i> <i>CFTR</i>	3q27 4q13-21 7q31.2	Протеин лимфомы В-клеток 6 Муцин 7 Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза	109565 158375 602421
<i>NAT2</i> <i>TLR4</i> <i>HTm4</i>	8p23.1-21.3 9q32-33 11q13	Ариламин N-ацетилтрансфераза 2 Toll-подобный рецептор 4 Трансмембранный протеин 4, специфичный для гематопоэтических клеток	243400 603030 —
<i>CC16</i> <i>AC, ACT</i> <i>CYPA1</i> <i>GSTT1</i>	11q12-13 14q32 15q22-24 22q11.2	Утероглобин (Бластокинин) Ингибиторы протеаз Цитохром P450 Глутатион S-трансфераза $\theta$ -1	192020 107280 108330 600436

Примечание. MIM — номер по каталогу V.A. McKusick «Mendelian Inheritance in Man» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>). В таблице приведены только наиболее важные гены-кандидаты астмы, так как по некоторым оценкам их число составляет около 1900

1900, а?

# Факторы среды, провоцирующие бронхиальную астму



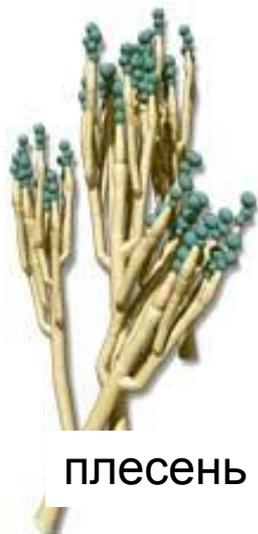
пыльца



пылевые клещи



Cigarette Smoke



плесень



домашние животные



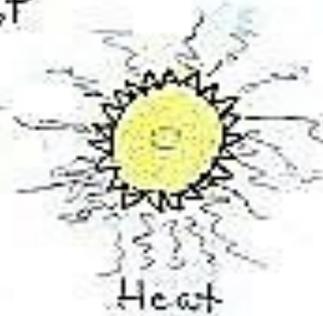
Dust



Feathers



Perfume



Heat



run too fast

Риск в случае мультифакторных  
болезней рассчитать сложно

Обобщенные данные литературы по  
мультифакториальным заболеваниям  
собраны в так называемые **таблицы  
эмпирического риска**

## Риск атопии\* у пробанда при достижении им возраста 7 лет

<b>Семейный анамнез</b>	<b>Риск развития атопии (%)</b>
Нет атопии	10
Один из родителей страдает атопией	20
Сиблинги страдают атопией	35
Оба родителя страдают атопией, но разными вариантами	42
Оба родителя страдают атопией, клиническая форма идентична	75

\*Атопия (atopia - греч. нечто необычное, странность) — общее название аллергических болезней, в развитии которых большая роль принадлежит наследственной предрасположенности, например бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница и др.

## Риск заболевания родственников больных психическими болезнями (в процентах)

Родственники больного	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Эпилепсия
Сибсы, если оба родителя здоровы	8	12	7
Сибсы, если один из родителей болен	14	26	12
Сибсы, если оба родителя больны	46	43	50
Дизиготный близнец	23	20	13
Монозиготный близнец	70	75	58

# Вывод:

для определения риска

- при моногенных болезнях учитывают родословную
- при хромосомной патологии учитывают кариотипы родителей
- при мультифакторных болезнях учитывают статистические данные



Генетический риск – вероятность появления заболевания у члена семьи

**Риск развития заболевания**

менее 5 % считается низким,  
от 5 до 10 % — повышенным,  
от 10 — 20 % — средним,  
выше 20 % — высоким.\*

\* Но высокий риск, к примеру, полидактилии, или высокий риск психического заболевания – не одно и то же!

