

# Моногенные болезни

профессор кафедры  
медицинской генетики

В. Н. Горбунова

Фундаментальными  
свойствами живой природы,  
отличающими ее от неживой  
материи, являются  
способность к размножению и  
*наследственность*

При этом каждый вид  
характеризуется  
определенным уровнем  
*изменчивости*,  
и даже братья и сестры  
никогда не являются точными  
копиями друг друга и своих  
родителей

# *Генетика*

это наука о наследственности  
и изменчивости

Как любая другая  
биологическая наука генетика  
состоит из общих и частных  
разделов

Среди частных разделов  
генетики ведущее положение  
занимает

*генетика человека*

Те ее направления, которые  
посвящены *патологии*  
человека, являются  
предметом

*медицинской генетики*

Тот раздел медицинской  
генетики, который  
используется в клинической  
практике или имеет  
потенциальное значение для  
такого использования  
называется

*клинической генетикой*

*Основной целью*  
медицинской генетики  
является изучение роли  
**генетических составляющих**  
в этиологии и патогенезе  
различных  
**заболеваний человека**

Эти болезни делятся на 2 класса:  
собственно **наследственные**  
болезни, куда входят  
*хромосомные и генные*  
*заболевания,*  
и болезни **с наследственной**  
**предрасположенностью,**  
которые называют  
*мультифакториальными*  
*заболеваниями*

В настоящее время не  
существует единой  
классификации  
*наследственных* болезней, и  
часто их смешивают с  
*врожденными* и *семейными*  
болезнями

Причиной развития наследственных болезней является присутствие в половых клетках родителей *патологических мутаций*.  
*Наследственные болезни не обязательно являются врожденными или семейными*

Врожденные заболевания  
проявляются сразу после  
рождения, и они могут быть  
как наследственными, так и  
приобретенными, например  
под действием тератогенных  
факторов или осложнений в  
родах

Семейными называются болезни, присутствующие у нескольких членов одной семьи. Они также могут быть наследственными или обуславливаться средовыми влияниями, например неправильным питанием, вредными привычками или присутствием токсических соединений в окружающей среде

Хромосомными являются болезни, обусловленные нарушением числа, либо структуры хромосом.

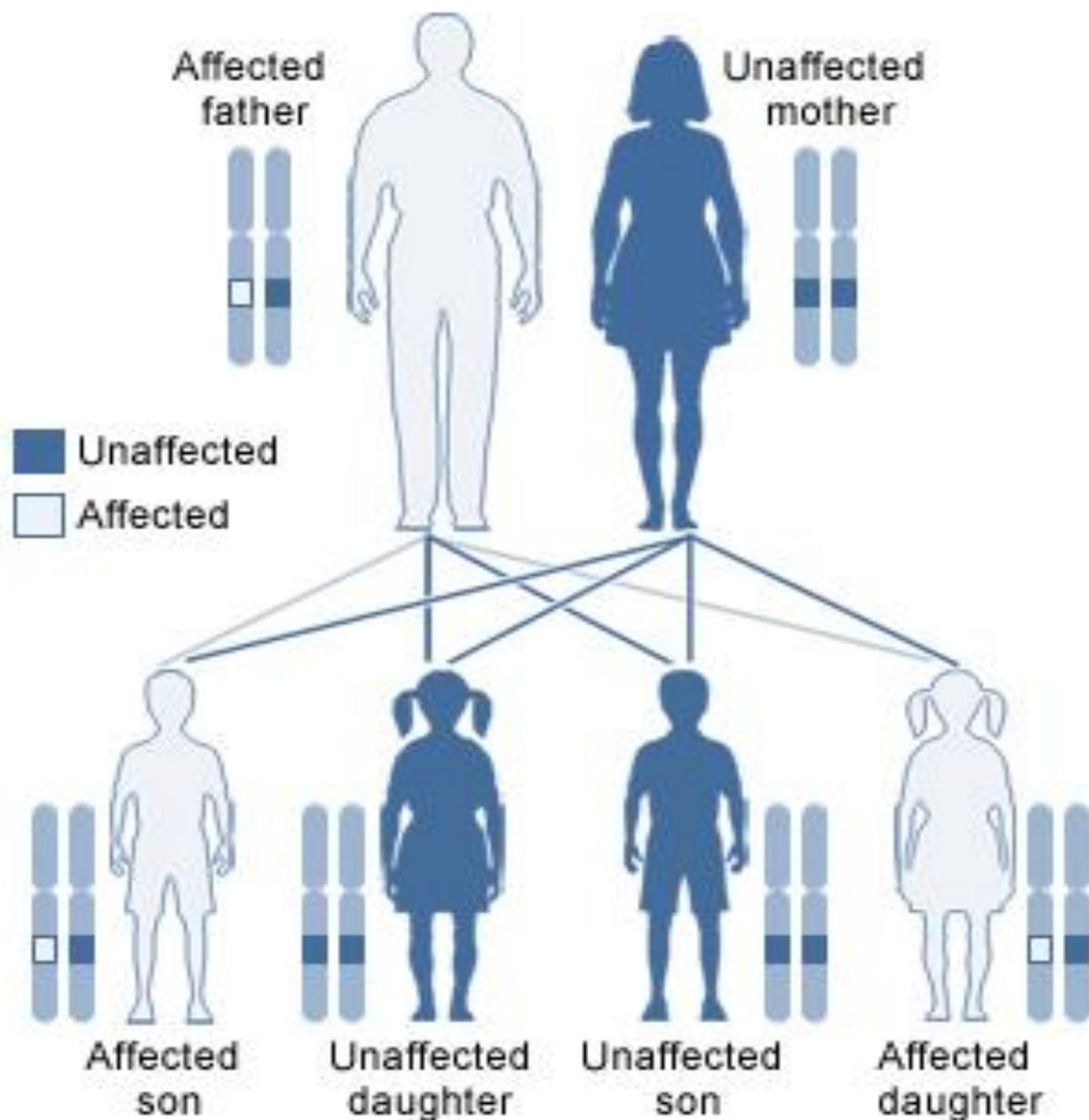
Генные болезни обусловлены присутствием мутаций в генах.

*Моногенными* называются болезни, обусловленные присутствием мутаций в 1 гене

Наследование моногенных заболеваний зависит от доминирования и нахождения гена в аутосоме или в половой хромосоме.

В соответствии с этим выделяют *аутосомно-доминантный*, *аутосомно-рецессивный* и *сцепленный с полом* типы наследования

# Autosomal dominant



**Наследственные дисплазии  
соединительной ткани**  
– гетерогенная группа  
моногенных болезней,  
обусловленных присутствием  
мутаций в генах белков  
внеклеточного матрикса,  
ферментов их биосинтеза, а  
также в генах, участвующих в  
регуляции морфогенеза  
соединительной ткани

Многие из этих заболеваний наследуются по

**аутосомно-доминантному типу.**

Для большинства из них характерен выраженный

**плейотропия**, то есть вовлечение

в патологический процесс

нескольких систем, тканей или

органов

Ведущая роль в поддержании  
структурной целостности  
различных соединительных  
тканей человека  
принадлежит **коллагенам**,  
мажорному семейству  
близкородственных  
внеклеточных матриксных  
белков

Открытие около 40 коллагеновых генов и расшифровка их молекулярной природы создали предпосылки для изучения молекулярных основ этиологии и патогенеза **наследственных коллагенопатий** – гетерогенной группы из более чем **70** моногенных заболеваний

Доминантные мутации в двух генах мажорного фибриллярного коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*) найдены у больных с **несовершенным остеогенезом**.

Частота этого заболевания составляет **1:10000** новорожденных и **1:1000** среди **ортопедических больных**

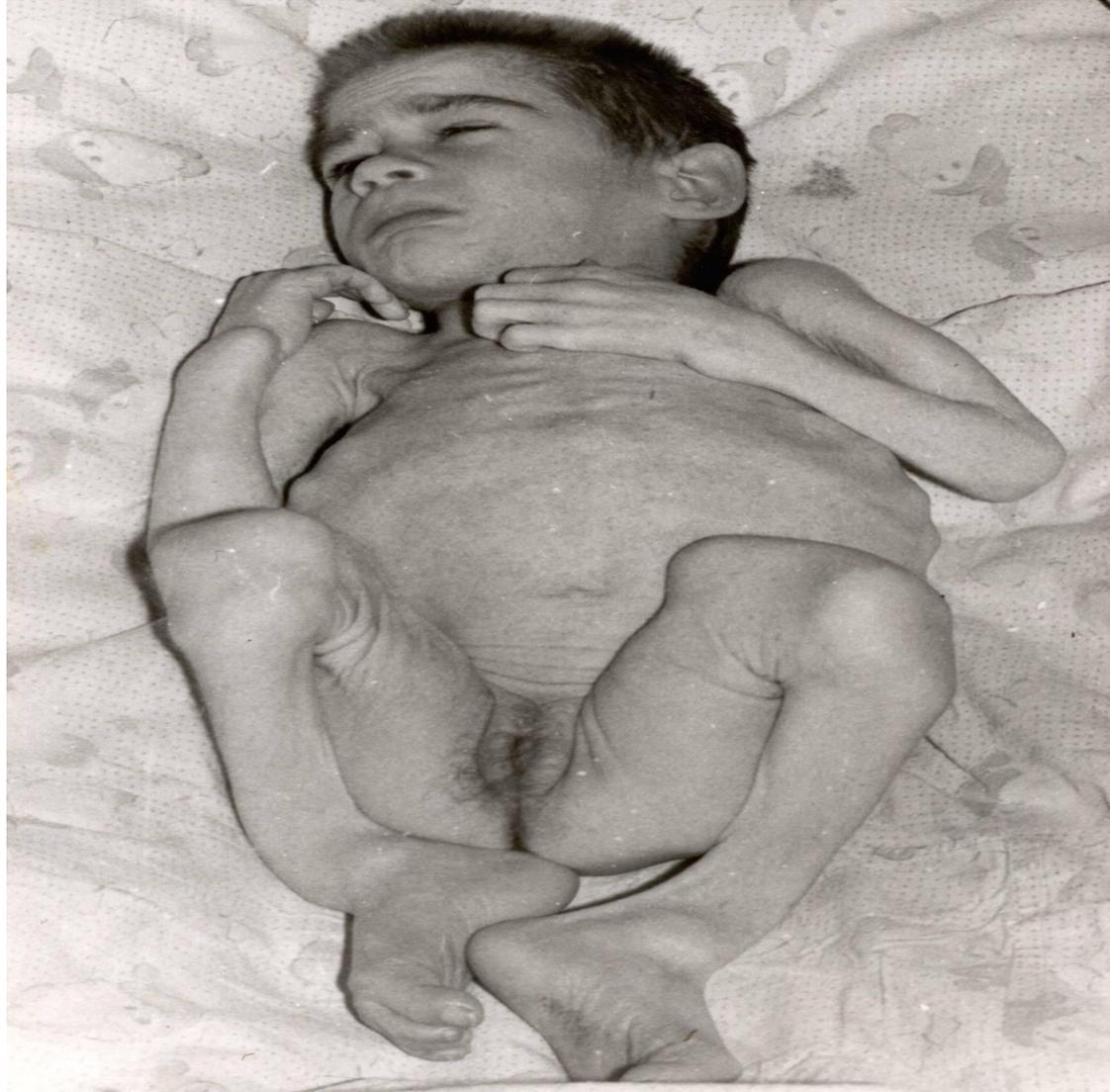
Клиническая картина  
несовершенного остеогенеза  
характеризуется повышенной  
ломкостью костей и  
патологическими изменениями  
ряда других тканей, богатых  
коллагеном I типа, таких как  
кожа, связки, хрящи, фасции,  
склеры, зубы, ткани среднего и  
внутреннего уха

