



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

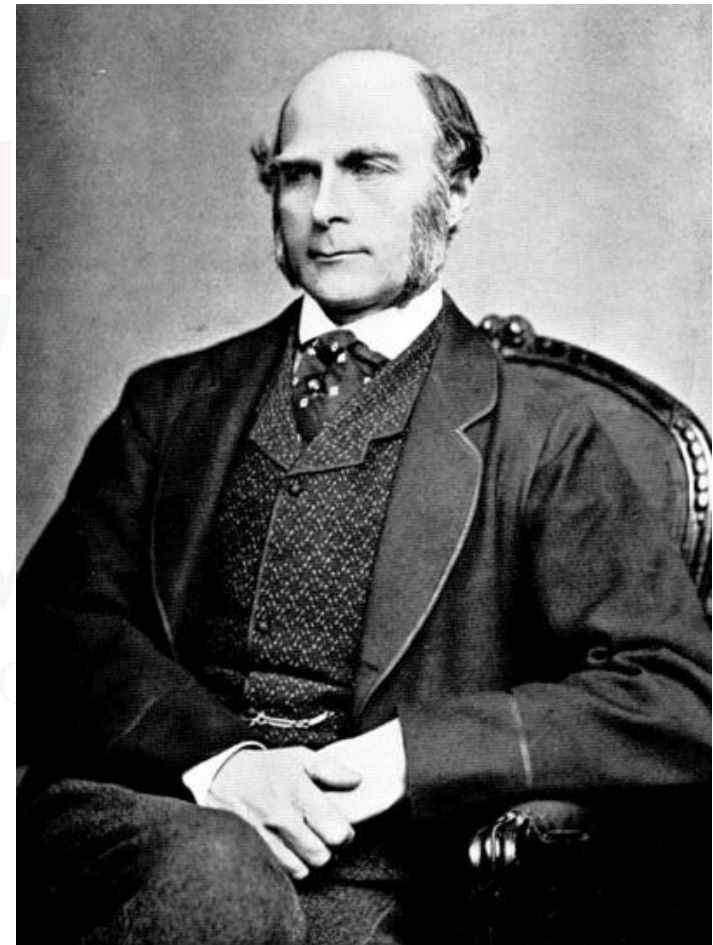
1. История медико-генетического консультирования.
2. Цели, методы и задачи медико-генетического консультирования.
3. Этапы медико-генетического консультирования.
4. Принципы расчета генетического риска.
5. Методы дородовой диагностики.

Обращали ли вы внимание на эту часть мозаики?



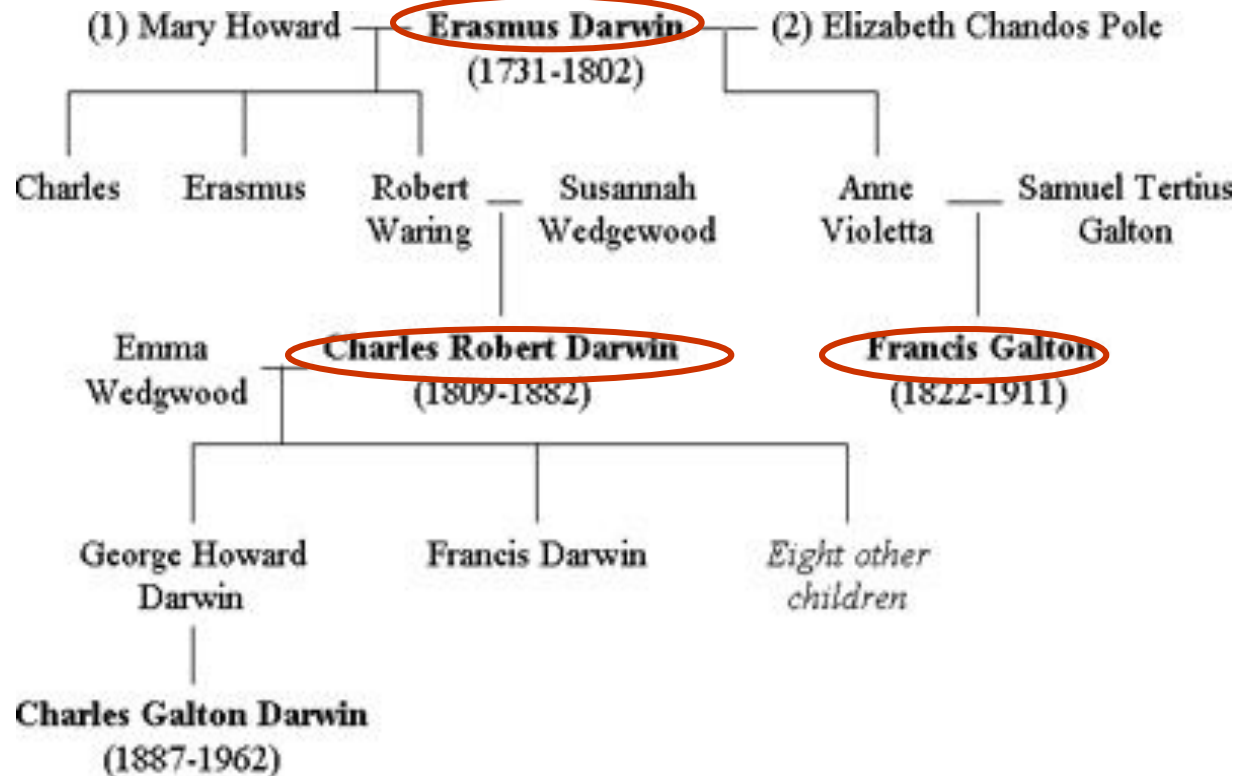
- **Может с полным правом считаться одним из «отцов» генетики человека**
- Кузен Ч.Дарвина
- Занимался вопросами наследственности, биометрией, дерматоглификой, статистикой и тестированием; первым начал изучение близнецов.
- **Создал евгенику (науку об улучшении человеческой породы).**