## Заключительный этап консультирования – сообщение результатов семье

- Диагноз и процент риска сообщается **только родителям**
- На беседу отводится столько времени, сколько потребуется
- Адаптация семьи к диагнозу может занимать от 2-х месяцев до 2-х лет
- Решение о дальнейшем деторождении принимают **только родители**

Цель консультирования– принятие родителями адекватного решения

## Возможные решения родителей:



- Рожать
- Не рожать
- Усыновить
- Разорвать брак
- Родить от другого партнера
- Применить донорские половые клетки
- Рожать, но с дородовой диагностикой

# Дородовая (пренатальная) диагностика



# Методы дородовой диагностики

Преимплантационная диагностика

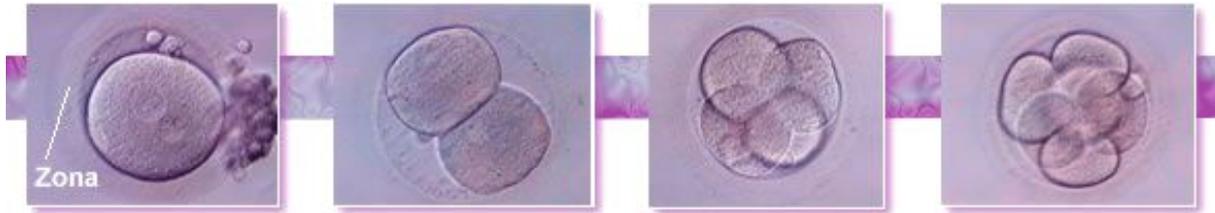
## Неинвазивные методы:

- Ультразвуковое исследование (все сроки)
- ХГЧ, альфа-фетопротеин и эстриол в крови матери (1 и 2 триместры)

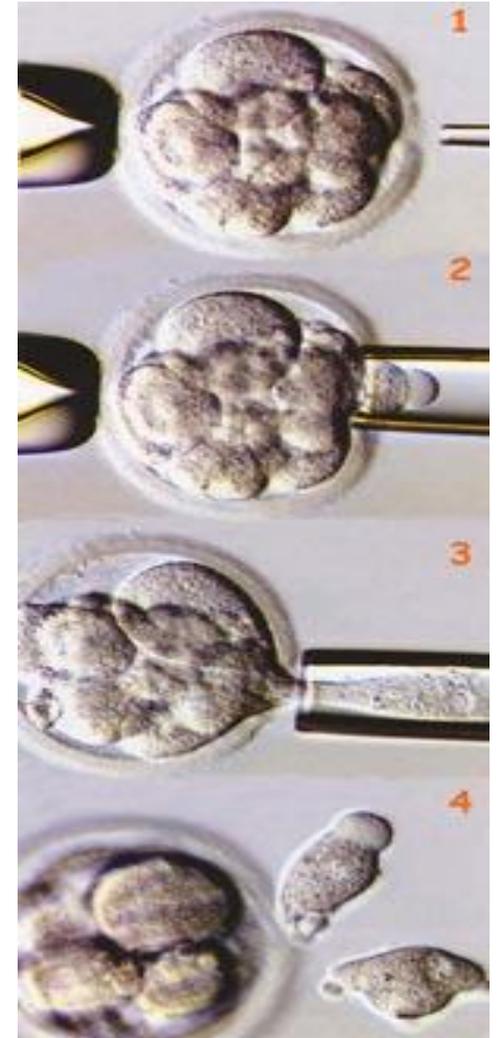
## Инвазивные методы (есть риск прерывания беременности):

- Биопсия хориона (10-11 нед.)
- Амниоцентез (16 – 17 нед.)
- Кордоцентез и плацентоцентез (после 20 нед.)