В соответствии с современной классификацией выделяют четыре клинические формы заболевания, наиболее тяжелая из которых – форма II – заканчивается летальным исходом в период внутриутробного развития плода или вскоре после рождения

**Пробанд Э., 1год 11 мес с  
несовершенным остеогенезом,  
ранняя форма**



# Пробанд С., 18 лет с несовершенным остеогенезом

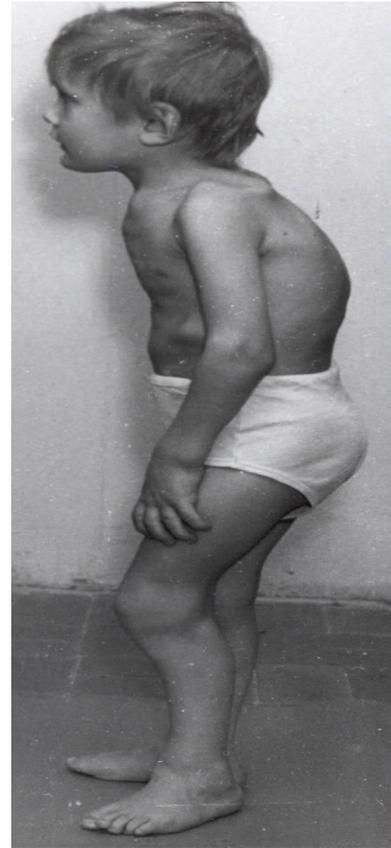


Более мягко протекает  
форма I, при которой  
множественные переломы  
костей дебютируют в 4-6  
декаде жизни, хотя в 50%  
случаев они сопровождаются  
потерей слуха

Иная клиническая картина  
наблюдается при мутациях в  
генах хрящевых коллагенов -  
мажорного типа II  
и минорных  
IX, X и XI типов

Среди них ведущее место занимают различные формы хондродисплазии, часто сочетающиеся с дефектами органов зрения и слуха. Характерной чертой этих заболеваний является огромный **клинический полиморфизм**

**Больной Ч., 5 лет. Диагноз:  
Спондилоэпиметафизарная  
дисплазия.**

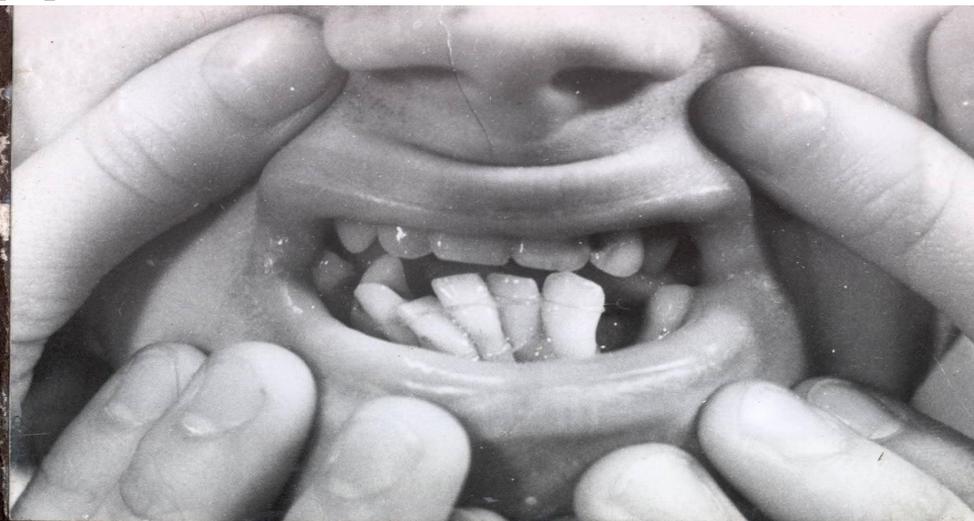


**Поздняя форма спондилоэпиметафизарной  
дисплазии у двух родных сибсов  
Ю., 21 г и П., 16 лет**



Классические варианты  
синдрома Элерса-Данло,  
характеризующиеся  
гиперрастяжимостью кожи,  
гипермобильностью суставов,  
скелетными деформациями,  
пролабированием клапанов  
сердца и др. клиническими  
проявлениями, обусловлены  
дефектами коллагена V типа

# Больной П., 17 лет с синдромом Элерса-Данлоса



# Больной П., 11 лет с синдромом Элерса-Данлоса



**«Артериальный»** тип  
заболевания наиболее тяжелый,  
так как может сопровождаться  
разрывами артерий и  
перфорацией внутренних  
органов.

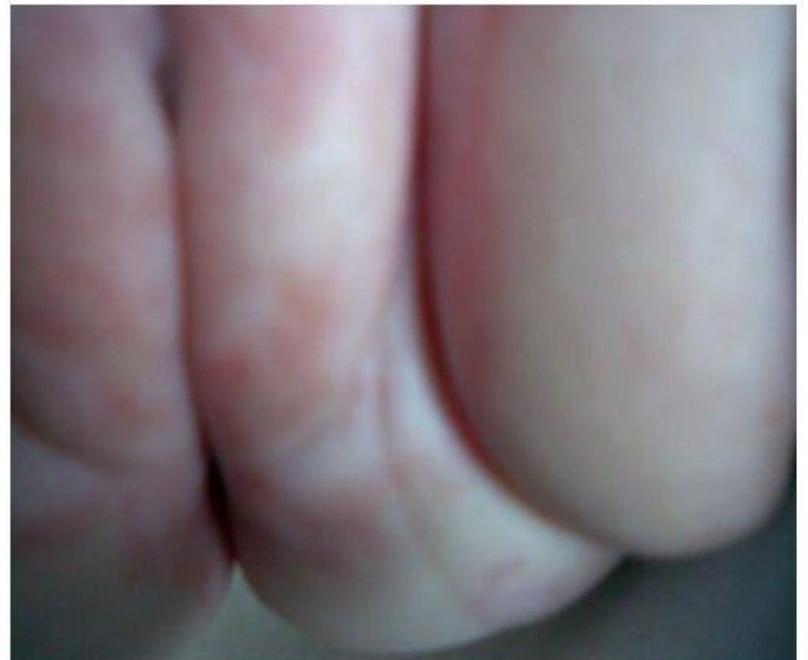
При этом дефектным  
оказывается **коллаген III типа**,  
обильно представленный в  
стенках сосудов и кишечника

Доминантные мутации в трех генах коллагена VI типа приводят к развитию двух нозологически самостоятельных форм врожденной миопатии, сочетающейся с контрактурами суставов – миопатия Бетлема и миодистрофия Ульриха

Мутации в генах коллагенов  
**VII и XVII** типов,  
присутствующих в  
эпидермальных  
кератиноцитах и кожных  
опорных фибриллах, найдены  
у больных с различными  
формами **буллезного**  
**эпидермолиза**

Тяжелые дистрофические формы заболевания, сопровождающиеся иногда летальным исходом, могут проявляться в первые недели жизни в виде субэпидермальных отслаивающихся пузырей или высыпаний на туловище, лице, конечностях, слизистых полости рта, бронхиолах, конъюктиве и роговице

В то же время описаны  
относительно  
доброкачественные варианты  
преходящего буллёзного  
дермолизиса новорожденных,  
также обусловленные  
мутациями в гене COL7A1



Наиболее известным генетическим вариантом наследственной дисплазии соединительной ткани является **синдром Марфана**. Долгое время предполагали, что это заболевание обусловлено мутациями в одном из коллагеновых генов

Однако при синдроме Марфана  
первичным биохимическим  
дефектом является нарушение  
структуры **фибриллина 1** – белка  
микрофибриллярных волокон  
внеклеточного матрикса,  
выполняющего в большинстве  
соединительных тканей  
архитектурные функции

Клиническими проявлениями заболевания являются высокий рост, арахнодактилия (длинные, тонкие, «паукообразные» пальцы рук), гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика и миопия, поражение крупных сосудов (аневризма аорты), порок сердца (пролапс митрального клапана)