(*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

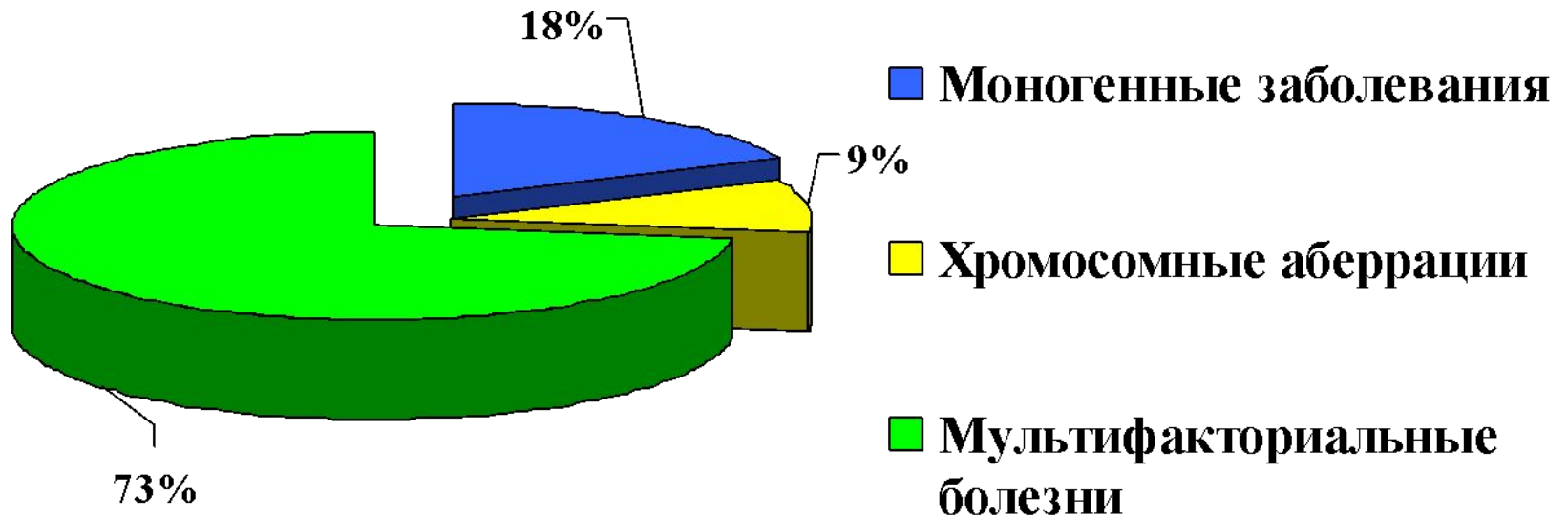
специализированный вид медицинской помощи,
направленный на предупреждение появления в
семьях больных детей.

- **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

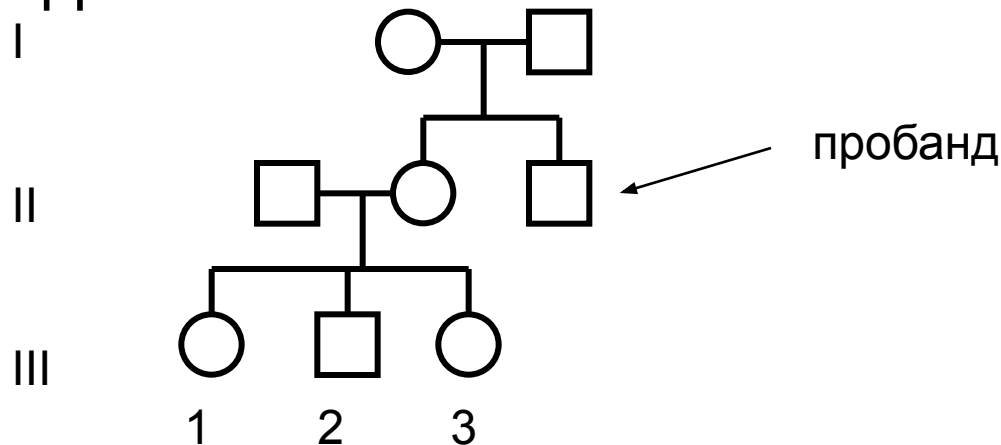
имени Н.И. ПИРОГОВА

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 – **сibsы (сibлинги)**
- 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

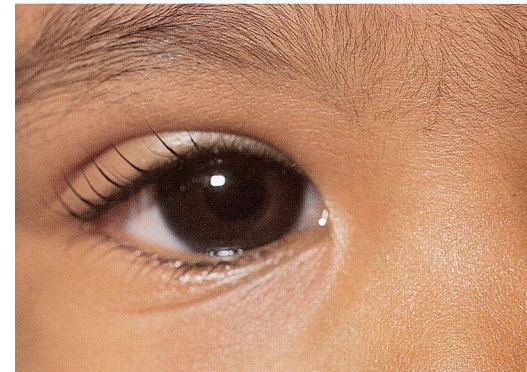
Наиболее тщательно изучаются лицо, глаза,

Антимонголоидный
разрез глаз,
гипертелоризм,
телекант,
гетерохромия
радужек

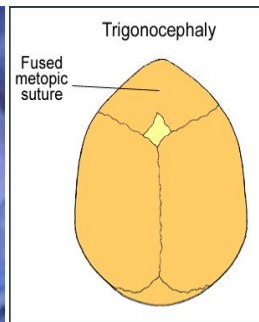


Микроцефалия,
монголоидный разрез
глаз

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

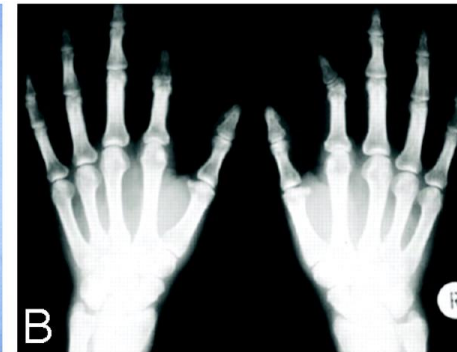


Арахнодактилия при
синдроме Марфана

Брахидактилия и клинодактилия



A



B



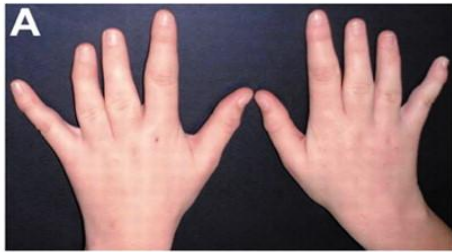
C



D

Брахи- и синдактилия

особенности кистей, стоп,



особенности стоп.



Отечность (при синдроме Шерешевского-Тернера)



Сандалевидная
щель



Косолапость



Стопа-качалка

Кожа, ногти, волосы



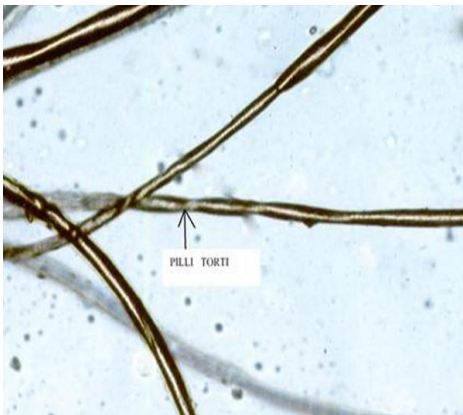
ВИТИЛИГО



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



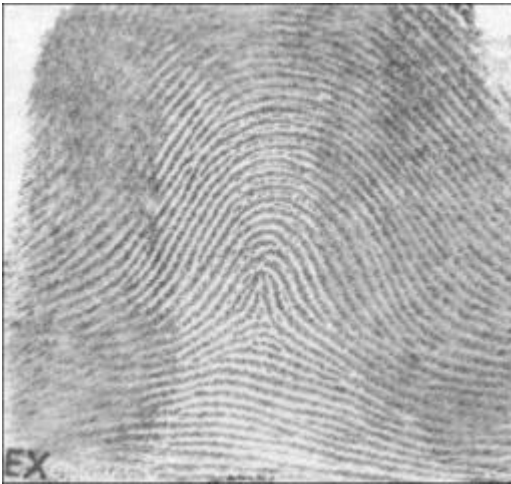
Исследуется дерматоглифики

Изучаются особенности гребешковой кожи и основные сгибательные линии ладоней и подошв