# 1. Преимплантационная диагностика



- При экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) берутся бластомеры на стадии морулы и изучаются до имплантации зародыша.
- Первые младенцы родились в 1990г.
- В России начала проводиться недавно



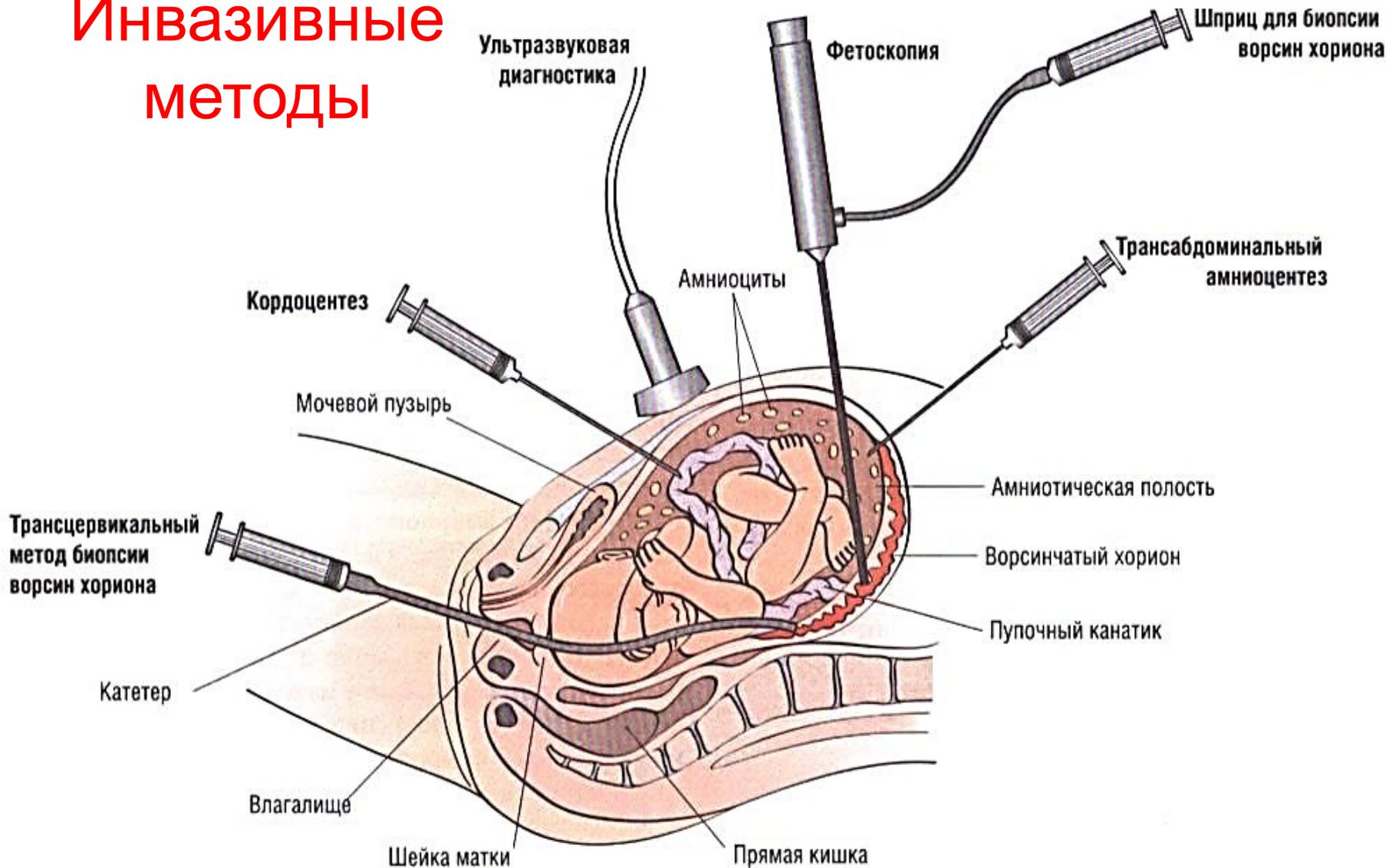
# Неинвазивные методы



- УЗИ
- Исследование сыворотки матери (гормоны и ДНК плода)

Нарушение	Альфа-фетопротеин	Хорионический гонадотропин
Трисомия 21 - синдром Дауна	<b>Пониженный</b>	<b>Повышенный</b>
Трисомия 13	Нормальный	Пониженный
Трисомия 18	Пониженный	Пониженный
Открытые дефекты нервной трубки	<b>Повышенный</b>	<b>Нормальный</b>
Задержка развития, угроза преждевременных родов, внутриутробная смерть плода	Повышенный	Нет данных
Многоплодная беременность	Повышенный	Повышенный

