



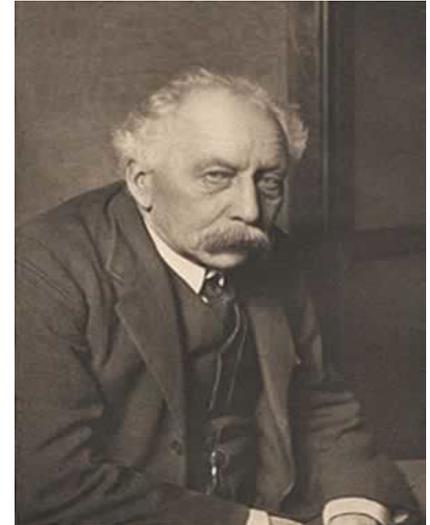
Наследственные заболевания в практике педиатра и терапевта.

*В.И. Ларионова Проф. кафедры педиатрии и
детской кардиологии*

СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Генетика - наука о наследственности и изменчивости.

**Термин ввел в 1907 году У.Бэтсон.
Он определил содержание новой
науки, как физиологии
наследственности и
изменчивости. «Journal of Genetics»
1910 год**



Генетика человека - фундаментальная наука

- **Часть общей генетики, изучающей законы накопления, передачи и реализации информации о развитии и функционировании живых организмов.**
- **Основопологающее понятие в генетике – это ген как объект хранения, передачи и хранения информации.**
- **Основа концепции гена была заложена Грегором Менделем в 1865 году.**

Медицинская генетика - наука о роли наследственности в патологии человека, закономерностях передачи наследственных болезней, их диагностике, лечении, профилактике.

Клиническая генетика - прикладная медицинская генетика, направленная на применение достижений общей и медицинской генетики для решения клинических проблем пациентов и их семей.

Развитие генетики человека

1952 Т.С. Нсу Открытие гипотонической обработки

Дж. Уотсон, Ф. Крик 1953 г.

Открытие структуры ДНК

Начало эры молекулярной генетики

**1956 Дж.К.Тюо, А.Леван определили точное число
хромосом в кариотипе**

**Блот-гибридизация предложена Эдвардом Саузерном
в 1975 году**

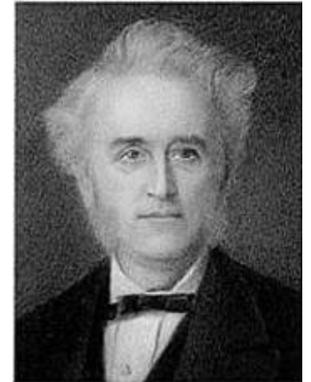
**Секвенирование методом обрыва цепи
Ф. Сэнгер в 1977 г.**

Развитие генетики человека

Первый автоматический секвенатор, 1987 г.

- **1993 год Кэрри Мюллис Нобелевская премия в области химии за метод ПЦР**
- **Первый «черновой» вариант генома человека был опубликован еще в 2000г.**
- **Полностью секвенирование генома человека было завершено к апрелю 2003 года – 50-ти летнему юбилею открытия двойной спирали Дж.Уотсоном и Фр. Криком.**

Развитие клинической генетики



1959 – Франсуа Лежен

47 хромосом (трисомия 21) при синдроме Дауна

Джон Лэнгдон Даун

1866 год описал «Монголоидный тип идиотизма»

1963 – делеция (5p) при синдроме "кошачьего крика«

1959 Форд, Стронг, Джекобс– числовые аномалии половых хромосом

1960 Патау - трисомия 13

1960 Эдвардс –трисомия 18. **Виктор Антон Маккьюсик**

1966 "Mendelian Inheritance in Man«

OMIM – On-line Mendelian Inheritance in Man

Успехи клинической генетики в СССР

С.И. Давиденков

В 1925 г. классификация наследственных болезней должна быть "каталогом генов, а не фенотипических различий". В 1929 г. впервые в России (и в мире) организовал медико-генетическую консультацию.

В Москве в 1935 г был создан «Медико-генетический институт». Соломон Григорьевич Левит

Были выполнены работы в области цитогенетики, клинической и формальной генетики, близнецовые исследования.

Программа курса генетики для врачей, прочитанного в 1934 гг. в МГИ, могла бы стать основой общей части сегодняшнего курса !!!

В период с 1931 по 1936 год в СССР были выполнены замечательные работы по цитогенетики человека, результаты которых были опубликованы в международных журналах. Они были восприняты американскими и европейскими учеными только через 20 лет !!!

Развитие клинической генетики в СССР

Постановлением Президиума АМН СССР 01.03.61 была создана Лаборатория медицинской генетики под руководством С.Н. Давиденкова.

По инициативе Е. Ф. Давиденковой приказом № 32 Ленгорздравотдела от 25 января 1969 г создана медико генетическая консультация, гл.врач Лидия Ивановна Кротова

В 1985 г. издан Приказ министра здравоохранения СССР Е. И. Чазова о создании кафедры медицинской генетики в Ленинградском ГИДУВе, которую было поручено организовать д.м.н., профессору С. К. Ключевой

1989 г. организация кафедры медицинской генетики (для врачей)

1989г. –кафедра медицинской генетики в ЛПМИ (Е.И. Щварц)

Основные нормативные документы, регулирующие вопросы редких заболеваний в РФ

- **Федеральный закон РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г., пункт 10, части 1, статьи 16; статья 44; часть 9 статьи 83**

**впервые законодательно вводится понятие об
орфанном заболевании**

В Российской Федерации регистры больных орфанными заболеваниями ведутся на уровне субъектов. В настоящее время, регистр Министерства здравоохранения Российской Федерации включает 226 видов болезней

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет РЗ следующим образом:

- 1. Редко встречаются в популяции населения (статистически редкое - 1: 2000 населения, или реже, в РФ - 1:10000 населения);
 - 2. являются хроническими угрожающими для жизни или вызывают инвалидизирующие расстройства;
 - **3. требуют для своего лечения специфического средства (орфанное средство- orphan drug).**
- По третьему пункту определения следует внести дополнения, так как существуют РЗ, для лечения которых в качестве патогенетической терапии требуются не специфические лекарственные средства, а препараты, которые широко используются в медицинской практике, например, некоторые витамины (например, дефект биотинидазы).



Основные нормативные документы, регулирующие вопросы редких заболеваний в РФ

- **Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403** «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»
- **Устанавливает:**
 - Правила ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями...., и его регионального сегмента;
 - Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности **(24 заболевания)**

• ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ГРАЖДАН ИЛИ ИХ ИНВАЛИДНОСТИ

№	Наименование заболевания	Код заболевания по МКБ-Х*
1.	Гемолитико-уремический синдром	D 59.3
2.	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели)	D 59.5
3.	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D 69.3
4.	Наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра)	E 68.2
5.	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	E 69.3
6.	Дефект в системе комплемента	D 84.1
7.	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E 22.8
8.	Нарушение обмена ароматических (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E 71.0 E 70.0
9.	Тирозинемия	E 71.2
10.	Болезнь «кленового сиропа»	

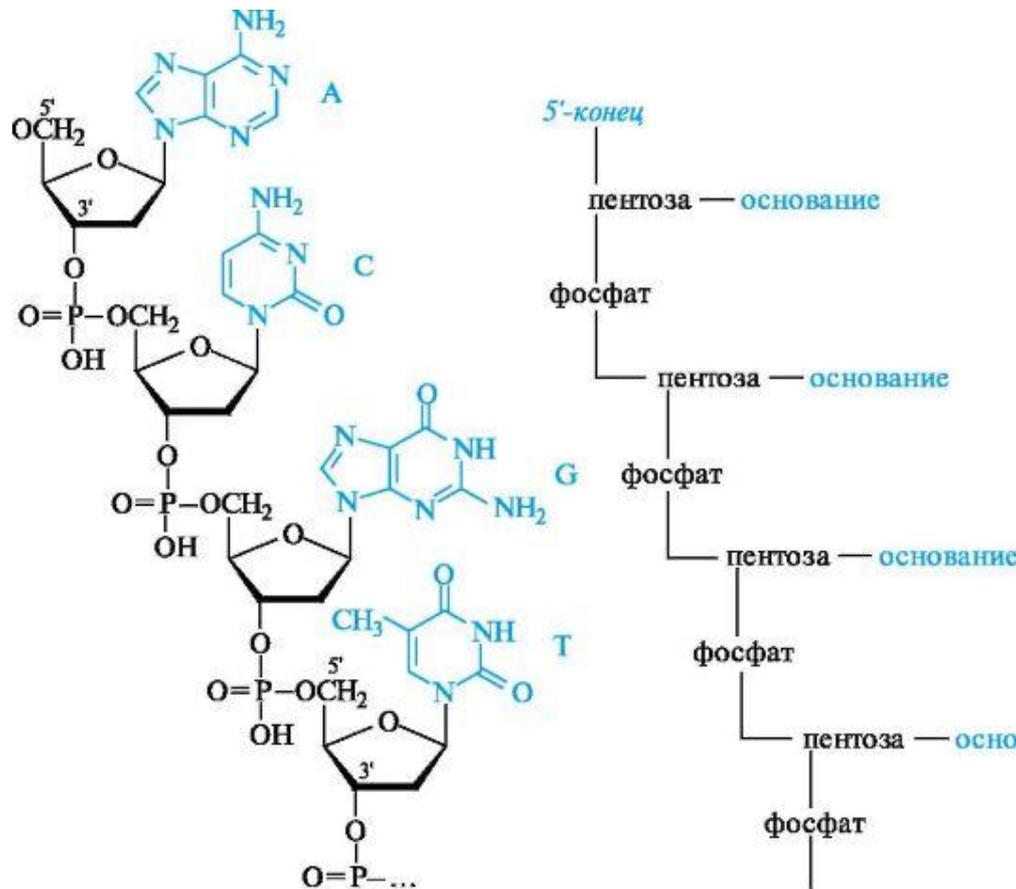
• ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ РЕДКИХ (ОРФАННЫХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ГРАЖДАН ИЛИ ИХ ИНВАЛИДНОСТИ