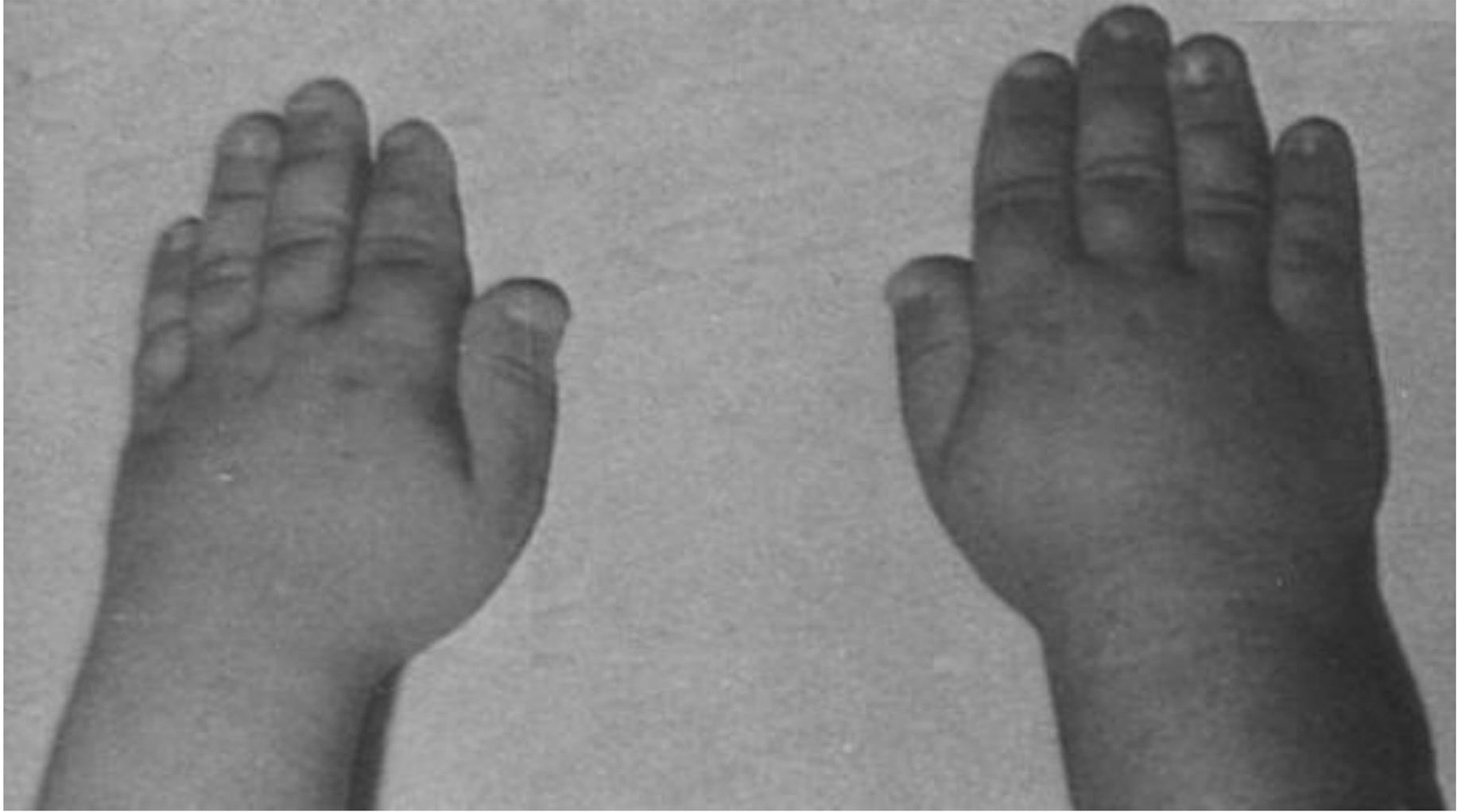
# Родные сибсы с синдромом Марфана

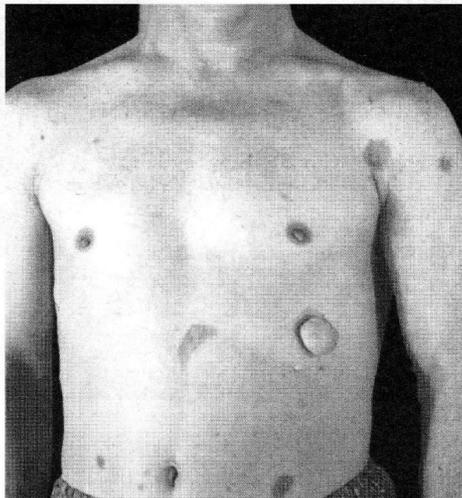
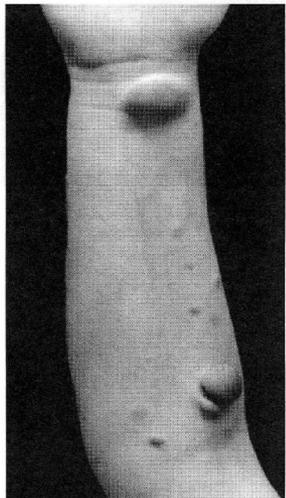
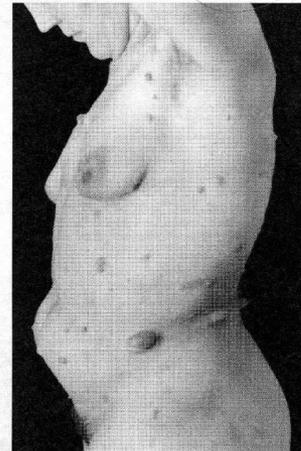
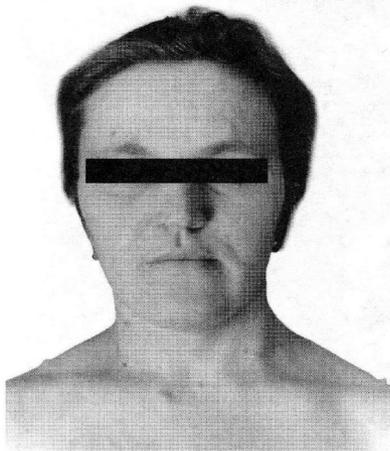
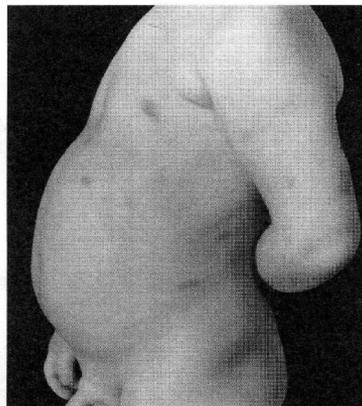
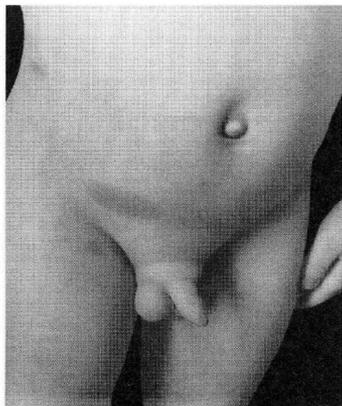
- В 95% случаев синдром Марфана вызывают мутации в гене фибриллина (*FBN1*, локализован на 15q21.1).
- Фибриллин создает каркас эластических волокон соединительной ткани