# Инвазивные методы



# Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности

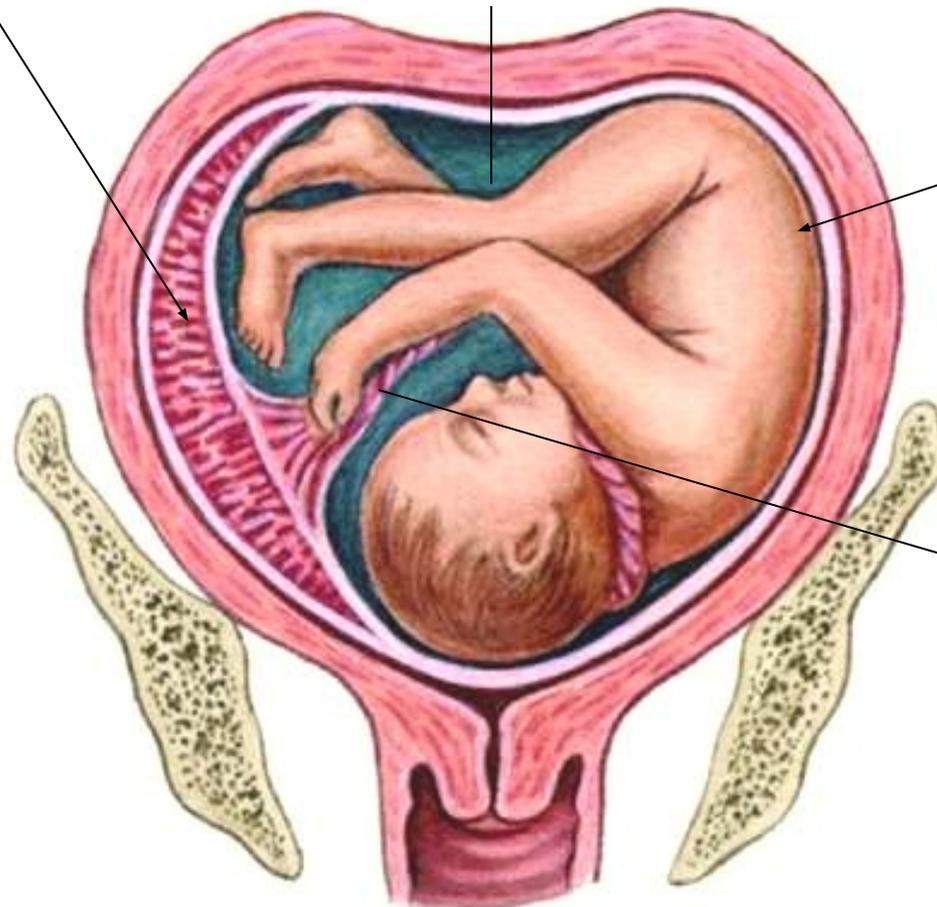


# Во втором триместре беременности может проводиться

Плацентоцентез  
– биопсия ткани  
плаценты

Амниоцентез – взятие  
околоплодных вод

Биопсия  
кожи



Кордоцентез –  
взятие крови  
из пупочной  
вены

# Процедуры проводят под контролем УЗИ



Каков риск прерывания беременности при инвазивных исследованиях?