№	Наименование заболевания	Код заболевания по МКБ-Х*
11.	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E 71.1
12.	Нарушения обмена жирных кислот	E 72.3
13.	Гомоцистинурия	E 72.1
14.	Глютарикацидурия	E 72.3
15.	галактоземия	E 74.2
16.	Другие сфинголипидозы Болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика	E 71.1
17.	Мукополисахаридоз, тип I	E 76.0
18.	Мукополисахаридоз, тип II	E 76.1
19.	Мукополисахаридоз, тип VI	E 76.2
20.	Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия	E 80.2
21.	Нарушения обмена меди (Болезнь Вильсона)	E 83.0
22.	Незавершенный остеогенез	Q 78.0
23.	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)	I 27.0
24.	Юношеский артрит с системным началом	M 08.2

Изменения в перечне 24-х НОЗОЛОГИЙ

- В 2019 году программа «7 высоко-затратных нозологий» превратилась в программу «12 высоко-затратных нозологий» за счет включения в нее еще 5-ти орфанных заболеваний:
- гемолитико-уремического синдрома (стоимость годового лечения – 10,43 млн. рублей),
- юношеского артрита (стоимость годового лечения – 2,21 млн. рублей),
- мукополисахаридоза I, II и VI типов (стоимость годового лечения: 2,14, 12,25 и 13,98 млн. рублей соответственно).
- Постановление Правительства от 26 ноября 2018 года № 1416 "О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации".

Из чего сделана ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота?



• 5'ACGT
3'

• ДНК состоит из трех

компонентов:

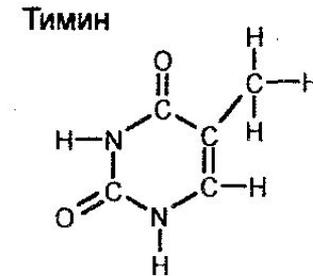
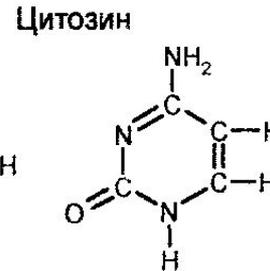
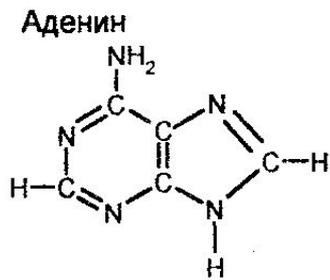
- Сахар (пентоза)
- Фосфат
- Азотистое основание

Все вместе называется

- **нуклеотид**
3,2 млрд. нуклеотидов →
Человек

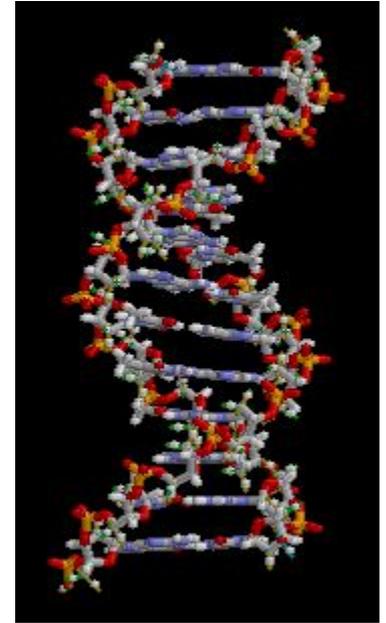
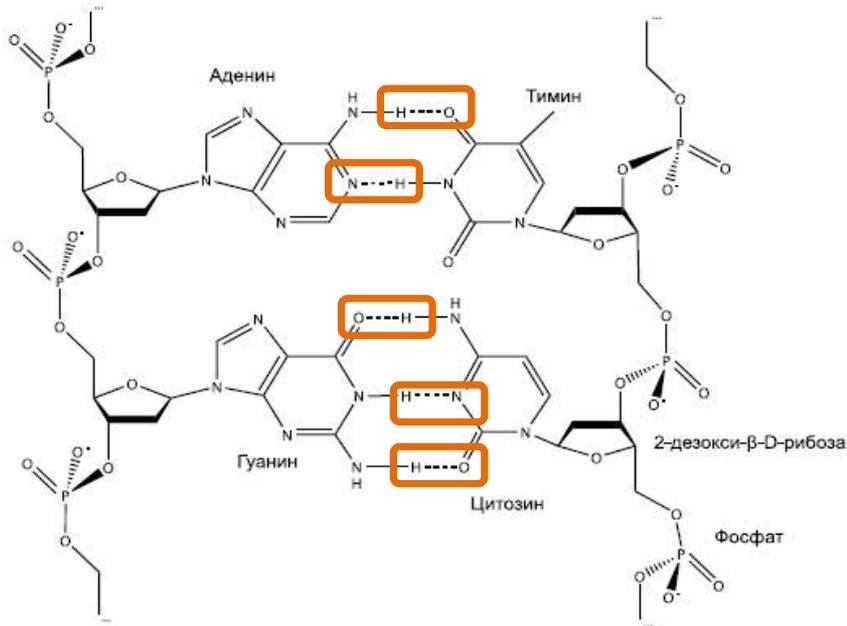
Код ДНК – четыре азотистых основания

- Русский алфавит – 33 буквы / Французский алфавит – 26 букв
 - ДНК – 4 буквы
 - А Г С Т



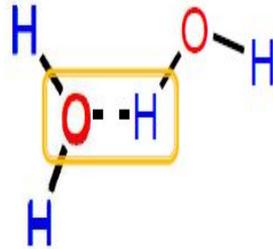
- 3% ДНК – кодирующая часть генома (всей совокупности ДНК клетки). Она содержит гены, в которых закодированы белки
- У человека примерно 30 000 генов
- Остальная часть – некодирующая, “junk DNA”

Вторичная структура ДНК – двухцепочечная спираль



- Водородные связи – причина, почему вода – жидкость, а не газ

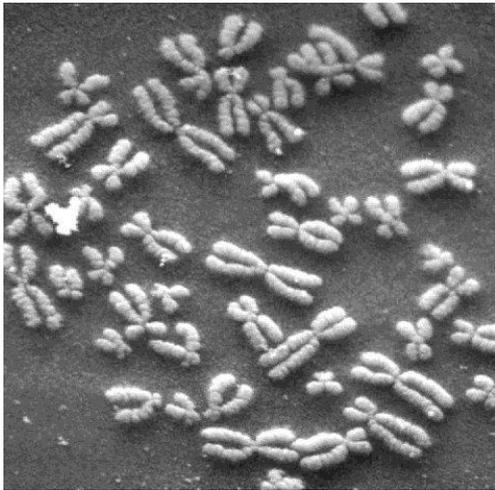
- H_2O
- CO_2
- CH_4
- O_2
- N_2



- Денатурация, или плавление ДНК – процесс разрушения водородных связей и превращения двухцепочечной молекулы ДНК в одноцепочечную
- $t^{\circ}C$

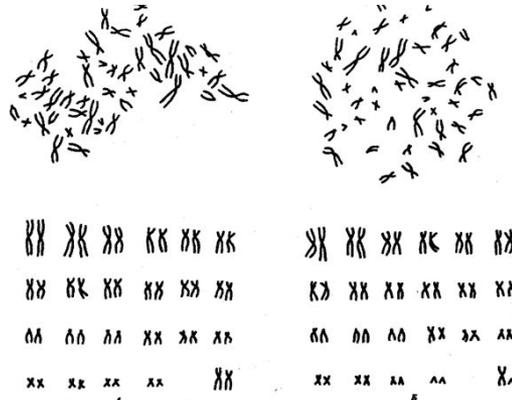
Трети́чная структура ДНК (суперспирализация ДНК)

- *Метафазная пластинка – препарат хромосом в стадии метафазы (стадия максимально скрученной и упакованной ДНК непосредственно перед делением клетки)*

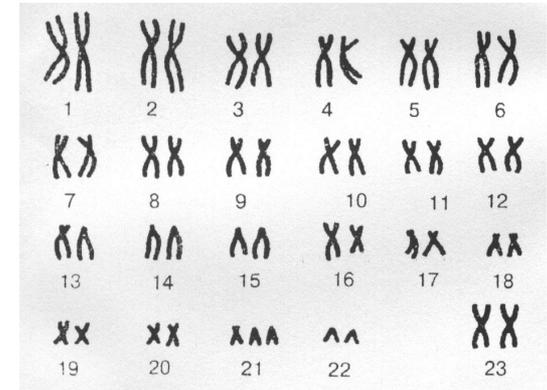


- Хромосома – комплекс ДНК и белков

- Кариотип здоровых людей: **46,XX** или **46,XY**



- **Какой кариотип?**



- 46 хромосом – 23 хромосомы от мамы и 23 хромосомы от папы
- 22 пары хромосом – аутосомы
- 1 пара хромосом – половые хромосомы, XX – девочка, XY – мальчик

Методы анализа ДНК

Изучение
первичной
структуры ДНК

Последовательность
А, Т, Г, Ц
(молекулярная
генетика)

Изучение
третичной
структуры ДНК

Изучение хромосом
(цитогенетика)

Структурные элементы гена

- **Экзон**

размер экзона человека — ~ 40 млн.н.п.