# Скелетная форма синдрома Марфана...



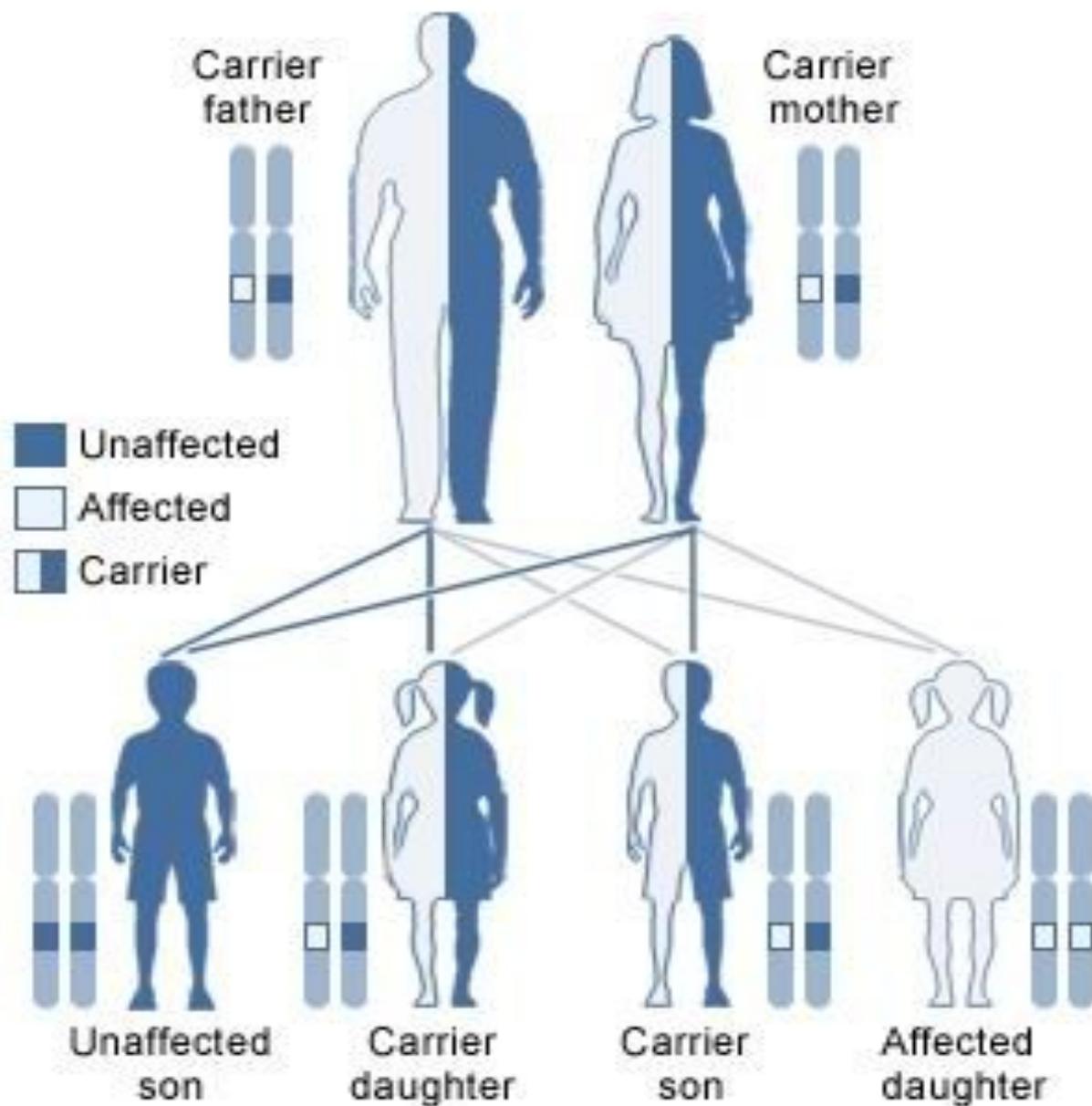




По разным оценкам в 70-90% случаев доминантные заболевания являются результатом мутации *de novo*, и потому они могут расцениваться как спорадические случаи.

В такой ситуации больной ребенок появляется в семье, в которой данного заболевания ни у кого из родственников не было

# Autosomal recessive



Самым распространенным  
аутосомно-рецессивным  
заболеванием детского  
возраста среди белой расы  
является

**муковисцидоз (МВЦ)**  
или кистозный фиброз  
поджелудочной железы

Основной патогенетический механизм заболевания – увеличение вязкости секрета, выделяемого слизеобразующими железами бронхов, кишечника, поджелудочной железы, семявыводящих канальцев, сопровождающееся закрытием многих протоков в этих органах

Нарушается процесс очищения бронхов, что приводит к их воспалению и отеку легких.

В желудочно-кишечном тракте изменяется водно-электролитный компонент панкреатического сока, происходит его сгущение и затруднение выделения в просвет кишечника

В результате нарушается  
формирование каловых масс  
с последующей кишечной  
непроходимостью.

Происходит фиброзно-  
кистозное изменение ткани  
поджелудочной железы

Минимальными  
диагностическими симптомами  
МВЦ являются рецидивирующие  
легочные, чаще всего  
синегнойные инфекции,  
нарушение функции кишечника и  
поджелудочной железы,  
отставание в физическом  
развитии

Характерными признаками  
заболевания считаются  
большое количество  
неперевариваемого жира в  
копрограмме больного и  
повышение концентрации  
ионов натрия и хлора при  
проведении потовой пробы

Ген муковисцидоза (*CFTR*) был картирован в 1985 году в области **7q31.2**. В 1989 году он был идентифицирован.

Первичным биохимическим дефектом является **хлорный канал**, локализованный на апикальных мембранах экзокринных желез эпителия

В настоящее время у больных  
МВЦ идентифицировано  
более **1000** разных мутаций в  
гене CFTR.

Самой распространенной  
является **delF508**.

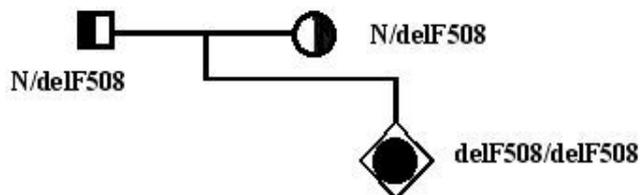
Ее частота у больных МВЦ в  
разных популяциях варьирует  
**от 30% до 80%**

# Муковисцидоз

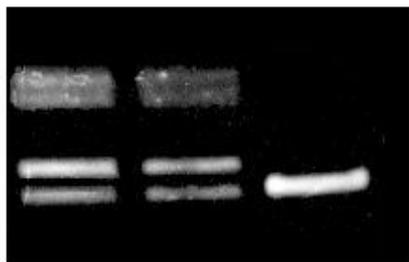
всего обследовано 2520 семей

Первые исследования	1987
Первая ПД	1988

## Пренатальная диагностика муковисцидоза (прямой метод) мутация delF508



97по.  
94по.



## Прямая диагностика

- Экзон 3 394delTT
- Экзон 7 { R334W  
R347P
- Экзон 10 { delF508  
delI-507  
1677delTA
- Экзон 11 { G551D  
G542X  
R553X
- Экзон 13 { 2113delA  
2118del4  
2141insA  
2143delT  
delE672  
2176insC  
2183AA→C  
2183delAA  
2184insA
- Экзон 20 { 2184delA  
W1282X
- Экзон 21 { W1282R  
N1303K

Вторым по частоте аутосомно-  
рецессивным заболеванием  
является проксимальная  
спинальная мышечная  
атрофия (СМА)

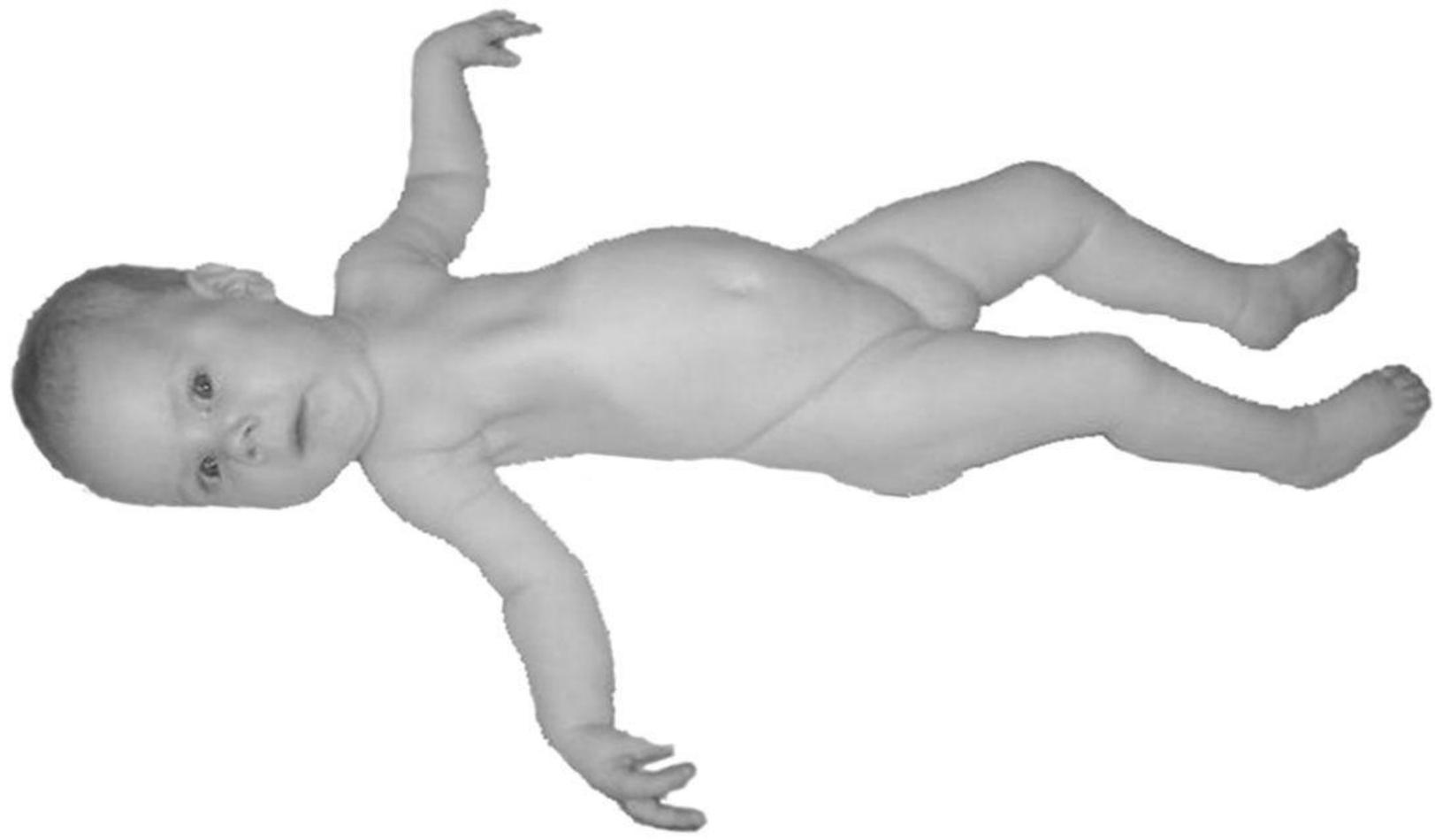
Основной патогенетический механизм СМА заключается в разрушении моторных клеток передних рогов спинного мозга с последующей денервацией мышц.

Частота заболевания 1 на 6-10 тысяч новорожденных

В зависимости от начала и течения заболевания СМА делят на 3 типа.

Первый – болезнь Верднига-Гоффмана или СМА I, второй хронический – СМА II, третий более мягкий тип – болезнь Кугельберга-Веландер или СМА III

При СМА I болезнь  
проявляется в первом  
полугодии жизни ребенка  
слабостью и гипотонией  
мышц, неврологический  
статус укладывается в  
понятие «вялый ребенок»,  
своеобразна поза больного —  
поза «лягушки»



СМА II дебютирует в 6-12 месяцев. Развиваются парезы в проксимальных отделах нижних конечностей, а затем в процесс вовлекаются верхние конечности, мускулатура шеи и туловища. На первый план выступают мышечная слабость и гипотония. Продолжительность жизни больных достигает 25 лет

При СМА III начальные проявления мышечной слабости отмечаются на втором году жизни. При физической нагрузке обнаруживаются периферические парезы нижних конечностей. Изменяется походка больного, утрачивается способность бегать и прыгать.