Три основных вида пальцевых узоров

дуга



петля



завиток



Варианты сгибательных складок



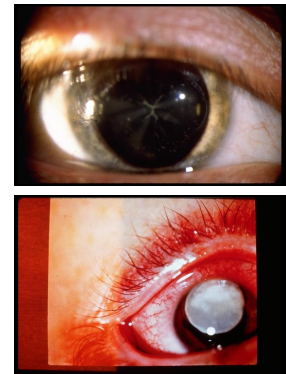
Особенности дерматоглифики при некоторых синдромах

- 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



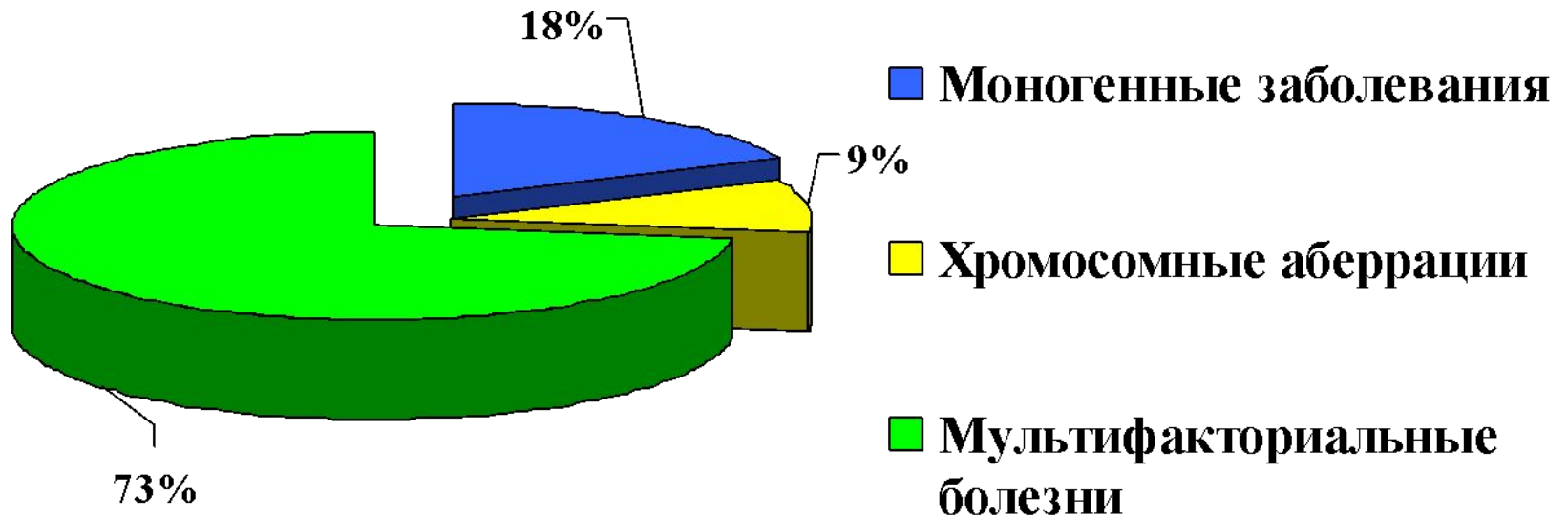
Второе и последующие посещения МГК семьей

- 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.

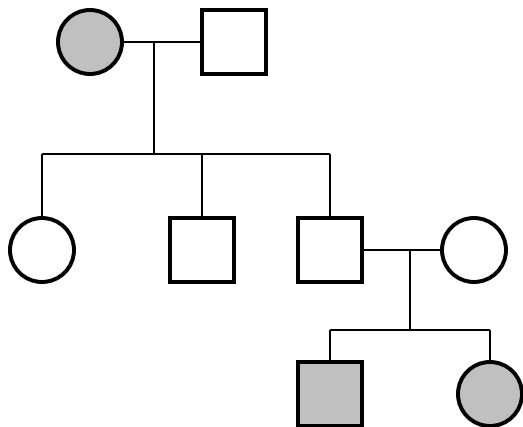
Рассмотрим синдром Беквита-Видеманна

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



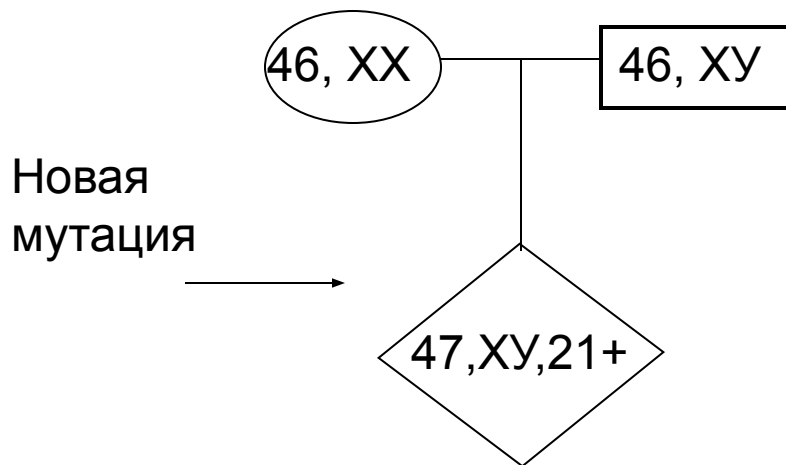
Например, риск рождения ребенка с синдромом Дауна нарастает с возрастом матери:

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)

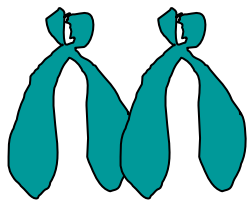
(трисомия во всех клетках) – результат
нерасхождения хромосом в мейозе,
причем почти всегда материнском.



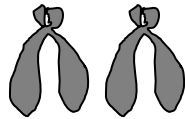
До 30 лет	Менее 1%
35 лет	1%
45 лет	10%

Семейные транслокации при синдроме Дауна (2 – 3%)

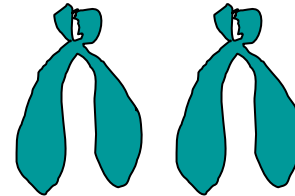
Родители:



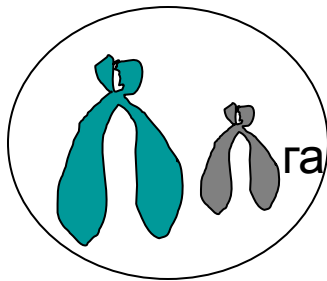
Пара 14



Пара 21

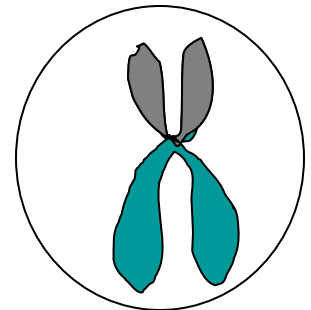
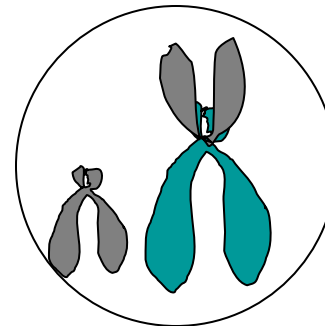
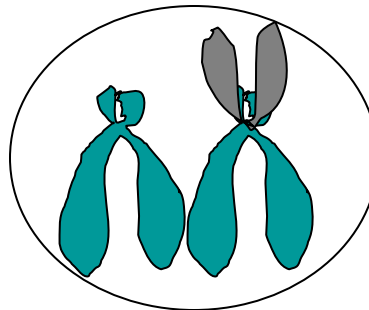
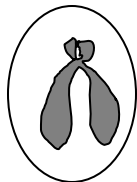
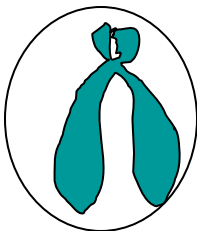
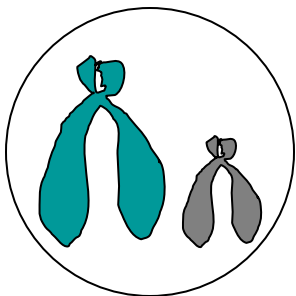


Родитель со сбалансированной транслокацией 14\21

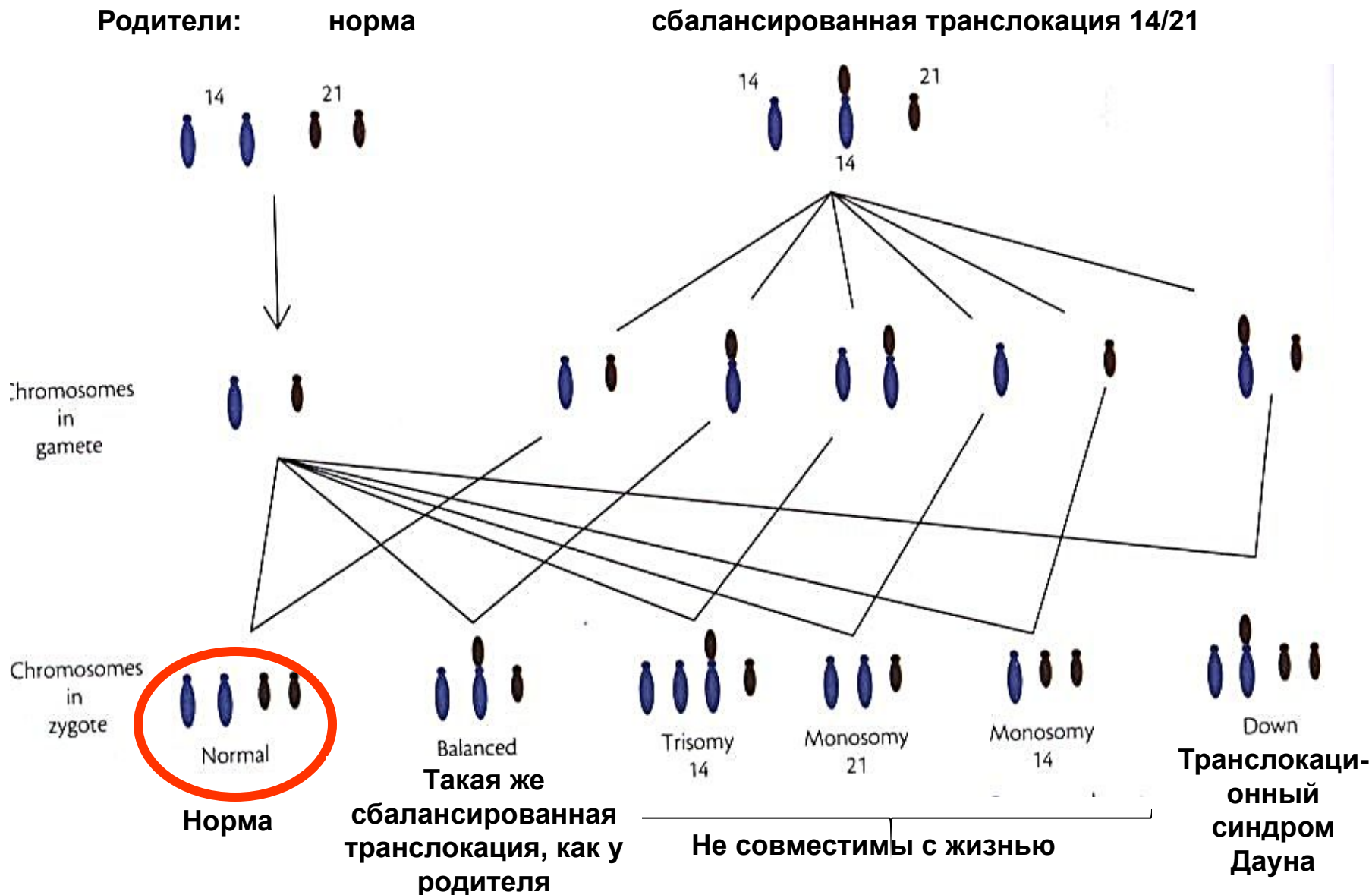


гамета

Возможные
виды гамет



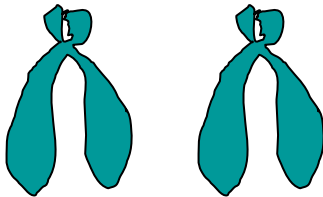
При слиянии гамет только один потомок из шести получит нормальный набор хромосом



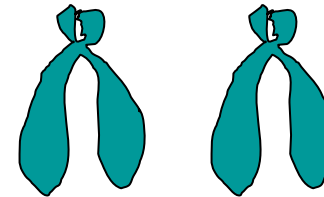
Бывает риск даже 100%

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:

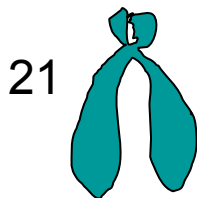


Нормальный родитель:
две 21 хромосомы

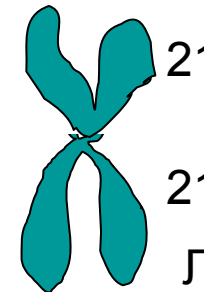
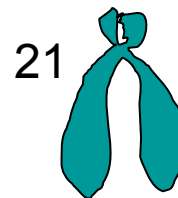


Родитель с робертсоновской
транслокацией 21\21

Дети:



Либо моносомия

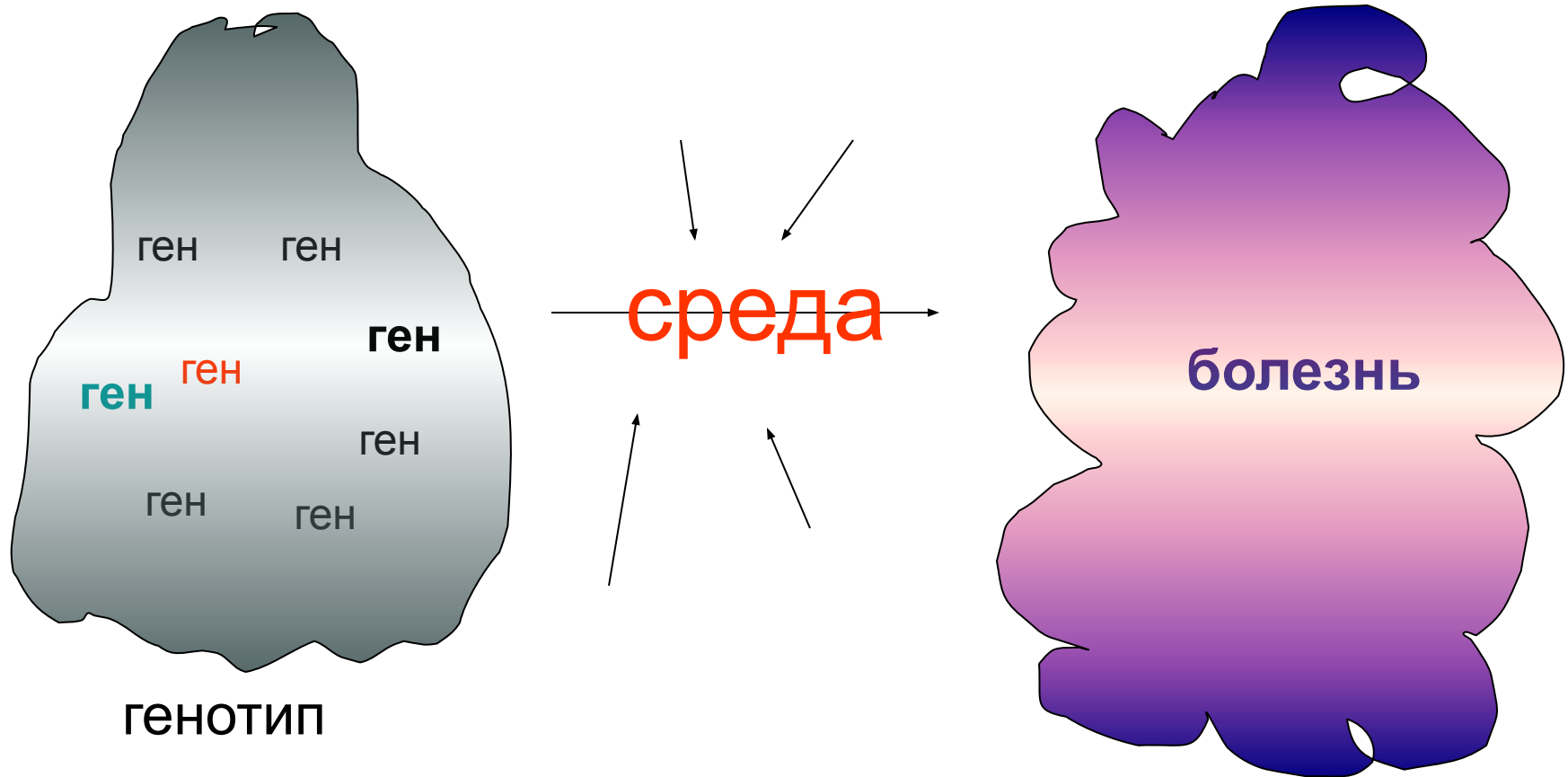


Либо трисомия

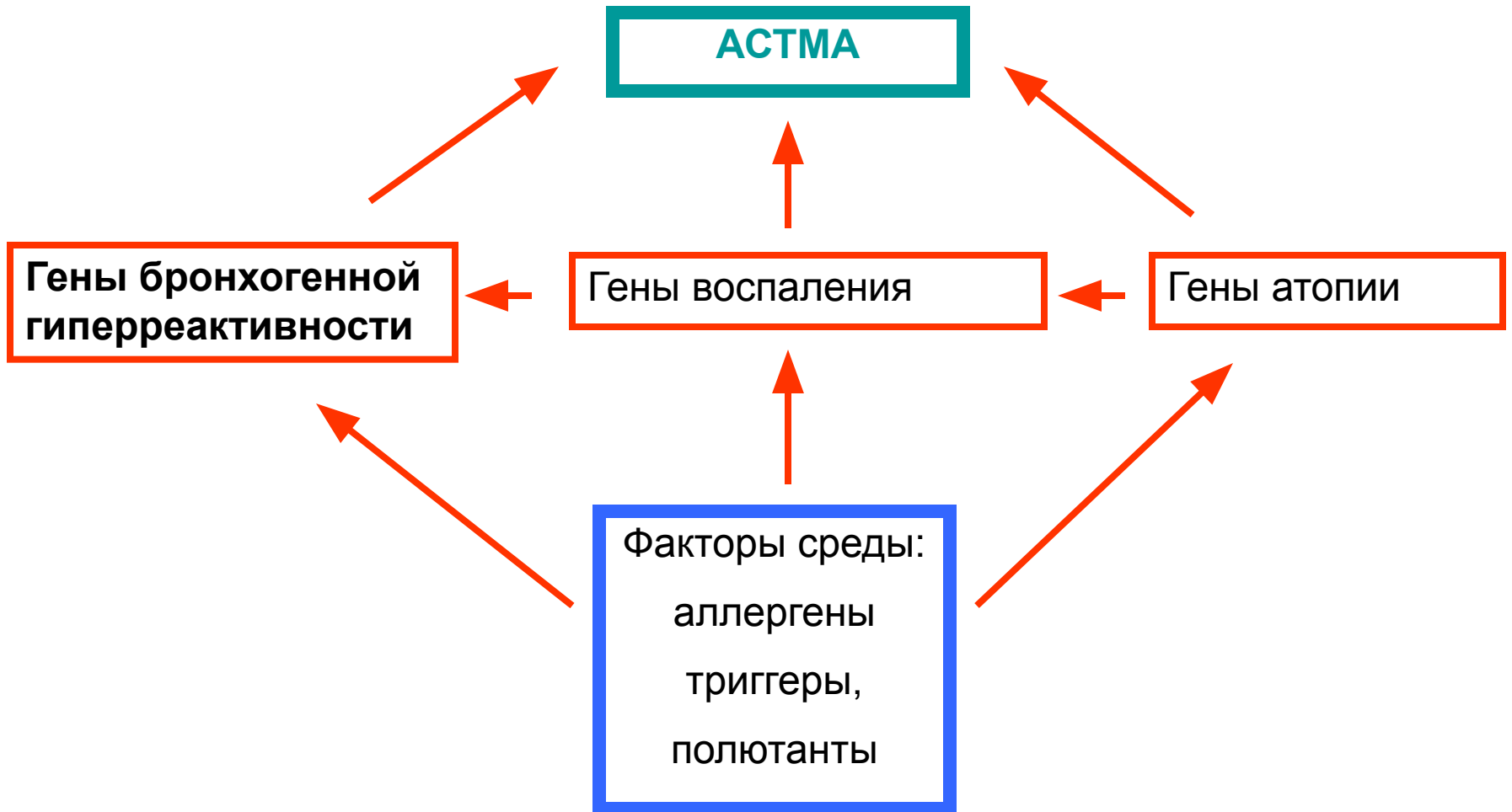
3. Мультифакторные заболевания

- 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
Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа			
<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 α (ФНО-α)	191160
<i>TNFB</i>	6p21.3-21.1	ФНО-β	153440
<i>LTB</i>	6p21.3-21.1	Лимфотоксин-β	600978
<i>HLA-B, -DR</i>	6p23-21	Антигены гистосовместимости	142830
<i>IL6</i>	7p21	ИЛ-6	142860
<i>TCRB</i>	7q35	β-субъединица антигенного рецептора Т-клеток	147620
<i>IFNA</i>	9p23-22	Интерферон-α (Ифн-α)	186930
<i>FGF3</i>	11q13	Фактор роста фибробластов 3	147660
<i>IGIF (IL18)</i>	11q22.2-22.3	Фактор индукции Ифн-γ	164950
<i>IFNG</i>	12q14	Ифн-γ	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	α-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 β-1	138970
			190180
Гены медиаторов воспаления и сопутствующих факторов			
<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 α 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 β 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	α -цепь рецептора ИЛ-6	147880
<i>FCER1A</i>	1q23	α -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147140
<i>FCER1G</i>	1q23	γ -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	α -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	β_2 -адренергический рецептор	109690
<i>CSF1R</i>	5q33	Рецептор М-КСФ	164770
<i>IFNGR1</i>	6p23-24	Рецептор 1 Ифн- γ	107470
<i>IL2RA</i>	10p14-15	α -цепь рецептора ИЛ-2	147730
<i>FCER1B</i>	11q12-13	β -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147138
<i>IL10RA</i>	11q23	α -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	α -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- γ	147569
<i>CSF2RB</i>	22q12.2-13.1	β -цепь рецептора ГМ-КСФ	138981
<i>IL13RA1</i>	X	α_1 -цепь рецептора ИЛ-13	300119