# Риск прерывания беременности при дородовой диагностике

Таблица 53-2. Методы пренатальной диагностики и связанный с ними риск

Срок беременности	Оптимальное время	Риск выкидыша	Доступность
<b>Предимплантационный период</b>			
Биопсия эмбриона	6–10-клеточная стадия	Не определён, метод считают безопасным	Ограниченная
<b>I триместр (0–13 недель)</b>			
Биопсия ворсин хориона:			Специализированное оборудование
транспервикальная	9–12 недель	0,5–2,0%	
трансабдоминальная	9–13 недель	0,5–2,0%	
Материнский кровоток	С 6-й недели	Безопасен	Специализированное оборудование
<b>II триместр (14–26 недель)</b>			
Трансабдоминальная биопсия плаценты	14–40 недель	0,5–2,0%	Специализированное оборудование
УЗИ	16–18 недель	Безопасен	Широко применяют
Амниоцентез	16–18 недель	0,5%	Широко применяют
Кордоцентез	18–40 недель	1%	Специализированное оборудование
Фетоскопия	18–20 недель	3%	Широко применяют
Биопсия тканей плода	18–20 недель	3%	Узко специализированное оборудование

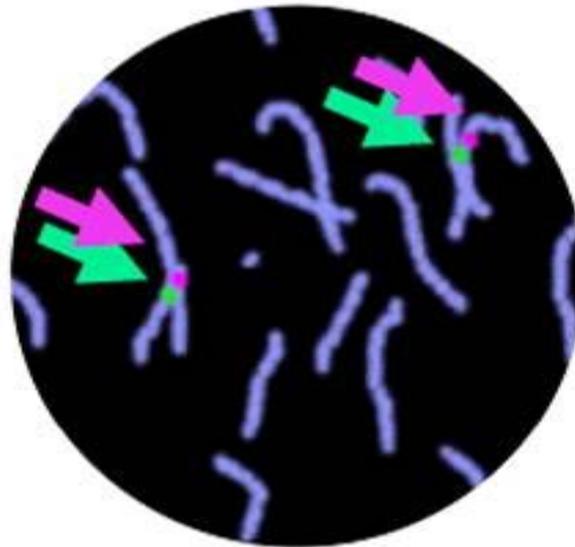
Материал биопсии, полученный при инвазивном заборе исследуют

- цитогенетически, биохимически, методами ДНК-диагностики.
- Врач сообщает семье результаты.
- По результатам **семья принимает решение о продолжении или прерывании беременности.**

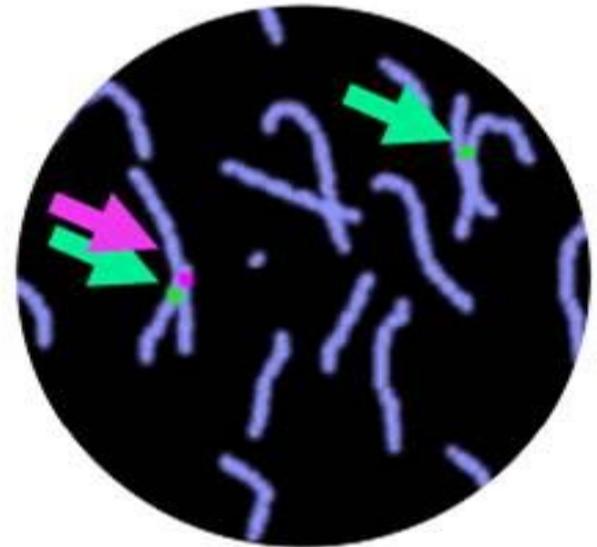
# Диагностика хромосомных болезней FISH-методом

**Green signal=**  
normal control

**Pink Signal=**  
chromosome region  
of interest



**Normal control:**  
Two green signals  
Two pink signals



**Patient with deletion:**  
Two green signals  
One pink signal

# ДНК-диагностика наследственных болезней - наиболее адекватная и точная диагностика

В OMIM описано около 5 тысяч фенотипов

Для более 3000 из них известен молекулярный дефект.

-диагностика возможна, даже если неизвестен ген, ответственный за заболевание.

Лечение наследственных  
болезней.

Возможно?