Все перечисленные выше  
типы СМА обусловлены  
мутациями в гене *SMN1*,  
локализованном в длинном  
плече хромосомы 5 в области  
5q12.2-q13.3

В непосредственной близости  
от гена *SMN1*, ближе к  
центромере был  
идентифицирован его  
гомолог, получивший название  
*SMN2*

Гены SMN1 и SMN2  
экспрессируются во многих  
тканях, но особенно активно в  
спинном мозге.

Их продукт получил название  
белок выживания  
двигательных нейронов или  
Smn-белок

У разных индивидуумов ген SMN2 может присутствовать в различном числе **копий**, варьирующих от **0 до 5** на диплоидный геном

Ген *SMN2* отличается от гена  
*SMN1* всего восьмью  
нуклеотидными заменами.  
Ни одна из них не приводит к  
замене какой-либо  
аминокислоты в  
соответствующем белке

Замена (840C-T) в сайте сплайсинга **экзона 7** гена *SMN2* приводит к его **ошибочному вырезанию**.

Характер экспрессии двух гомологичных генов *SMN1* и *SMN2* в специализированных тканях организма одинаков, но их продукты различаются

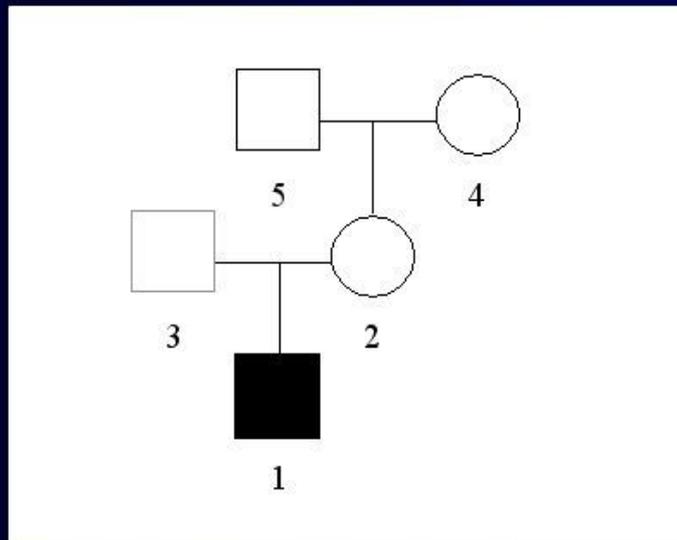
Важно подчеркнуть, что  
небольшое количество  
полноразмерного Smn-белка  
все же образуется при  
экспрессии гена *SMN2*

От **95%** до **98%** больных с любыми типами СМА имеют гомозиготные **делеции** (нехватки участков ДНК) различной протяженности, затрагивающие **экзон 7** гена *SMN1*

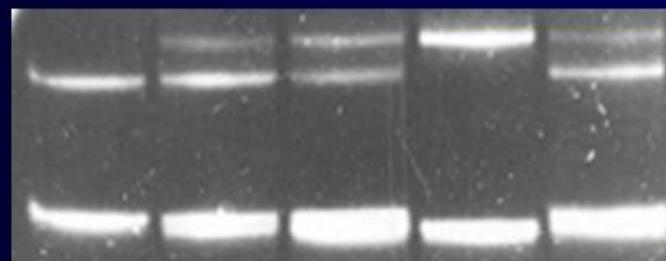
Остальные 2-5% больных являются компаунд-гетерозиготами, то есть несут подобные делеции в гетерозиготном состоянии, но при этом в гомологичной копии гена SMN1 у них имеются небольшие инактивирующие мутации

Молекулярная диагностика  
делеций в гене *SMN1* проводится  
во многих молекулярно-  
генетических центрах нашей  
страны, включая Медико-  
генетический научный центр  
РАМН, Москва и Институт  
акушерства и гинекологии  
РАМН, Санкт-Петербург

# Болезнь Верднига – Гоффмана. Анализ делеции экзона 7 гена SMN1



## SSCP анализ



SMN 1  
SMN 2

SMN 2  
SMN 1

1 2 3 4 5

Таким образом, именно ген *SMN1* ответственен за развитие СМА.

Однако присутствие у больных СМА трех и более дополнительных копий гена *SMN2* достоверно коррелирует с более мягким течением заболевания

# Число копий гена *SMN2* в норме и у больных СМА I и СМА III

## Контроль

- 0 – 14%
- 1 – 32%
- 2 – 51%
- 3 – 4%
- 4 – 0%

## СМА I

- 0 – 0%
- 1 – 13%
- 2 – 83%
- 3 – 4%
- 4 – 0%

## СМА III

- 0 – 0%
- 1 – 0%
- 2 – 0%
- 3 – 78%
- 4 – 22%

Таким образом, ген *SMN2* может частично, но не полностью **компенсировать** недостаток экспрессии гена *SMN1*.

При увеличении числа копий гена *SMN2* количество продуцируемого им полноразмерного Smn-белка возрастает, и это приводит к более мягкому течению СМА

Присутствие **5** копий гена  
*SMN2* способно почти  
полностью компенсировать  
отсутствие гена *SMN1*

Иммунологические исследования  
показали, что доля  
полноразмерной формы белка по  
отношению к норме

у больных СМА I составляет 9%,

у больных СМА II – 14%,

у больных СМА III – 18%,

у гетерозигот по делеции

гена SMN1 – 45%-55%

Предполагается, что уже

23%

полноразмерного Smn-белка  
достаточно для выживания и  
сохранения нормальных  
функций периферических  
двигательных нейронов

СМА – это болезнь, обусловленная нарушением **сплайсинга**, в результате которого периферические двигательные нейроны теряют способность процессировать мРНК и производить белки, необходимые для их выживания и функционирования

Одна из главных стратегий  
лечения СМА, основанная на  
молекулярных основах  
этиологии и патогенеза  
заболевания, направлена на  
повышение активности гена  
*SMN2* и исправление ошибки  
сплайсинга, в результате  
которой вырезается экзон 7

В ряде работ, выполненных, главным образом, на культурах клеток, были получены убедительные результаты, доказывающие возможность экспериментального повышения транскрипционной активности гена SMN2 и увеличения продукции полноразмерного Smpn-белка

В первых подобных исследованиях было показано, что при обработке культуры фибробластов больных СМА терапевтическими дозами **вальпроевой кислоты** количество полноразмерного продукта гена SMN2 увеличивается в 2-4 раза, причем это увеличение происходит и на уровне мРНК

Таким образом, благодаря успехам в области молекулярной медицины, такое тяжелое нервно-мышечное заболевание, каким является СМА, при правильной постановке диагноза и своевременно начатом лечении может быть перспективным в отношении лечения

По аутосомно-рецессивному типу наследуются **болезни обмена** – одна из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп моногенных заболеваний человека.

**НБО** обусловлены нарушением каталитической функции ферментов, участвующих в утилизации или транспорте соответствующих субстратов

НБО часто сопровождаются  
накоплением веществ,  
предшествующих  
ферментативному блоку, и  
дефицитом конечных продуктов  
реакции.

Частоты НБО колеблются в очень  
широких пределах от 1:2-3  
тысячи новорожденных до  
 $1: 10^5-10^6$

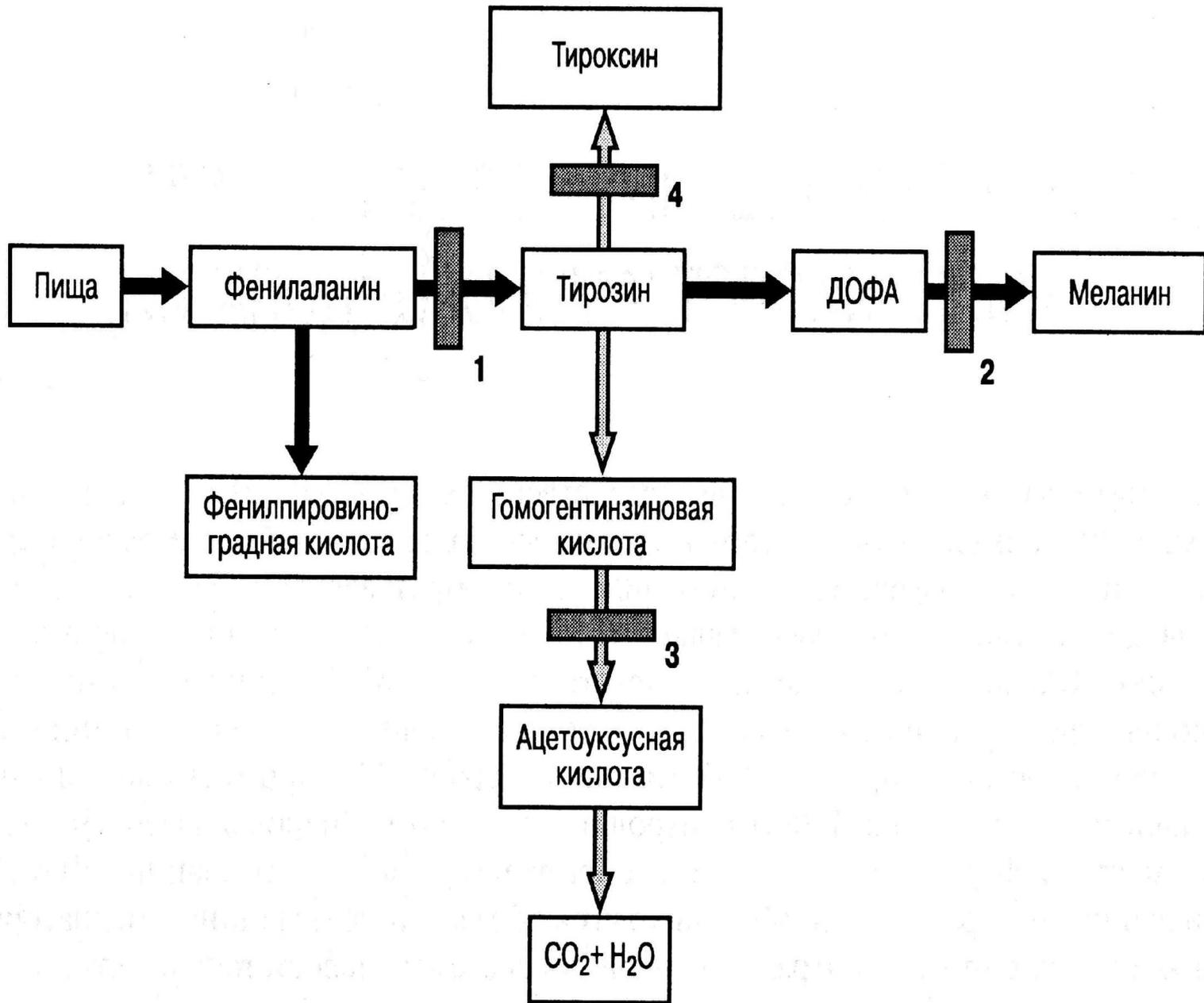
Это тяжелые состояния,  
клинические проявления которых  
очень разнообразны и часто  
включают задержку  
психомоторного развития,  
судорожный синдром, миопатию,  
скелетные аномалии,  
рецидивирующие каматозные  
состояния, кетоацидоз,  
гепатоспленомегалию,  
мальабсорбцию, атаксию и др.