<i>IL2RG</i>	Xq13	γ -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	α_2 -цепь рецептора ИЛ-13 α -цепь рецептора ГМ-КСФ	300130 425000
<i>IL9R</i>	Xq28, Yq12	Рецептор ИЛ-9	300007
Гены факторов транскрипции			
<i>JAK1</i> <i>STAT1</i>	1p31.3 2q32.2-32.3	ЯК-тирозиновая киназа 1 Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 1	147795 600555
<i>JAK2</i> <i>NFKB2</i>	9p24 10q24	ЯК-тирозиновая киназа 2 Субъединица 2 ядерного фактора транскрипции κ B	147796 164012
<i>STAT6</i>	12q14.3-24.1	Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 6	601512
<i>NFYB</i>	12q22-23	β -субъединица ядерного фактора транскрипции Y	189904
<i>STAT5A</i>	13q	Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 5A	601511
<i>NFKB1</i>	14q11.2-13	Субъединица 1 ядерного фактора транскрипции κ B	164011
<i>STAT5B</i>	17q11.2	Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 5B	604260
<i>JAK3</i> <i>TYK2</i>	19p13.1 19p13.2	ЯК-тирозиновая киназа 3 Тирозинкиназа 2	600173 176941
Другие гены			
<i>GSTM1</i> <i>CTLA4</i>	1p13.3 2q31-32	Глутатион S-трансфераза μ -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 Толл-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 θ -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-кандилаты 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

Семейный анамнез	Риск развития атопии (%)
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

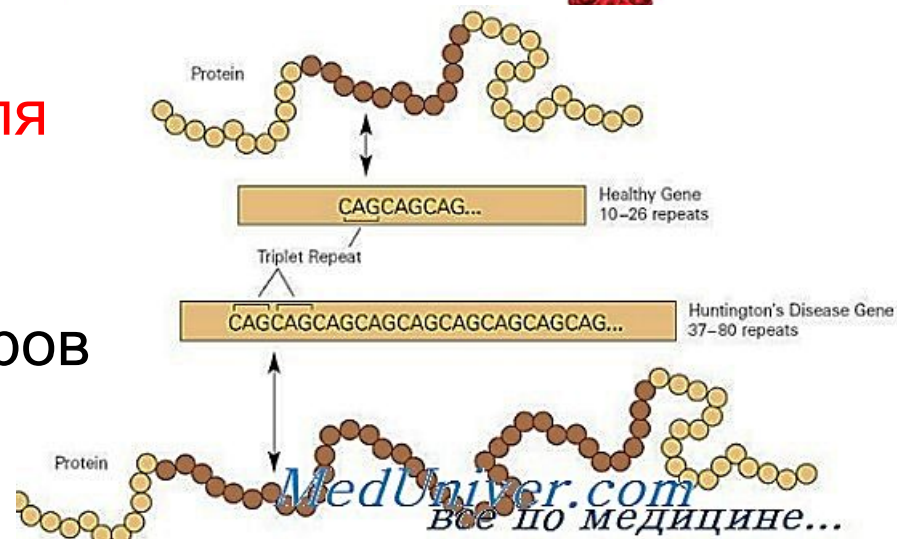
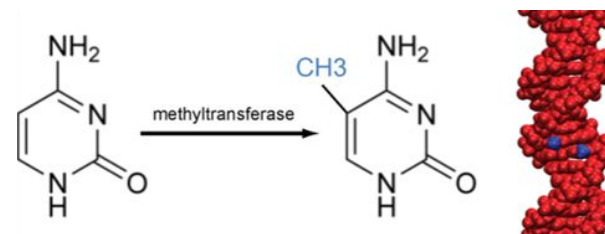
Вывод:

для определения риска

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

Болезни с нетрадиционным наследованием:

1. Цитоплазматическое (митохондриальное) наследование – **риск при передаче от матери**
2. Болезни геномного импринтинга – **риск зависит от пола родителя**
3. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов – **риск зависит от числа повторов**



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

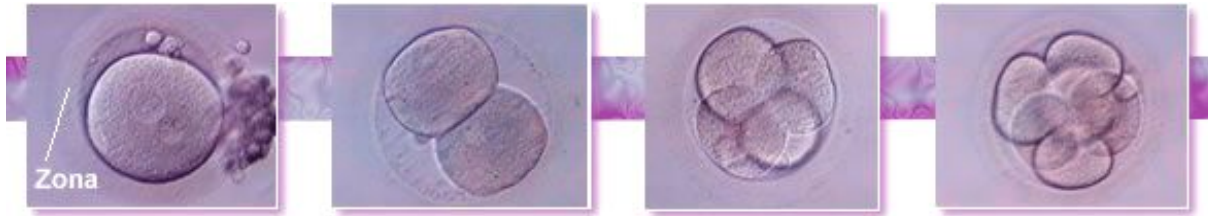
Неинвазивные методы:

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

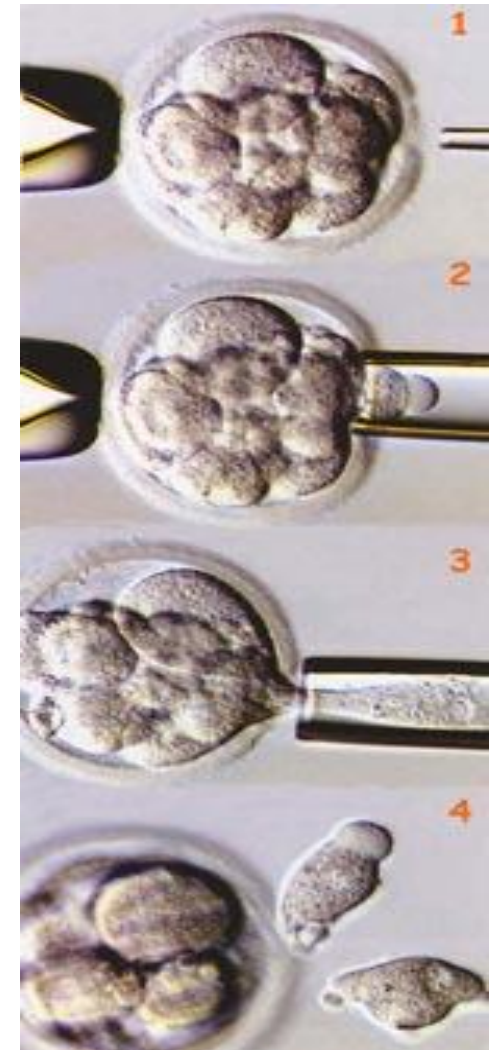
Инвазивные методы (есть риск прерывания беременности):