# Можно выделить 2 подхода к лечению наследственных болезней

## 1. генная терапия это радикальное устранения генетического дефекта

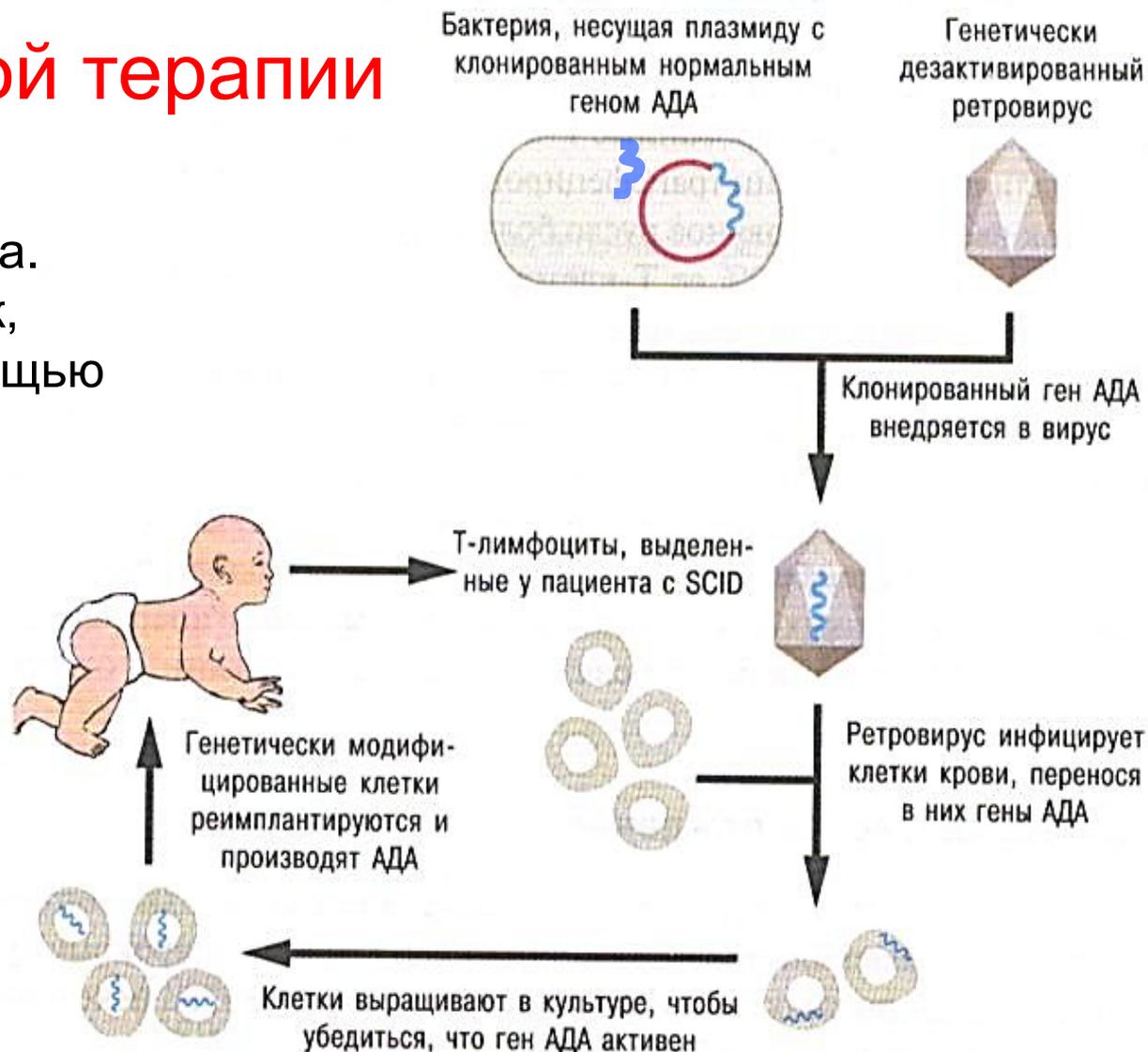
- для лечения как самого больного (при переносе клонированных генов в соматические клетки),
- так и предупреждения заболевания у его потомства (при переносе генов в половые клетки).