# Выделяют нарушения обмена

- аминокислот – аминокислотопатии (альбинизм, фенилкетонурия, гомоцистинурия и др.)
- углеводов – глюкозурии (галактоземия, гликогенозы, фруктозурия и др.)
- липидов (гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, сфинголипидозы, лейкодистрофии и др.)
- гликозаминогликанов (мукополисахаридозы)
- стероидных и глюкокортикоидных гормонов (адреногенитальный синдром)
- пуринов и пиримидинов (ксантинурия, синдром Леша-Нихана и др.)
- билирубина (синдром Криглера-Найяра)
- металлов (гемахроматоз, болезни Менкеса, Вильсона-Коновалова)
- порфирина (эритропоэтическая и другие порфирии)
- ферментов желудочно-кишечного тракта (целиакия, синдром мальабсорбции и др.)

Общими нарушениями при наследственных дефектах обмена аминокислот являются аминоацидурия (выделение аминокислот с мочей) и ацидоз тканей.

Наиболее распространенные аминоацидопатии обусловлены дефектами метаболизма двух аминокислот – фенилаланина и тирозина



Гиперфенилаланинемии  
(ГФА) – это группа  
генетически гетерогенных  
аутосомно-рецессивных  
заболеваний, обусловленных  
нарушением метаболизма  
фенилаланина

В основе патогенеза ГФА лежит накопление в крови **фенилаланина** (незаменимой аминокислоты, которая не синтезируется в организме, а поступает с пищей), а также продуктов его утилизации: фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот

Фенилкетонурия (ФКУ),  
наиболее частая и  
злокачественная форма ГФА.  
Частота ФКУ составляет 1 на  
8-10 тысяч новорожденных,  
частота гетерозиготного  
носительства – 1 : 50-100  
человек

Ферментативный блок  
превращения фенилаланина  
сопровождается  
уменьшением синтеза  
медиаторов ЦНС – дофамина  
и диоксифенилаланина, а  
также дефицитом конечного  
продукта реакции – меланина

Ведущим симптомом болезни является слабоумие.

При рождении ребенок внешне нормален, но уже с первых недель жизни у него наблюдаются повышенная возбудимость, усиление сухожильных рефлексов, мышечная ригидность и судорожный синдром

Первым неспецифическим проявлением заболевания может быть повторяющаяся рвота. В 80-90% наблюдений у детей выражен дефект пигментации, обусловленный дефицитом меланина. Большинство из них блондины с голубыми глазами и светлой кожей

Всем новорожденным на  
3-7-м дне жизни проводится  
обязательное  
централизованное  
скринирующее исследование  
для выявления среди них  
больных ФКУ

Ранее широко использовался микробиологический тест Гатри и селективный мочевой скрининг на ФКУ (тест Феллинга). Для определения количества фенилаланина и тирозина в крови используют хроматографический и флюорометрический методы

Больные ФКУ являются  
гомозиготными носителями  
мутаций в гене *PAH*,  
локализованном в 12q22-24 и  
ответственном за синтез  
фенилаланингидроксилазы

В странах Восточной Европы  
Польше, Белоруссии, России,  
где ФКУ встречается с  
высокой частотой, мажорными  
являются мутации R408W (ее  
частота у больных достигает  
60%), R158Q и др.

# Фенилкетонурия

*всего обследовано 554 семей*

**Прямая диагностика**

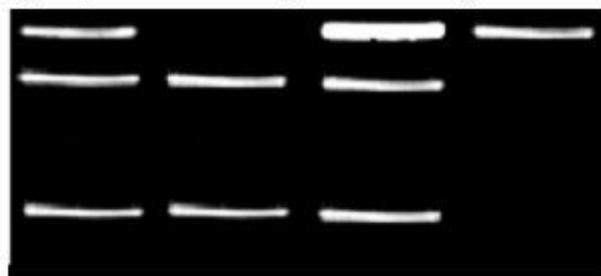
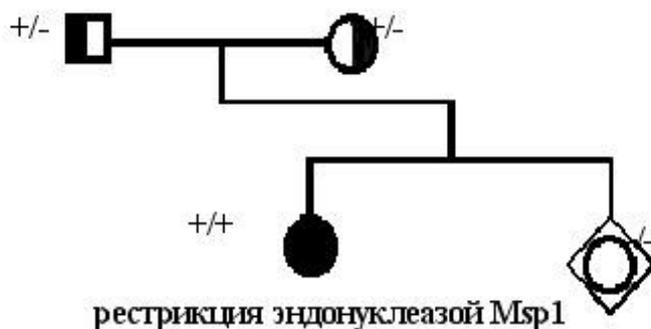
12 экзон R408W

7 экзон { R261Q  
R261X

Первые исследования 1989

Первая ПД 1990

Пренатальная диагностика  
(непрямой метод)



Лечение больных заключается в  
исключении из питания  
фенилаланина путем  
применения специфической  
безфенилаланиновой диеты. Это  
малобелковые продукты под  
названием амілофены и  
лечебные продукты: тетрафен  
(Россия), лофенак и фенил-фри

После второй декады и стабилизации состояния и содержания фенилаланина в крови возможно расширение диеты.

# Больные фенилкетонурией, выявленные по неонатальному скринингу



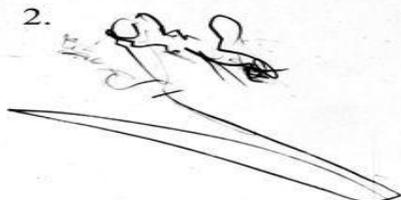
Особую проблему представляют беременные женщины, ранее находившиеся на безфенилаланиновой диете, «материнская ФКУ». Их плоду угрожает фенилаланиновая эмбриопатия (микроцефалия, пороки сердца, пренатальная гипоплазия и умственная отсталость)

# Динамика почерка больной ГЛД на фоне лечения в течение 36 лет

1.



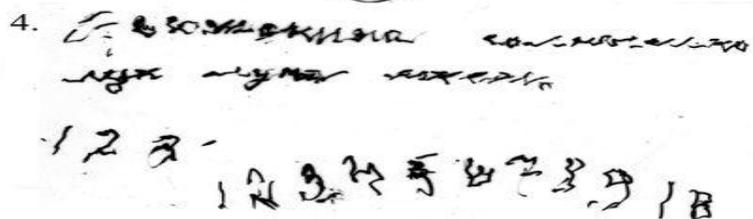
2.



3.



4.

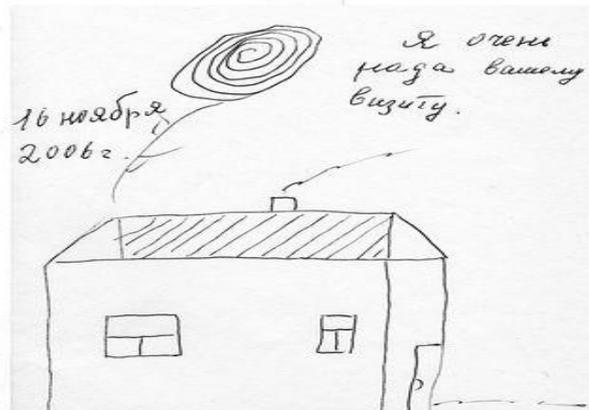


5.

Здравствуйете Виктор Лебович .  
Виктор Лебович ми поменяли  
место жительства , скоро будет  
телефон.  
Чувствую себя пока хорошо , лекарство  
еще есть 1 бан.  
11/5-75. Досвидание большой  
привет от мамоч.



6.