- **Интрон**

- **Экзон-интронная граница**

- **Межгенные области**

Распространенные виды мутаций

- Миссенс мутация
- Нонсенс мутация
- Молчащая мутация
- Мутация сдвига рамки считывания
- Мутация сайта сплайсинга

Методы анализа определения геномных вариантов

- ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов)
- ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов)
- АС-ПЦР (аллель-специфичная ПЦР)
- ПЦР в реальном времени (real-time PCR)
- ДНК-чипы
- Секвенирование (метод Сенгера, NGS)
- Масс-спектрометрия

Виды геномных вариантов

- **Мутация – патогенный геномный вариант**
- **Variant of unknown significance (вариант неизвестной значимости)**
- **Полиморфизм (полиморфный вариант) – нейтральный геномный вариант**

Появление и развитие технологий секвенирования ДНК

● **1953**

- Расшифрована структура ДНК
Д. Уотсон,
Ф. Крик

●

Applied Biosystems

● **2001**

- Первый геном человека

●

Классификация наследственных болезней

**Хромосомные болезни, связанные с изменением их
числа**

**Хромосомные болезни, связанные с изменением
структуры**

Классификация наследственных болезней

Генные болезни, связанные с точечными мутациями ядерной ДНК:

Моногенные заболевания, связанные с мутациями ядерной ДНК;

Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

Полигенные

Классификация наследственных болезней

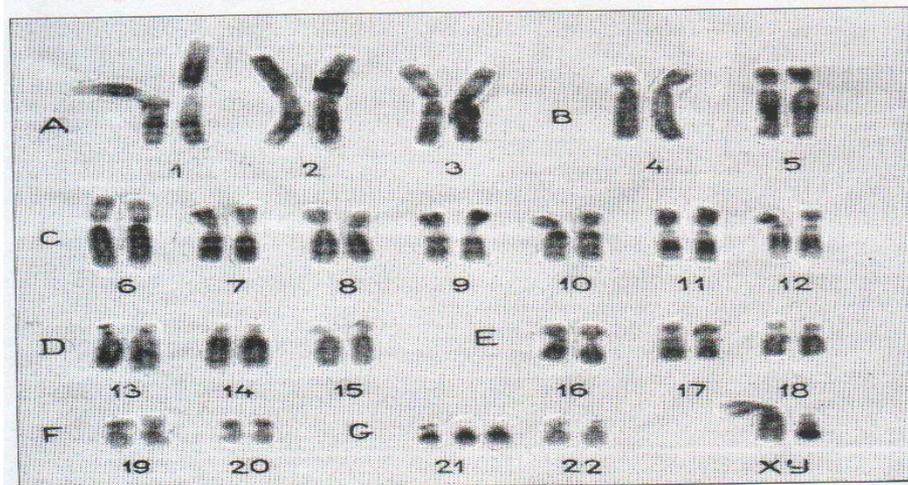
Болезни, обусловленные дефектами митохондриальной ДНК:

Генные, связанные с точечными мутациями мтДНК

Болезни, обусловленные грубыми структурными нарушениями мтДНК.

Хромосомные болезни

Числовые аномалии хромосом



Хромосомные болезни

Структурные аномалии хромосом

- ~ 1 из 500 индивидов является носителем структурной аномалии
- Большинство сбалансированы
- Носители сбалансированных перестроек имеют высокий риск потомства с несбалансированной аномалией

Структурные аномалии хромосом

транслокации

делеции

дупликации

инверсии

инсерции

кольцевые хромосомы

маркерные хромосомы

Синдромы делеций протяженных последовательностей

Синдром	Локализация	Гены
Моносомия 1p36	1p36.3	неизвестны
Вильямса	7q11.23	ELN, ...
Лангера-Гидиона	8q24.1	TRPS1, EXT1
Потоки-Шейфер	11p11.2	EXT2, ALX4
WAGR	11p13	WT1, PAX6
Миллера-Дикера	17p13.3	LIS1, ?
Хр22.3	Хр22.3	KAL1, STS...
Хр21	Хр21	GK, DAX1, DMD

**Делеция 11p11.2p12
(синдром Потоки-Шейфер)
OMIM# 601224**

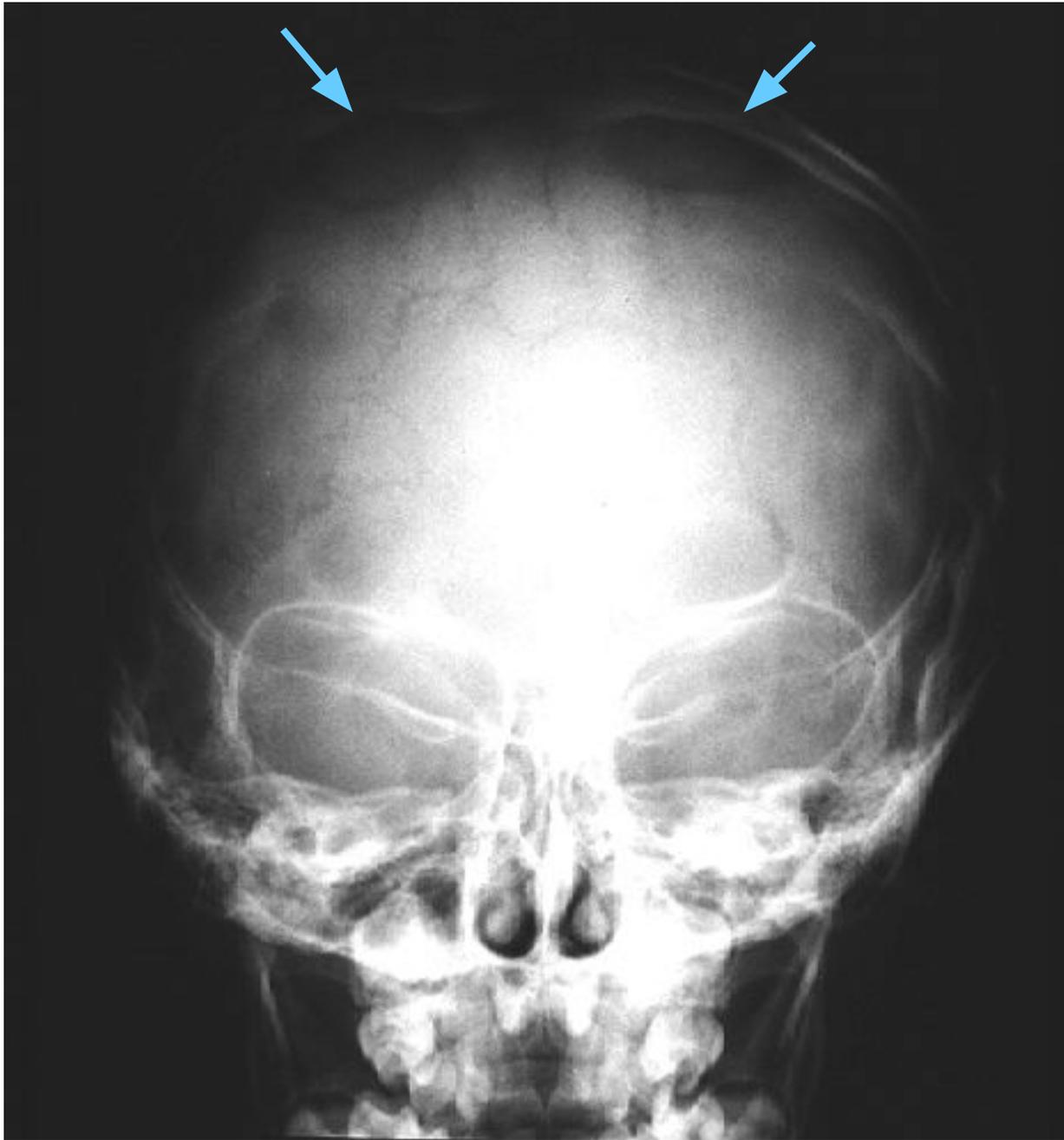
Отставание в умственном развитии

Множественные экзостозы (EXT2)

Теменные окна (ALX4)

**Черепно-лицевые аномалии
(брахицефалия)**

Аномалии гениталий (микропенис)





Синдром Вильямса
deletion 7q11.23q11.23
OMIM# 194050

Отставание в умственном развитии
ВПС (75%) SVAS
Гиперкальцемия
Лицевые микроаномалии





Методы диагностики хромосомных заболеваний

Клинические - выявление микроаномалий развития и пороков развития органов и систем

Лабораторные методы:

Цитогенетические (кариотип, FISH-диагностика, высоразрешающие методы хромосомного анализа)

Молекулярно-генетические (например, количественная ПЦР для выявления аномалий числа хромосом)

Молекулярно-цитогенетические (arrayCGH,

Клинические показания к применению цитогенетических и молекулярно- цитогенетических методов

Краниофациальные микроаномалии:



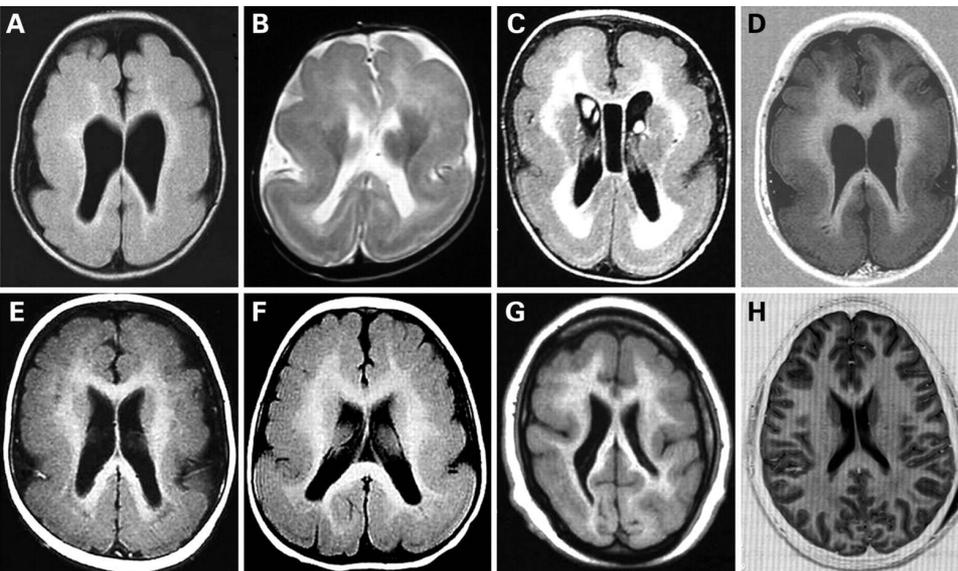
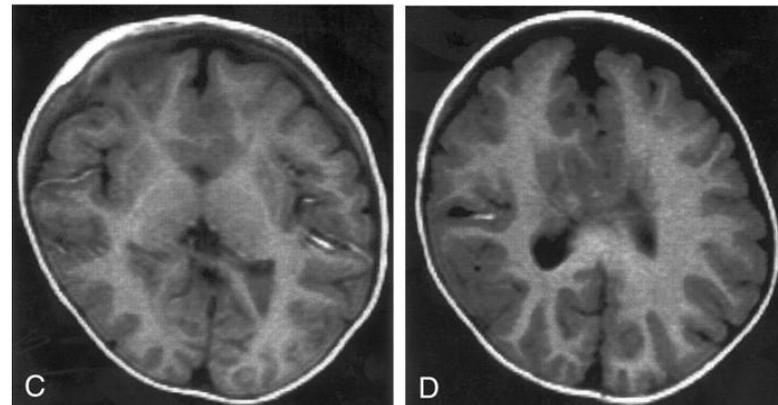
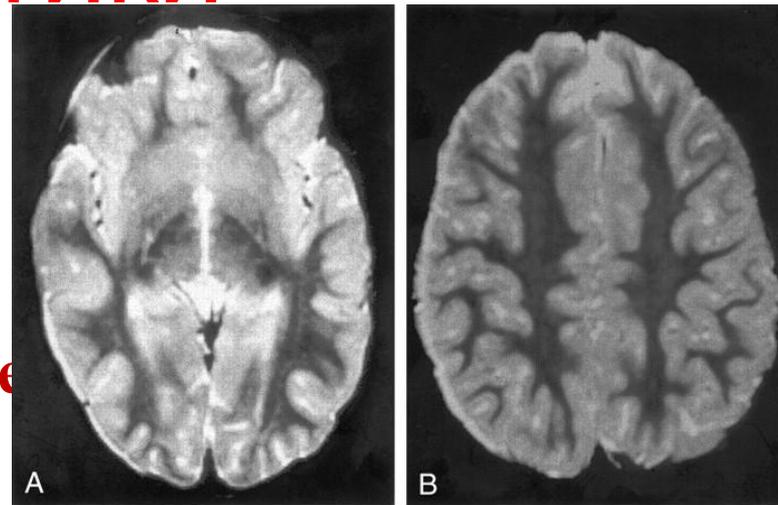
- Долихоцефалия
- Круглое плоское лицо
- Широкие брови
- Длинные глазные щели
- Пухлые ресницы
- Крупный бульбообразный нос
- Пухлые щеки
- Хорошо контурированный подбородок

Клинические показания к применению цитогенетических и молекулярно- цитогенетических методов

- **Неспецифическая умственная отсталость в сочетании с микроаномалиями или без них**
- **Расстройства аутистического спектра**
- **Задержка психомоторного и психоречевого развития, неспецифическая, в сочетаниями с микроаномалиями или без микроаномалий**
- **Эпилепсия в сочетании с неспецифической умственной отсталостью или специфическими когнитивными нарушениями**
- **Двигательные расстройства по типу атонически-астатической формы ДЦП.**
- **Нейродегенеративное заболевание**

Результаты лучевой диагностики

- **Лиссэнцефалия** (17.13.3 del, 22q11 del, Xp22 del, 2p25 del)
- **Голопроэнцефалия** (1q41-q42, 13q24-q34)
- **Гипоплазия, агенезия и другие пороки развития мозолистого тела**



Генные болезни

**Связанные с точечными мутациями
ядерной ДНК:**

**моногенные заболевания, связанные с
мутациями ядерной ДНК**

болезни экспансии

полигенные заболевания

Типы наследования моногенных заболеваний

- **Аутосомно-рецессивный**
(большинство заболеваний)
- **Аутосомно-доминантный**
- **X-сцепленный рецессивный**
- **Митохондриальный**

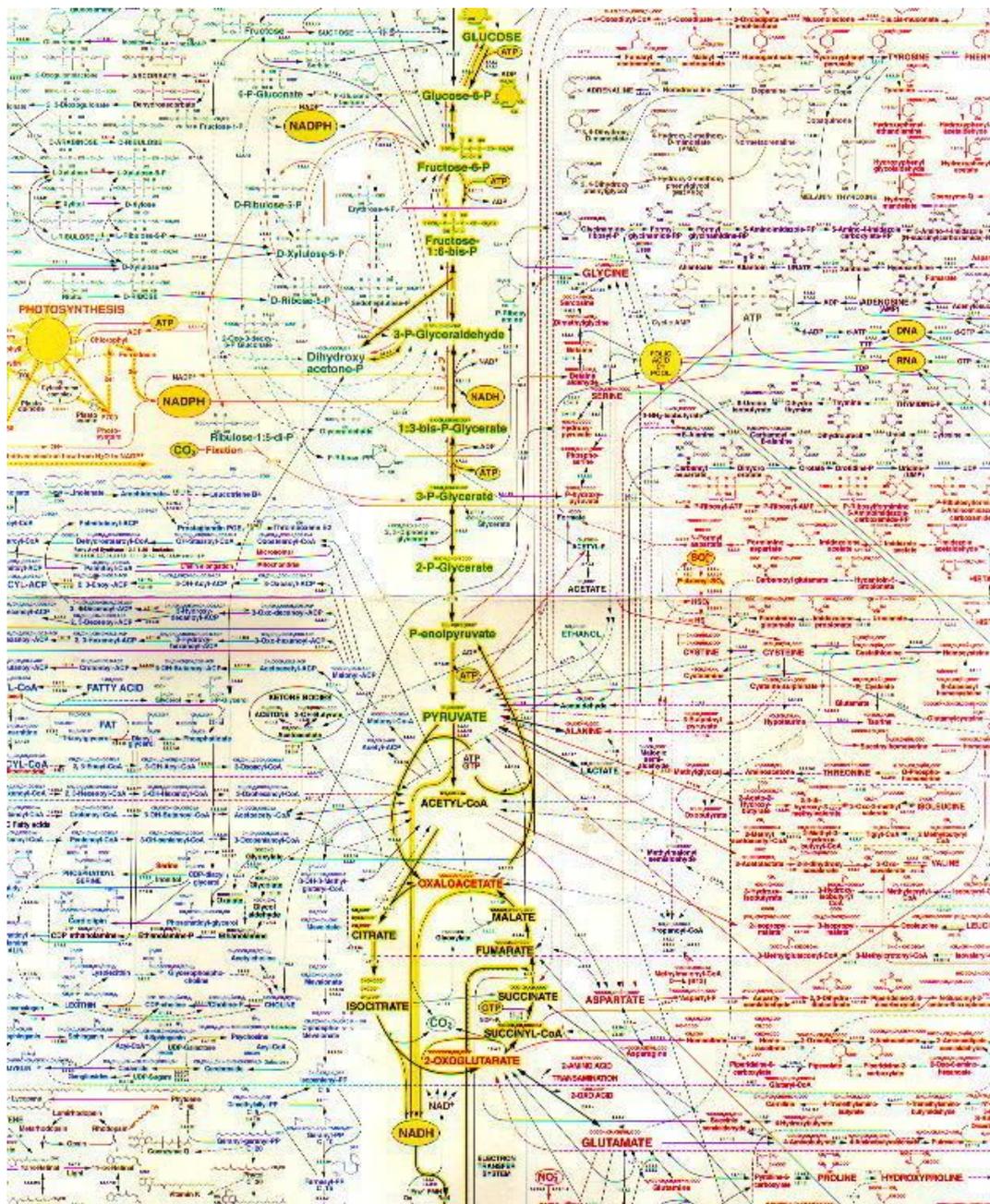
Сложности клинического этапа диагностики моногенных заболеваний

**Наследственные заболевания редкие,
представленные единичными
наблюдениями.**

Широкий клинический полиморфизм.