## 2. патогенетическая (заместительная, корригирующая) и симптоматическая терапия - попытки нормализации нарушений без прямого воздействия на основной генетический дефект

- диетотерапия с исключением поступления с пищей тех веществ, концентрация которых в крови повышена (ФКУ, гомоцистиурия, тирозинемия, болезнь мочи кленового сиропа др.),
- заместительная терапия (гормоны, ферменты)
- хирургическая коррекция врожденных пороков и др.

# Пример генной терапии

Ашани Де-Сильва.  
Первый человек,  
вылеченный с помощью  
генной терапии



**Схема генной терапии тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID), вызванного дефектом гена аденозиндезаминазы (АДА)**

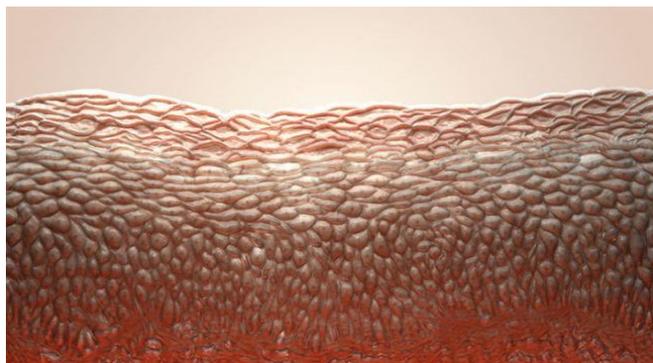
# Ученые впервые вырастили полноценную кожу и пересадили ее ребенку

Семилетний ребенок страдал крайне редким генетическим заболеванием — пограничным буллезным эпидермолизом. Эта болезнь, из-за которой тело покрывается волдырями и пузырями, возникает при точечных мутациях в гене LAMB3 или в LAMA3 и LAMC3, отвечающих за сцепление клеток кожи друг с другом – белок ламинин-322.



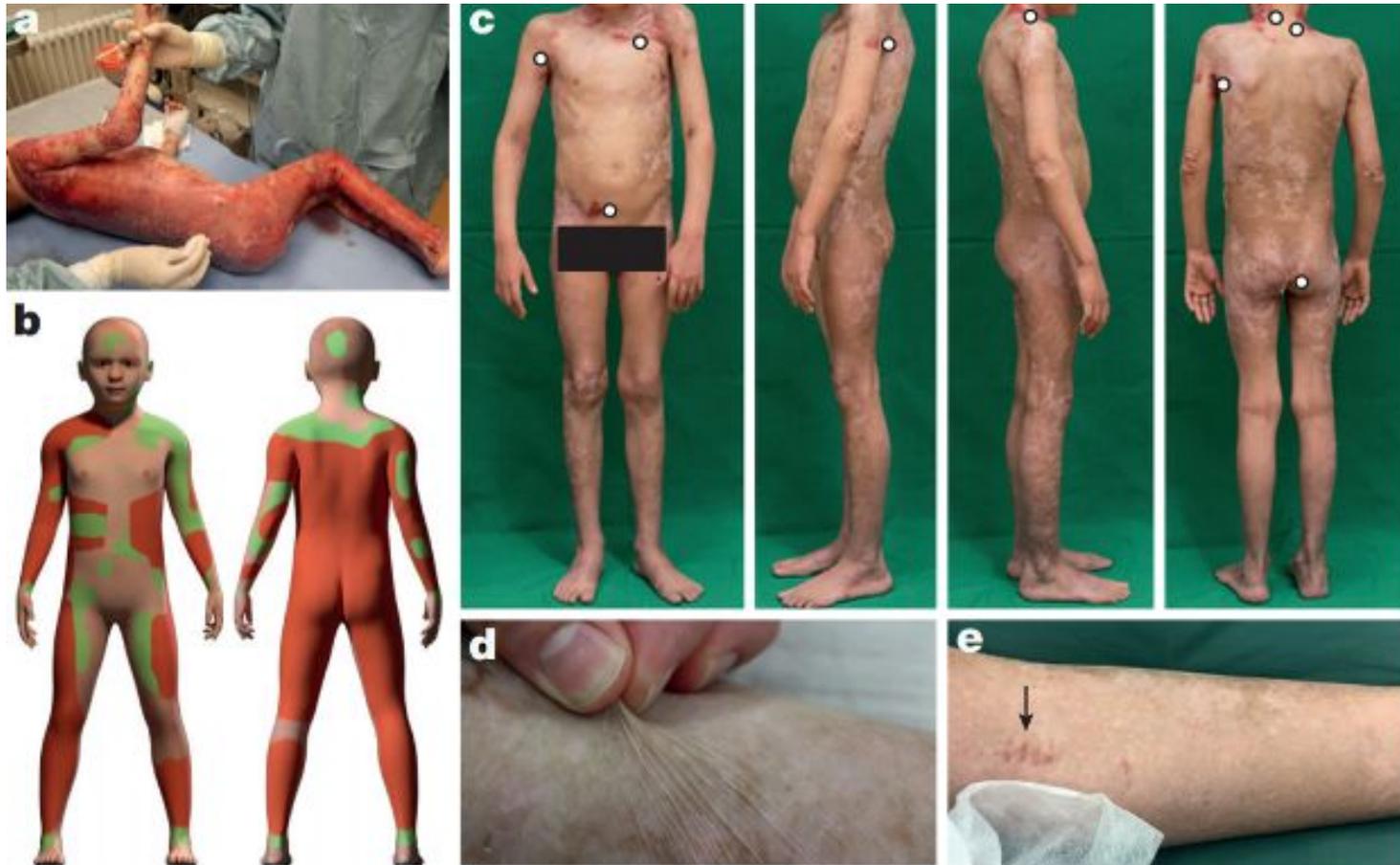
# Пограничный буллезный эпидермолиз – заболевание, которым в мире болеют около 500 000 человек. Около 40% умирает в детском возрасте.