Частоты гетерозигот по  
рецессивным заболеваниям с  
распространенностью:

1 на 2-20 000 – *1:20-70*,

1 на 30-100 000 – *1:80-170*,

1 на миллион – *1:500*

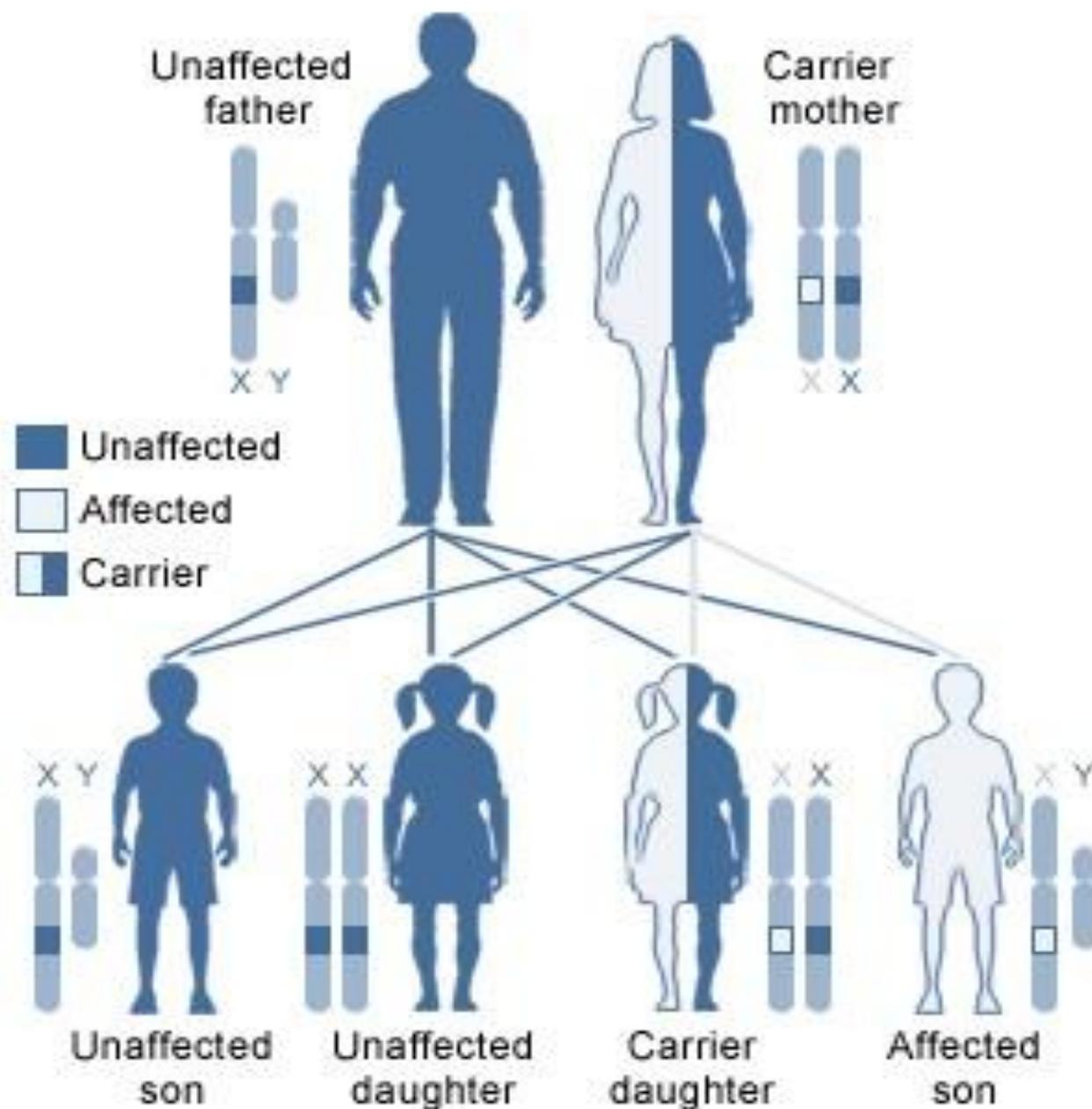
В среднем, каждый человек является гетерозиготным носителем около **10** подобных мутаций.

Поэтому выдвигавшиеся в начале XX века евгенические предложения по стерилизации больных с рецессивной патологией **несостоятельны**

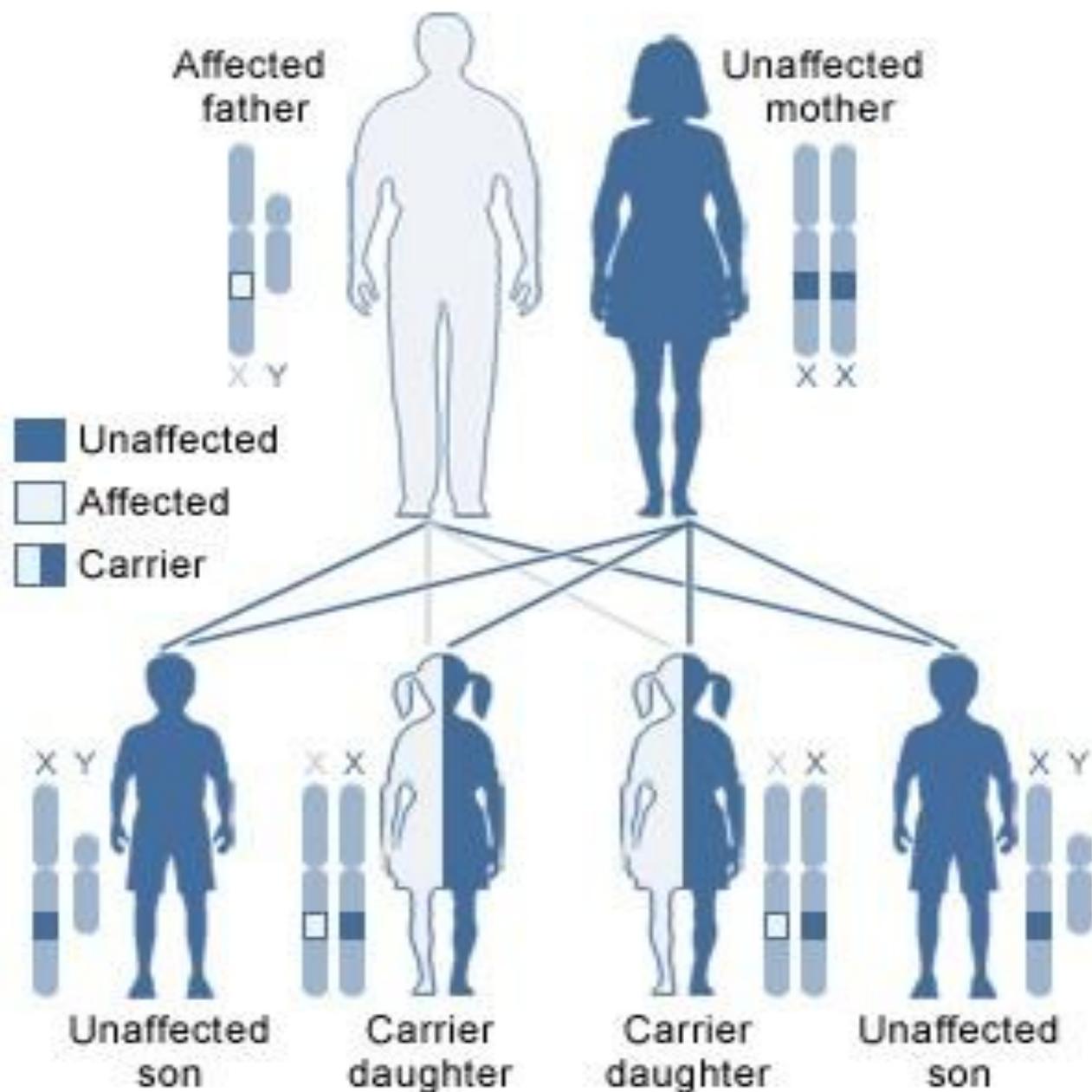
В среднем, каждый человек является гетерозиготным носителем около **10** подобных мутаций.

Поэтому выдвигавшиеся в начале XX века евгенические предложения по стерилизации больных с рецессивной патологией **несостоятельны**