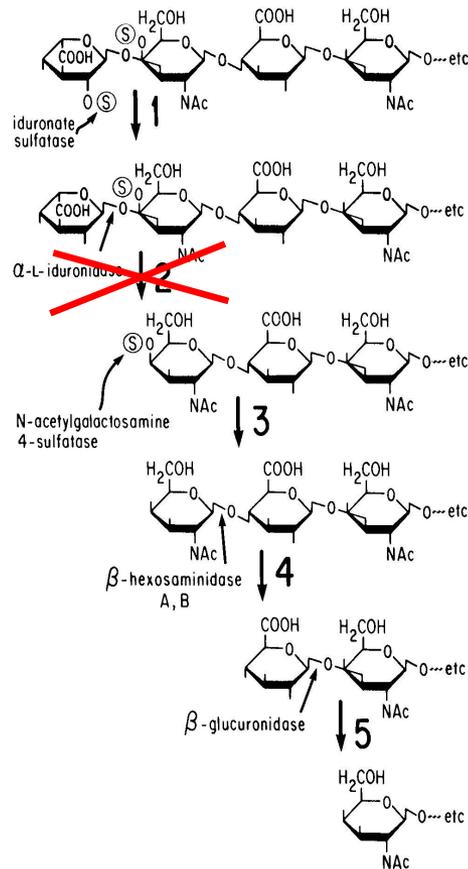
**От клинициста требуются специальные
знания, чтобы заподозрить даже
теоретически узнаваемый синдром или
заболевание .**

**Особую сложность представляет
клиническая диагностика наследственных
болезней обмена.**



- **Метаболизм** – совокупность взаимосвязанных биохимических процессов в организме.
- **Наследственные болезни обмена** – нарушение метаболизма углеводов, аминокислот, жиров и др.

Наследственные нарушения метаболизма



Мутации в гене, кодирующем фермент приводят к нарушению его работы

• Метаболизм дерматансульфата

Когда проявляются наследственные обменные заболевания ?

- **Могут проявляться в любом возрасте от младенческого до взрослого, в зависимости от метаболического дефекта.**
- **Мутации в одном гене могут приводить к различным проявлениям одной болезни у детей и у взрослых.**

Наследственные нарушения
метаболизма – редкие заболевания

- Наследственные болезни обмена веществ часто сочетаются с **инфекционными заболеваниями !**

- Диагностика возможна только с помощью лабораторных методов и выявления **маркерных метаболитов**, специфичных для конкретных заболеваний.

Классификация врожденных ошибок метаболизма

НБО:

протекающие с **интоксикацией**

при которых страдает **энергообмен**

нарушения **синтеза или катаболизма**
сложных молекул

Заболевания, протекающие с интоксикацией:

- 1. Острое течение. Проявляются развитием метаболических кризов и могут развиваться как «неонатальные катастрофы»**
- 2. Хроническое течение**
- 3. Иногда протекают некоторое время без видимых симптомов**

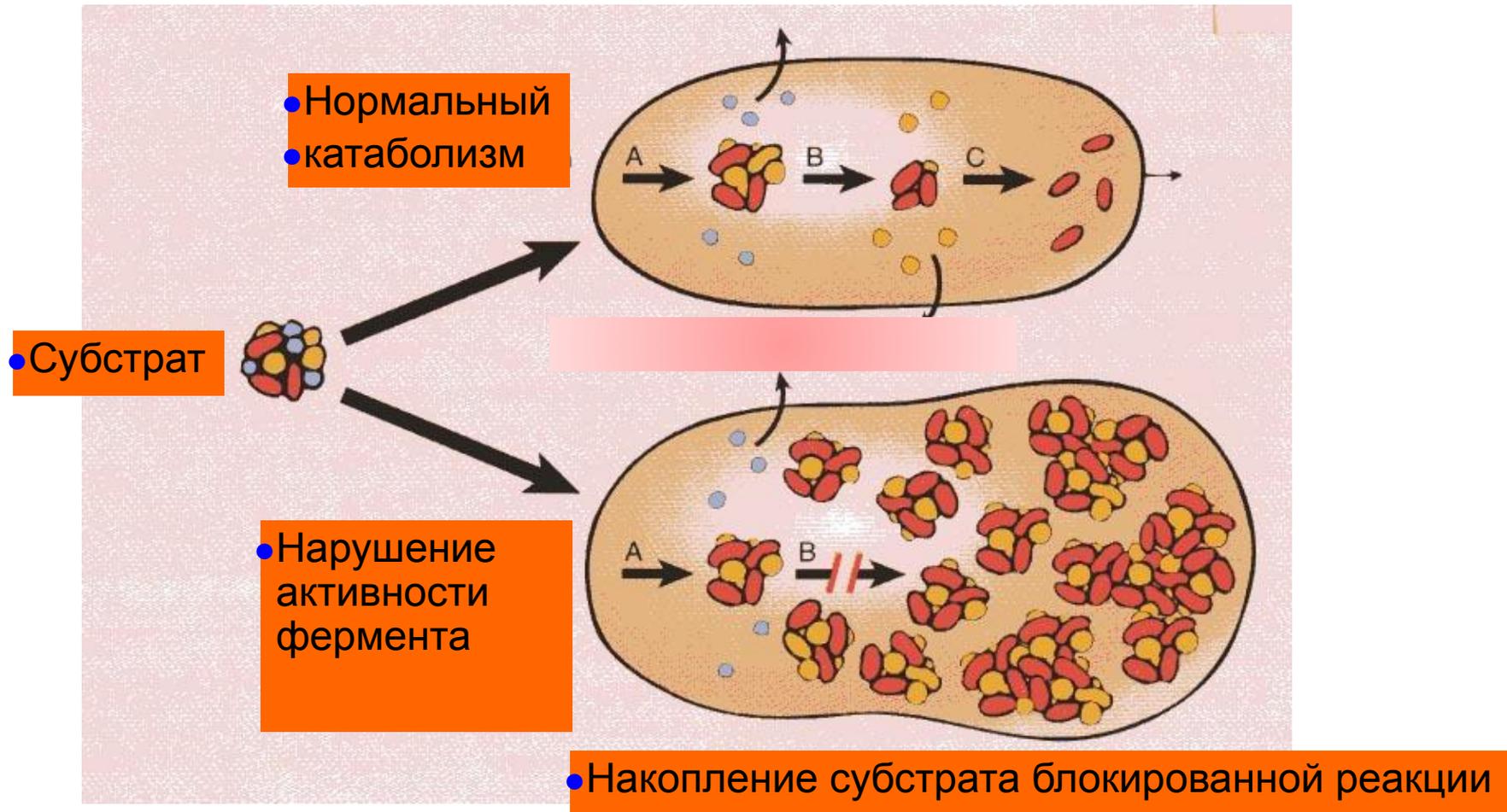
НБО, протекающие с интоксикацией:

- Аминоацидопатии (ФКУ и др.)
- **Органические ацидурии (Большая их часть)**
- Нарушения цикла мочевины
- **Непереносимость углеводов (галактоземия, непереносимость фруктозы)**
- Заболевания, связанные с интоксикацией металлами (**болезнь Вильсона**, Менкеса, гемохроматоз)
- **Порфирии**
- В эту группу включены различные заболевания, для выявления которых необходимо исследовать аминокислоты, органические кислоты в моче, крови и спинномозговой жидкости. К ним относятся: нарушения синтеза и катаболизма нейротрансмиттеров (моноамины, ГАБА, глицин) и некоторые заболевания синтеза серина, глутамина, пролина, орнитина.

Заболевания вследствие нарушения синтеза или катаболизма сложных молекул

- **Прогрессирующее течение**
- **Клиническое течение не зависит от состава пищи, сопутствующих заболеваний**
- **К этой группе относятся:**
 - **лизосомные заболевания (около 60)**
 - **пероксисомные заболевания**
 - **наследственные нарушения синтеза и обмена холестерина, процесса гликозилирования (CDG) и тд.**

Патогенез ЛБН



● Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Накопление мукополисахаридов		
МПС, тип I (синдром Гурлера, Шейе, Гурлера-Шейе)	Альфа-L-идуронидаза	Дерматан сульфат и гепаран сульфат
МПС, тип II (синдром Хантера)	Идуронат-2-сульфатаза	Дерматан сульфат и гепаран сульфат
МПС, тип IIIA (синдром Санфилиппо)	Гепаран N-сульфатаза (сульфамидаза)	Гепаран сульфат
МПС, тип IIIB (синдром Санфилиппо)	Альфа-N-ацетилглюкозаминидаза	Гепаран сульфат
МПС, тип IIIC (синдром Санфилиппо)	Ацетил-КоА:альфа-глюкозамид-N-ацетилтрансфераза	Гепаран сульфат
МПС, тип IIID (синдром Санфилиппо)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Гепаран сульфат
МПС, тип IVA (Моркио)	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза	Кератан сульфат, хондроитин-6-сульфат
МПС, тип IVB (Моркио)	Бетта-D-галактозидаза	Кератан сульфат
МПС, тип VI (Марото-Лами)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза (арилсульфатаза B)	Дерматан сульфат
МПС, тип VII (Слая)	Бетта-D-глюкуронидаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат

● Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Накопление сфинголипидов		
Болезнь Фабри	Альфа-D-Галактозидаза А	Глоботриазилцерамид и субстанции группы крови В
Липогрануломатоз Фарбера	Церамидаза	Церамид
Болезнь Гоше	Бетта-D-Глюкозидаза Сапозин-С активатор	Глюкозилцерамид Глюкозилцерамид
Болезнь Ниманна-Пика А и В	Сфингомиелиназы	Сфингомиелин
Дефицит активатора сфинголипида	Активатор сфинголипида	Гликолипиды
Глобoidно-клеточная лейкодистрофия (Болезнь Краббе)	Галактозилцерамидаза	Галактозилцерамид
GM1-ганглиозидоз	Бетта-D-Галактозидаза	GM1-ганглиозид
GM2-ганглиозидоз (Тей-Сакса)	Гексозаминидаза А	GM2-ганглиозид и родственные гликолипиды
GM2-ганглиозидоз (Зандхоффа)	Гексозаминидаза А и В	GM2-ганглиозид и родственные гликолипиды
GM2-ганглиозидоз (дефицит GM2-активатора)	Белок GM2-активатора	GM2-ганглиозид и родственные гликолипиды

● Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Накопление гликопротеинов (олигосахаридов)		
Фукозидоз	Альфа-L-Фукозидаза	Фукополисахариды (дека- и дисахарид)
Аспартилглюкозаминурия	Аспартилглюкоз-аминидаза	N-гликозид-связанные олигосахариды
Галактосиалидоз	Протективный белок/катепсин А	Сиалоолигосахариды
Альфа-маннозидоз	Альфа-D-маннозидаза	Олигосахариды D-маннозосодержащие
Накопление гликогена		
Болезнь Помпе	Альфа-D-Глюкозидаза	Гликоген
Дефекты интегральных белков лизосомной мембраны		
Цистиноз	Цистинозин	Цистин
Болезнь Данон	LAMP2 (белок-2, ассоциированный с лизосомной мембраной)	Цитоплазматические осколки и гликоген
Болезнь Салла	Сиалин	Сиалиновая кислота
Муколипидоз IV	Муколипин-1	Липиды и кислоты мукополисахариды
Болезнь Ниманна-Пика С	NPC1 и 2 транспортный белок	Холестерин и сфинголипиды

● Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Другие нарушения лизосом		
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	Сульфатиды
Множественная сульфатазная недостаточность	С альфа-формил-глицин генерирующий фермент	
Болезнь Вольмана	Кислая липаза	Эфиры холестерина, триглицериды гликолипидов
Муколипидоз II, I-клеточная болезнь	УДФ-N-ацетилглюкозамин: лизосомный фермент N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансфераза	Олигосахариды, мукополисахариды и липиды
Муколипидоз III, псевдо-Гурлер полидистрофия		
Болезнь Баттена, инфантильная форма (NCL1)	Белок пальмитоилпротеин-тиоэстераза-1	Липопигменты (цериод, липофусцин)
Болезнь Баттена, поздняя инфантильная форма (NCL2)	Трипептидил пептидаза-1	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
Болезнь Баттена (NCL3)	Транспортный белок аргинина	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы

МПС I, характеристика заболевания



• Средний
возраст
выявления

- < 1 года
- (0.2–7 лет)

- 4 года
- (0.2–36 лет)

- 9 лет
- (2–54 лет)

• Ожидаемая
продолжитель-
ность жизни

- Средняя: 7.3
лет
- (0.8–12.5 лет)

• Около 20 лет

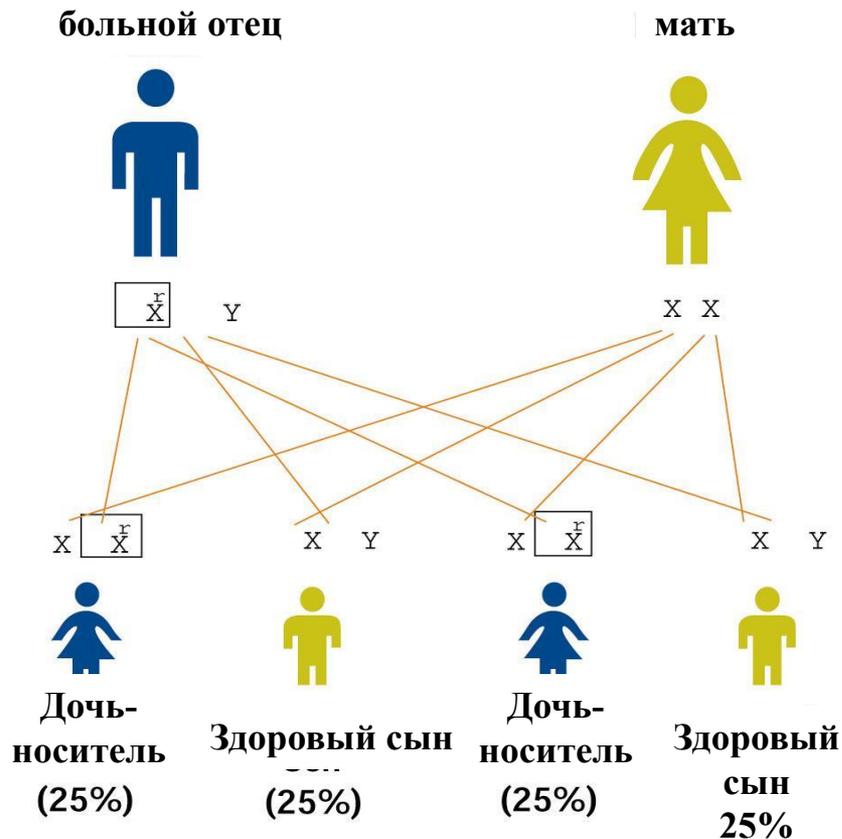
• Взрослый
возраст

Что представляет собой болезнь Фабри ?

- Врожденное (X-сцепленное) обменное заболевание
 - Относится к группе, состоящей из более 50 лизосомных болезней накопления
 - Относится к подгруппе (глико)сфинголипидозов
- Является жизнеугрожающим и имеет прогрессирующее течение
- Дефицит фермента альфа-галактозидазы обусловлен генной мутацией

Схема наследования

Разъединение X-сцепленного рецессивного признака (больной отец)

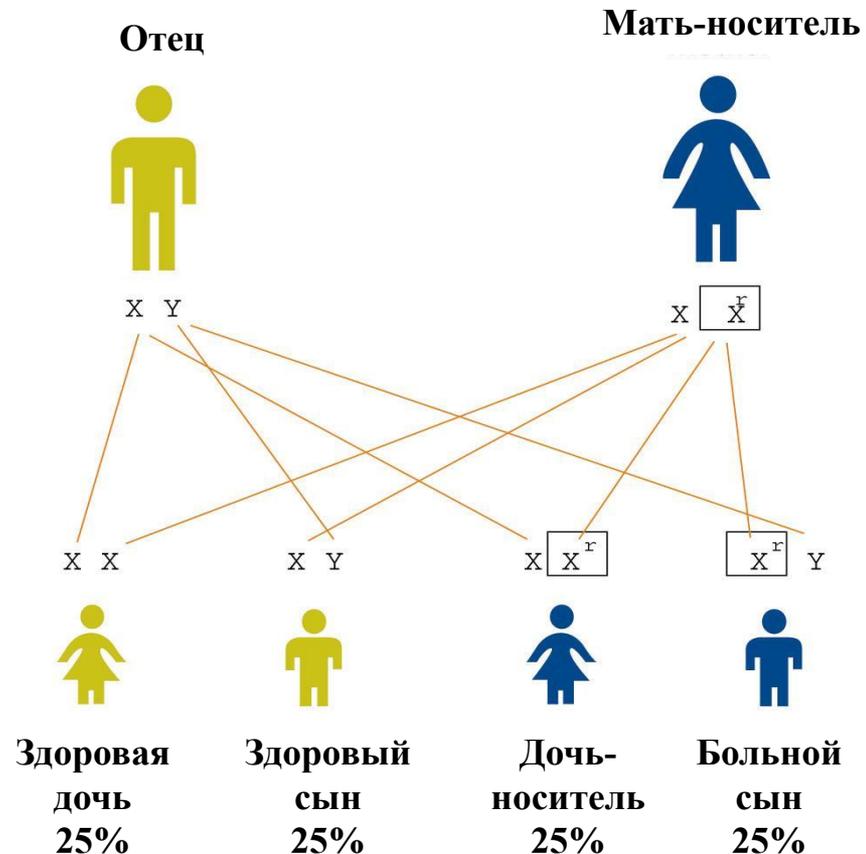


Больные лица мужского пола передают дефектный ген всем дочерям и никому из сыновей

Схема наследования

У женщин-носителей вероятность передать патологический ген потомству составляет 50% для каждой беременности

Разъединение X-сцепленного рецессивного признака (мать-носитель)



Полисистемные проявления

- Связаны с лежащим в основе заболеванием поражением различных типов клеток и параллельно сосудистой и периферической нервной системы, болезнь Фабри является истинным полисистемным заболеванием
- Периферические неврологические
- Дерматологические
- Офтальмологические
- Желудочно-кишечные
- Дыхательные
- Скелетно-мышечные
- Почечные
- Кардиальные
- Цереброваскулярные
- Депрессия



● Личные наблюдения



Болевой синдром

- **Акропарестезия**
 - носит постоянный характер
 - локализация - кисти и стопы
 - ощущается, как жжение, покалывание, боль и неприятные ощущения
- **“Кризисы Фабри”**
 - возникают эпизодически, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
 - боль иррадирует в кисти и стопы
 - описываются, как интенсивная, мучительная, истощающая боль
- **Не купируется введением наркотических анальгетиков**
- **Триггерами являются лихорадка, физические нагрузки, усталость, стресс, изменения погоды**