- 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



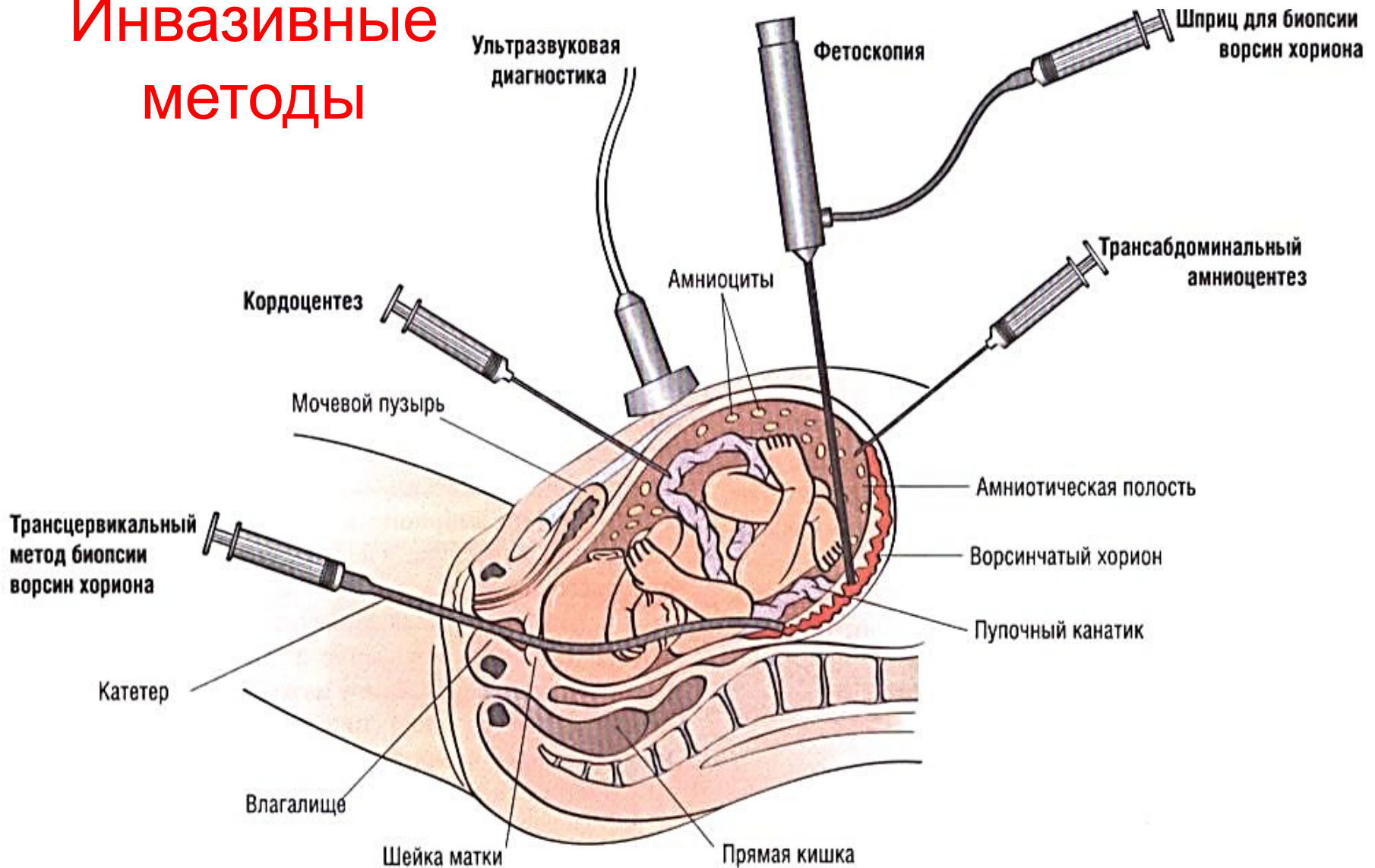
Неинвазивные методы



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

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

Инвазивные методы



Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности

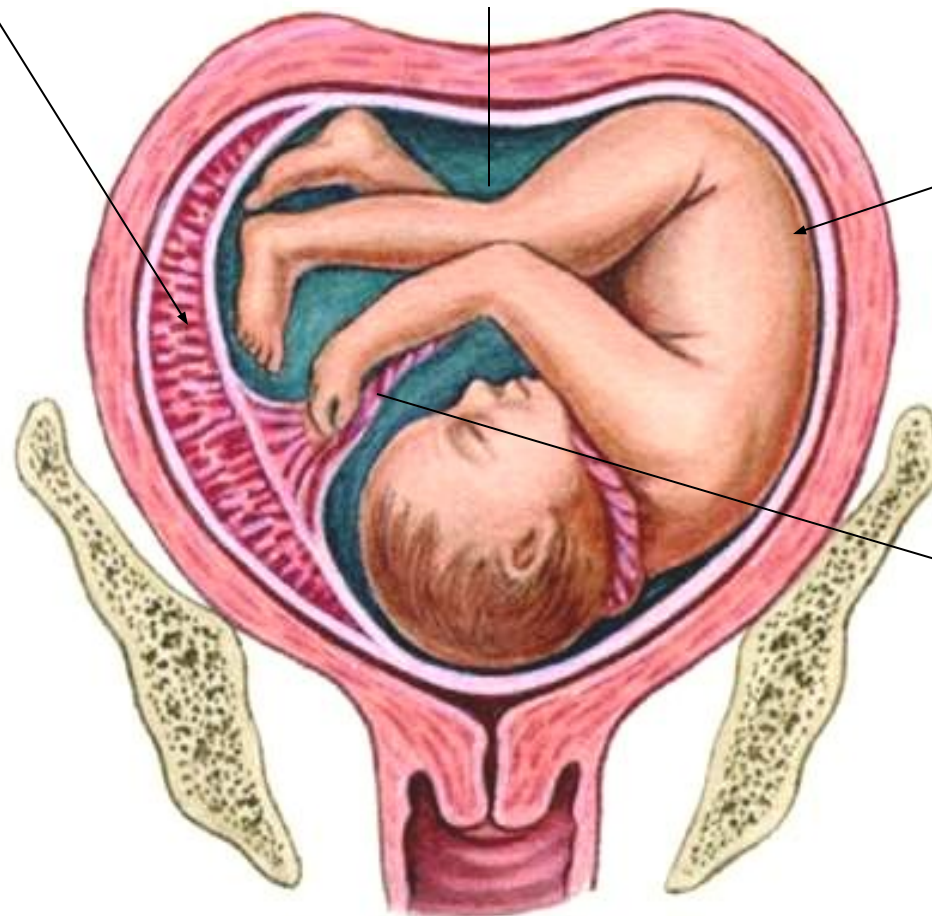


Во втором триместре беременности может проводиться

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
Предимплантационный период			
Биопсия эмбриона	6–10-клеточная стадия	Не определён, метод считают безопасным	Ограниченная
I триместр (0–13 недель)			
Биопсия ворсин хориона:			Специализированное оборудование
транспервикальная	9–12 недель	0,5–2,0%	
трансабдоминальная	9–13 недель	0,5–2,0%	
Материнский кровотоки	С 6-й недели	Безопасен	Специализированное оборудование
II триместр (14–26 недель)			
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

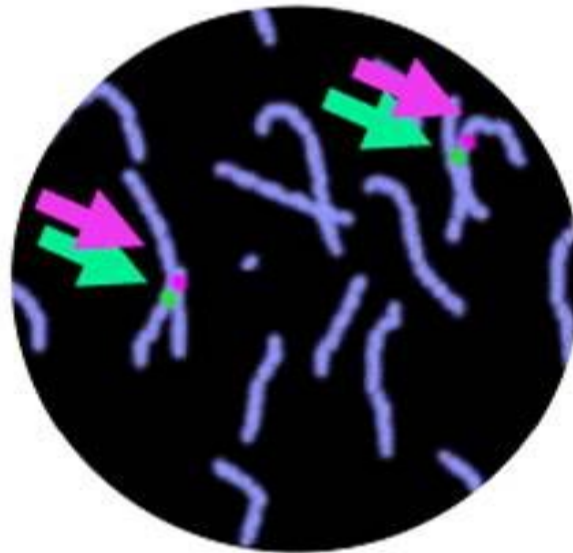
Материал биопсии, полученный при инвазивном заборе исследуют

- 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

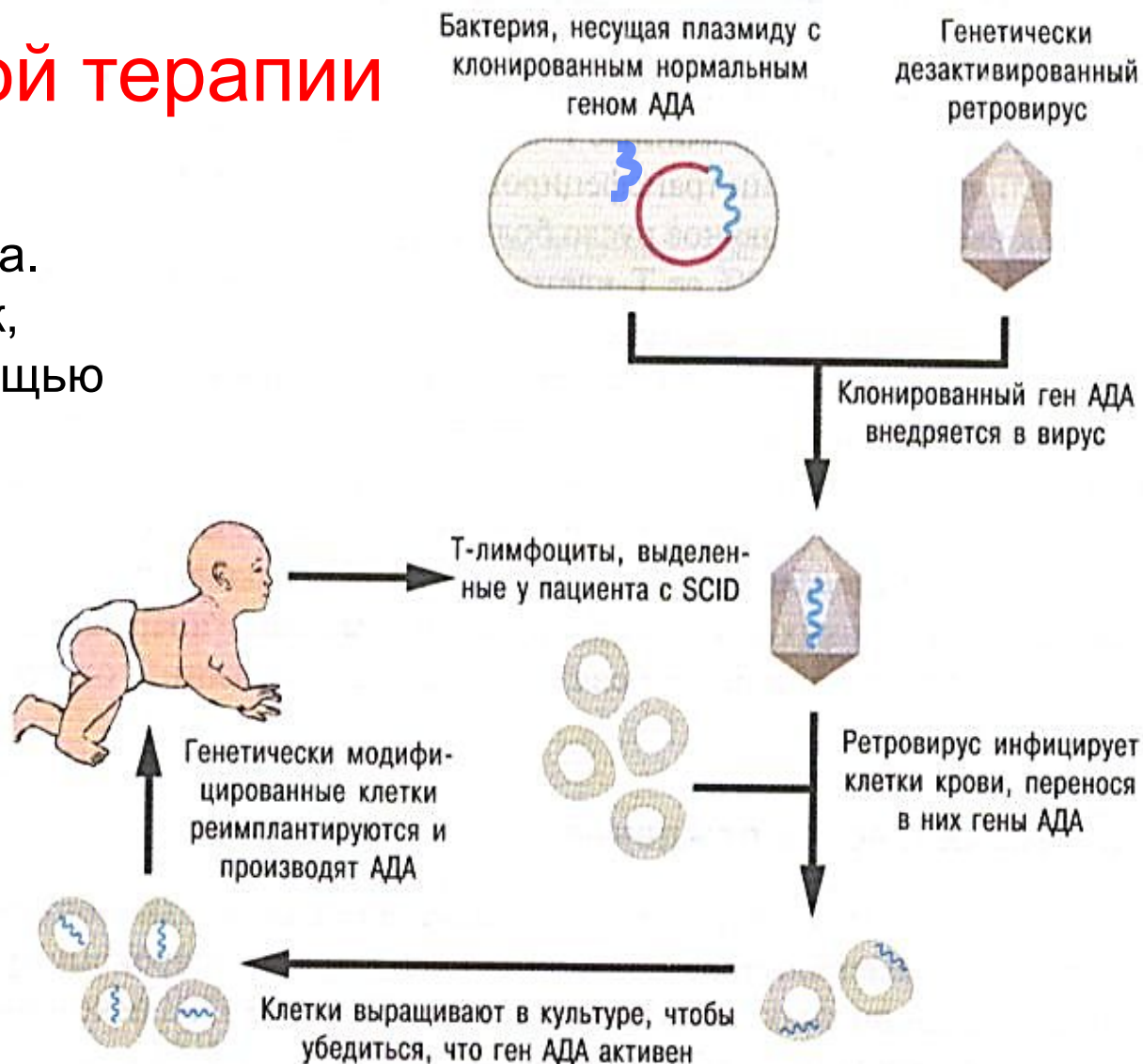


Схема генной терапии тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID), вызванного дефектом гена аденозиндезаминазы (АДА)

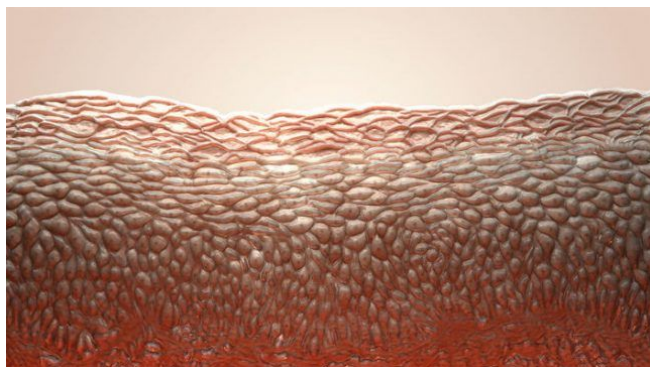
Ученые впервые вырастили полноценную кожу и пересадили ее ребенку

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 см² 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!!!**