В фрагмент кожи размером с почтовую марку, взятый у пациента, был встроен нормальный ген с помощью ретровируса. Затем кожу вырастили в виде пластов размером от 50 до 150 см<sup>2</sup> и пересадили пациенту.



*Red indicates denuded skin, green areas were blistered, and flesh-coloured regions were unblistered. Both red and green areas received transgenic skin grafts. Source: [Nature](#) 24487*

**a**, Clinical picture of the patient showing massive epidermal loss. **b**, Schematic representation of the clinical picture. The denuded skin is indicated in red; blistering areas are indicated in green. Flesh-coloured areas indicate currently non-blistering skin. Transgenic grafts were applied on both red and green areas. **c**, Restoration of patient's entire epidermis, with the exception of very few areas on the right thigh, buttocks, upper shoulders/neck and left axilla (white circles, altogether  $\leq 2\%$  of TBSA). **d**, Normal skin functionality and elasticity. **e**, Absence of blister formation at sites where post-graft biopsies were taken (arrow).



## Другие фото из статьи



СЕГОДНЯ



НО ОТВЕТИТ НА РЕШЕНИЕ США ПРИЗНАТЬ RT ИНОАГЕНТОМ – МИНСВЯЗИ СЕГОДНЯ ТРИ ЧЕЛОВЕКА

# Заместительная терапия гемофилии

"Начиная с 7 лет, мы обучаем детей самостоятельно вводить препарат, и, начиная с 10 лет, они умеют это делать, - говорит заведующий гематологическим консультативным отделением Измайловской детской городской клинической больницы Владимир Вдовин. – И тогда родители могут работать, а мальчик - ходить в школу".



# Диета позволяет избежать проявления признаков фенилкетонурии



# ФКУ диагностируется в роддоме при помощи неонатального скрининга –

«просеивания» всех младенцев на  
наличие биохимических нарушений

В настоящее время детей тестируют на  
наличие **фенилкетонурии, муковисцидоза,  
врожденного гипотиреоза,  
адреногенитального синдрома и  
галактоземии**





**Спасибо за внимание  
и с Новым Годом!!!**