Диагностика ЛБН

Генотип ← • ДНК-диагностика

↑
Белок

← • Энзимодиагностика

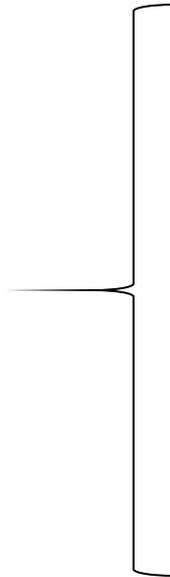
↑
Метаболиты

← • Анализ
• метаболитов

↑
**Клинический
фенотип**

← • Клиническая
• диагностика

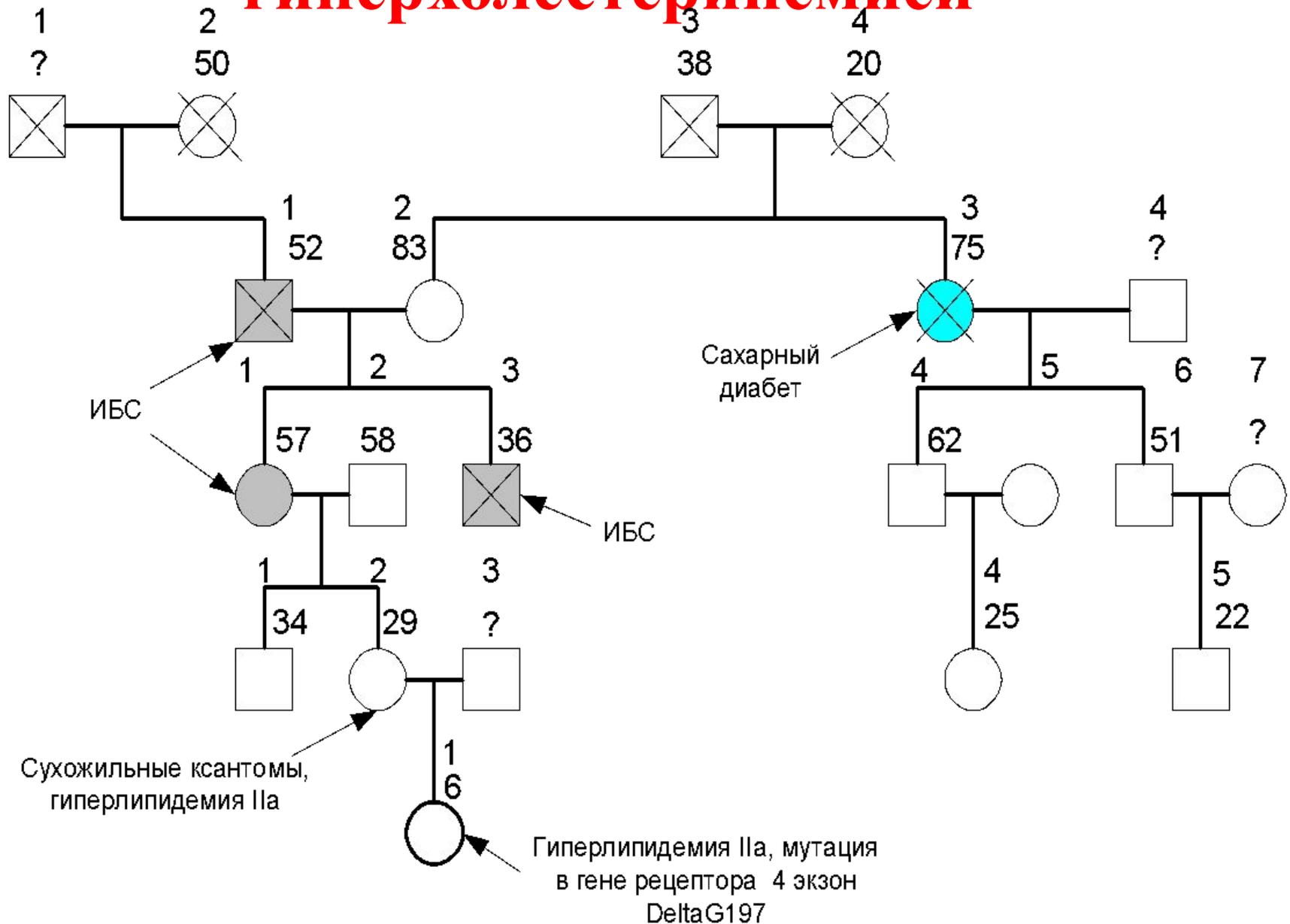
Биохимический
фенотип



Варианты аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии

- 1. Семейная гиперхолестеринемия (FH, связанная с мутациями рецептора для ЛПНП) 1:500**
- 2. FDB (связанная с дефектом апопротеина АПОВ100) от 1:500 до 1:1000**
- 3. Мутации гена PCSK9 (proprotein convertase subtilysin kexin 9)-белок, участвующий в деградации рецептора ЛПНП
частота неизвестна**

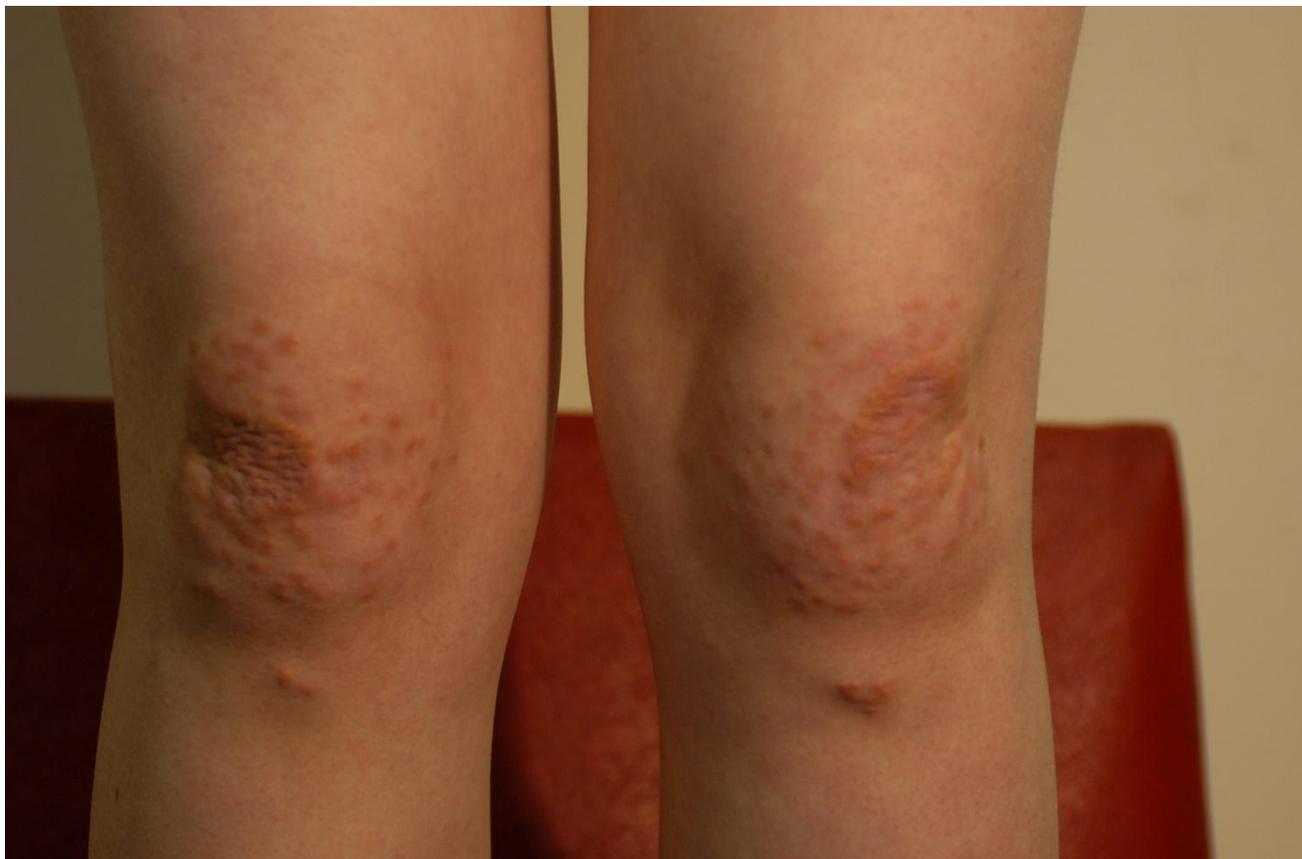
Родословная ребенка М-а, 16 лет с гиперхолестеринемией



Ксантомы у ребенка с ГЛП IIa типа



Ксантомы у ребенка с ГЛП IIa типа



МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЕНЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

13 ГЕНОВ КОДИРУЮТ БЕЛКИ ЧЕТЫРЕХ КОМПЛЕКСОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ЦЕПЕЙ МИТОХОНДРИЙ (1,3,4,5)

22 ГЕНА ТРАНСПОРТНОЙ РНК

2 ГЕНА РИБОСОМАЛЬНОЙ ДНК

ОСТАЛЬНЫЕ БЕЛКИ, УЧАСТВУЮЩИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ В МИТОХОНДРИЯХ, КОДИРУЮТСЯ ЯДЕРНЫМ ГЕНОМОМ !

ГРУППЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**Заболевания, обусловленные мутациями в
митохондриальном геноме**

**Заболевания, обусловленные мутациями в
генах ядерной ДНК**

**Заболевания, обусловленные нарушением
межгеномных сигнальных эффектов**

Общие закономерности митохондриальных заболеваний с мутациями в мтДНК

- **Материнский тип наследования**
- **Феномен гетероплазмии:** случайное распределение копий мтДНК при клеточном делении (митоз, мейоз)
- **Зависимость тяжести заболевания от типа мутаций, процентного содержания мутантной мтДНК и энергетической потребности тканей (ЦНС, скелетные мышцы, сердечная мышца, почки, печень, эндокринная система)**

- .

Общие закономерности митохондриальных заболеваний с мутациями в мтДНК

- **прогрессирование с возрастом, что коррелирует с возрастным снижением активности окислительного фосфорилирования и, по-видимому, связано с возрастным накоплением мутаций мтДНК**
- **Высокая частота спорадических случаев**
- **(частота мутаций в 6-17 раз выше, чем в ядерной ДНК). Это может приводит к модификации клинической картины.**

Причины мутаций в мтДНК

Интенсивно протекающие в митохондриях окислительно-восстановительные процессы с избытком поставляют свободные радикалы, повреждающие ДНК.

- Митохондриальная ДНК, в отличие от ядерной, не защищена белками-гистонами, а механизмы репарации её повреждений несовершенны.

При слиянии мужской и женской половых клеток зигота получает практически все свои митохондрии (примерно 2×10^3), а значит и содержащуюся в них мт-ДНК (около 10^5 копий) от яйцеклетки.

Мутации, возникшие в митохондриальных генах, передаются в новые митохондрии при делении этих органелл.

Феномен гетероплазмы – результате присутствия в пределах одной клетки митохондрий с разными вариантами геномов.

Человек с мутацией в митохондриальном гене несет смесь нормальной и мутантной ДНК, причем соотношение митохондрий с мутантными и нормальными геномами может быть каким угодно и может колебаться от клетки к клетке (и от ткани к ткани) от 0 до 100%;

**пороговый эффект: для
возникновения серьезных
нарушений энергетического
обмена и дисфункции конкретного
органа или ткани необходимо
минимальное критическое число
мутантных mt-ДНК**

Симптомы митохондриальных заболеваний

- **Повторные коматозные состояния, сопровождающиеся кетоацидозом и гиперкетонурией**
- **Задержка физического развития**
- **Миопатии и кардиомиопатии**
- **Симптомы поражения нервной системы: мигрени, судороги, атаксии, полинейропатии, инсульты**

Симптомы митохондриальных заболеваний

- **Дисфункция щитовидной железы**
- **Тубулопатии, витамин D резистентный рахит**
- **Диарея, целиакя-подобный синдром**
- **Атрофия зрительных нервов Лебера**
- **Печеночная недостаточность**
- **Панцитопения, макроцитарная анемия**

Клинические фенотипы МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ заболеваний

- **Синдром Кернс-Сейра**
- **Прогрессирующая наружная офтальмоплегия (PEO)**
- **Злокачественная мигрень**
- **Синдром MELAS**
- **Синдром NARP**
- **Синдром MERRF**
- **Атрофия зрительных нервов Лебера (LHON)**

Атрофия дисков зрительных нервов Лебера

- **Манифестация 12-30 лет. Чаще поражаются мужчины.**
- **Острая безболезненная потеря зрения на оба глаза.**
- **Центральные скотомы**
- **Мажорная мутация (50%) случаев-3460G>A.**
- **Частые мутации 4171C>A; 3733G>A; 11778G>A 10663T>C; 14484TC>; 14495A>G.**

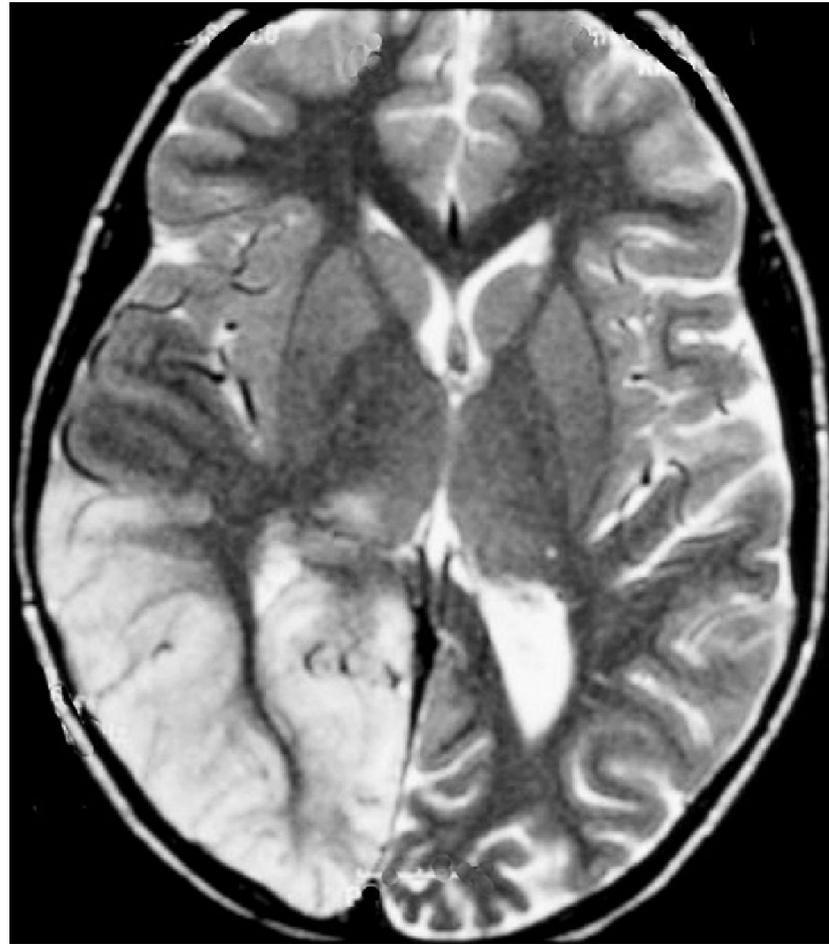
Синдром MELAS

- материнский тип наследования,
- манифестация в 5-15 лет, возраст проявления болезни - до 40 лет,
- непереносимость физических нагрузок,
- мигреноподобные головные боли, сопровождающиеся рвотой
инсультподобные эпизоды, судороги,
- атаксия, миопатия
- периферическая полиневропатия,
- нейросенсорная глухота, пигментный ретинит

Синдром MELAS

- **инсультоподобные эпизоды с наличием изменений на MRT головного мозга.**
- **лактат-ацидоз**
- **рваные красные волокна в биоптатах скелетных мышц,**
- **наиболее часто мутация 3243A>G в гене MTTL1 кодирующем тРНК длиной в 75 нуклеотидов. Функция - перенос аминокислоты лейцина к полипептидной цепи при трансляции мРНК.**

МРТ головного мозга при синдроме MELAS



Частота встречаемости мутаций в мтДНК при синдроме MELAS в гене MTTL1

- 3243A>G – 80%
- 3271T>C -7,5%
- 3252A>G- менее 5%

Заболевания множественных делеций и делеций митохондриальной ДНК.

Нозологическая форма	Тип наследования	Ген	Кол-во случаев
Прогрессирующая наружная офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК (PEOA) 1 типа (OMIM 164300)	АД и АР	POLG1 15q25	45% случаев
PEOA 2 типа (OMIM 609283)	АД	SLC24A4 4q35-	4% случаев
PEOA 3 типа (OMIM 609286)	АД	TWINKL 10q24	35% случаев
PEOA 4 типа (OMIM: 610131)	АД	POLG2 17q23	Не известно
PEOA 5 типа (OMIM:258450)	АД	RRM3B (рибонуклеотид редуктаза)	Не известно

Фенотипы мутации в гене POLG1

- Синдром Альперса (начало на 1 году жизни, спастика, судороги, задержка развития, поражение печени, полидистрофия)
- Атаксия, сенсорная полинейропатия, дизартрия, офтальмоплегия
- Окулофарингеальная и поясно-конечностная миопатия, повышение КФК
- Мио-нейро-гастроинтестинальный синдром

Окулофарингеальная миопатия



Биохимическая диагностика

- **Увеличение концентрации лактата в крови при физической нагрузке или после нагрузки глюкозой**
- **Парадоксальная гиперкетонемия, гиперкетонурия**
- **Нарушение соотношения лактат/пируват**
- **Повышение концентрации ацетоацетата и гидроксипутирата**
- **Определение концентрации лактата на фоне глюкозной кривой (самый информативный тест)**

Морфологическая диагностика митохондриальных заболеваний

- В биоптате мышечных волокон- феномен RRF (rigger red fibers) при окраске по Гомори отмечается специфическая структура мышечных волокон, напоминающая разрывы по периферии. Это скопления по сарколемой генетически измененных пролиферирующих митохондрий.
- Определение активности дыхательных цепей митохондрий-сукцинат-дегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы и цитрат-синтетазы

Молекулярно-генетическая диагностика

- **Методы NGS**
- **Цифровая ПЦР**



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Stru

Entrez

OMIM

Search OMIM

Search Gene Map

Search Morbid Map

Help

OMIM Help

How to Link

FAQ

Numbering System

Symbols

How to Print

Citing OMIM

Download

OMIM Facts

Statistics

Update Log

Restrictions on Use

Allied Resources

Genetic Alliance

Databases

OMIM Statistics for May 24, 2009

Number of Entries

	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
* Gene with known sequence	<u>12111</u>	<u>581</u>	<u>48</u>	<u>37</u>	<u>12777</u>
+ Gene with known sequence and phenotype	<u>347</u>	<u>25</u>	0	0	<u>372</u>
# Phenotype description, molecular basis known	<u>2293</u>	<u>207</u>	<u>2</u>	<u>26</u>	<u>2528</u>
≈ Mendelian phenotype or locus, molecular basis unknown	<u>1598</u>	<u>141</u>	<u>5</u>	0	<u>1744</u>
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	<u>1900</u>	<u>139</u>	<u>2</u>	0	<u>2041</u>
Total	<u>18249</u>	<u>1093</u>	<u>57</u>	<u>63</u>	<u>19462</u>

Synopsis of the Human Gene Map

Chr.	Loci	Chr.	Loci	Chr.	Loci
------	------	------	------	------	------

Эволюция представлений о моногенных болезнях

- 1. Один ген – одна болезнь**
- 2. Различные мутации в одном гене определяют клиническую гетерогенность (пример МПС1)**

Эволюция представлений о моногенных болезнях

- 1. Один фенотип – много генов**
- 2. Один фенотип – определенные мутации в причинно-значимых генах, которые наследуются по разному типу**
- 3. Гетерозиготы при X-сцепленных рецессивных заболеваниях имеют клинические проявления (болезнь Фабри)**

vlarionova1@yandex.ru