# X-linked recessive, carrier mother



# X-linked recessive, affected father

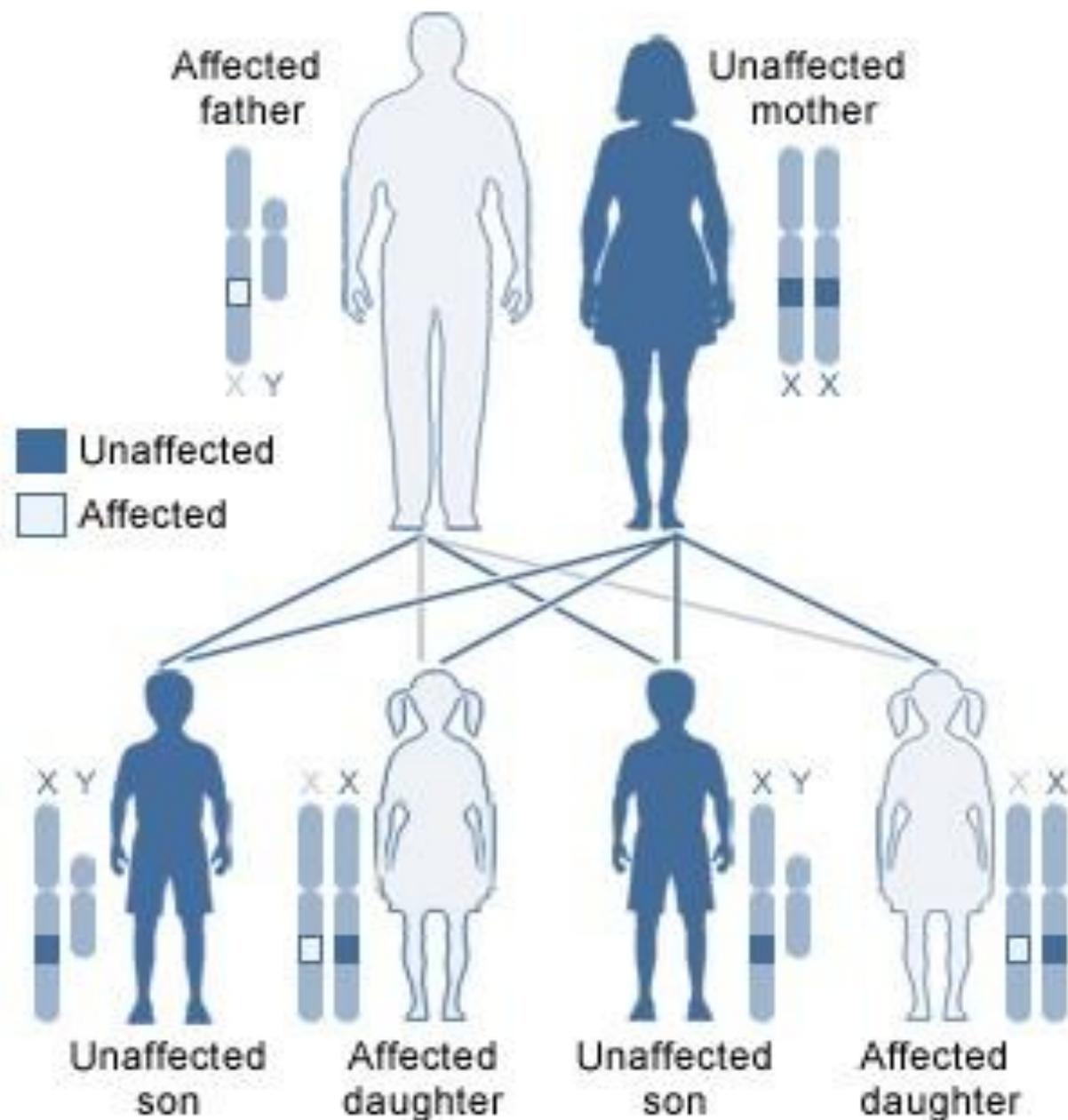


Наиболее известными X-  
сцепленными рецессивными  
заболеваниями являются  
гемофилия А и В,  
миодистрофия Дюшенна,  
синдром Мартина Белл и др.

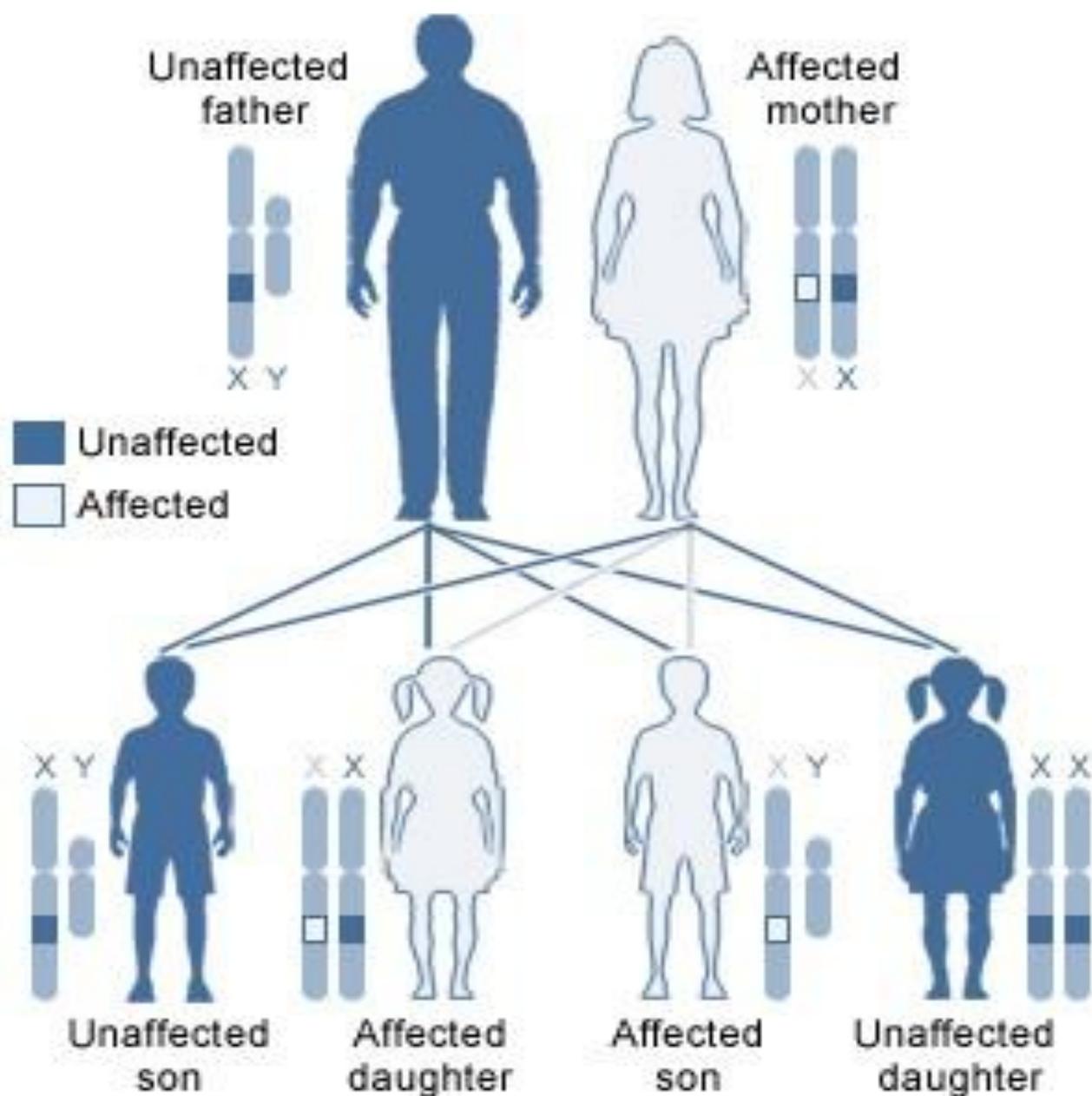




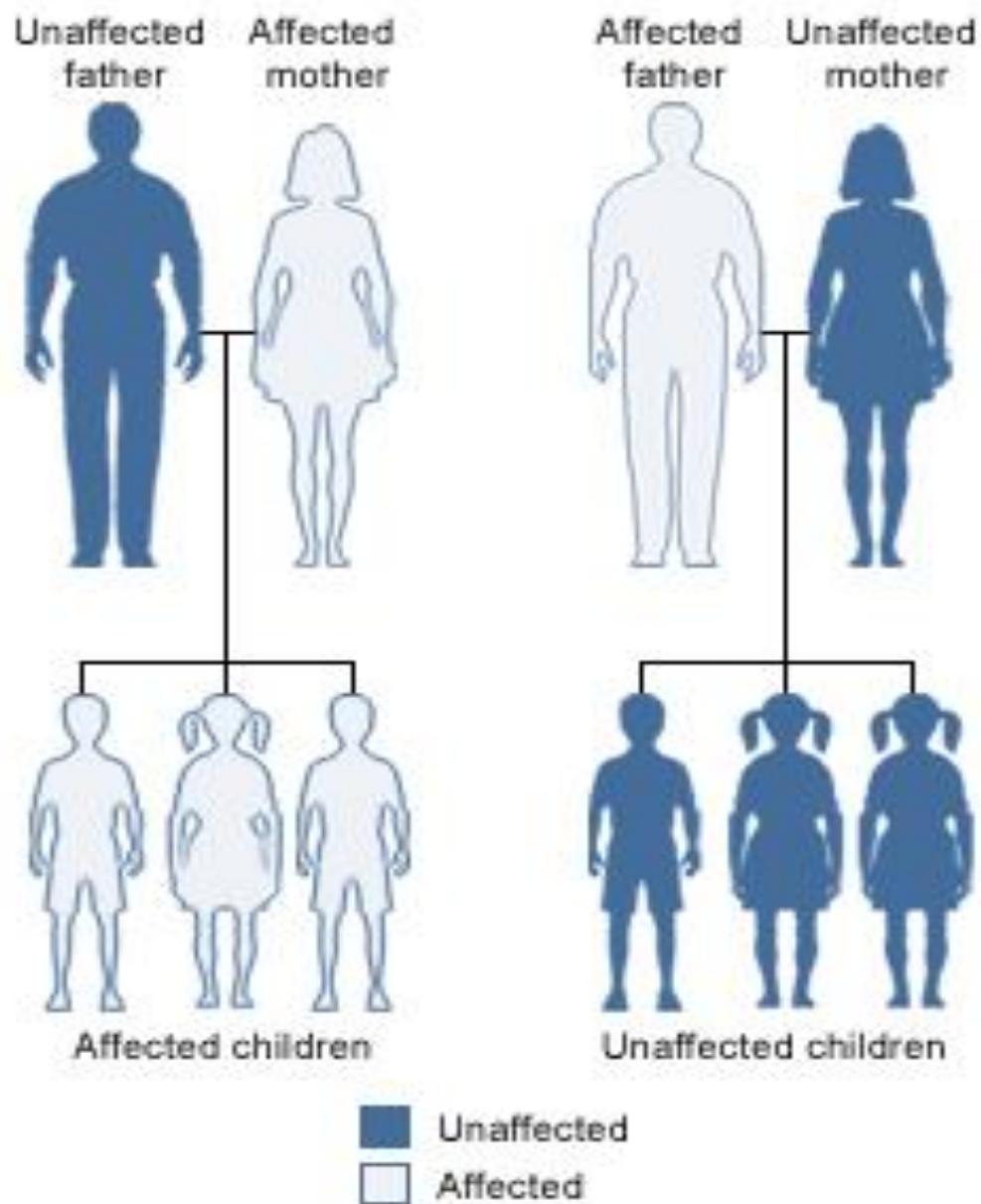
# X-linked dominant, affected father



# X-linked dominant, affected mother



# Mitochondrial



Мутации в митохондриальных генах также могут явиться причиной наследственных заболеваний, которые в большинстве своем носят мультисистемный характер, причем *энцефаломиопатии* часто занимает ведущее место в структуре синдромального поражения

К Мт-болезням относятся *синдром Лебера* (атрофия зрительного нерва), *MELAS-синдром* (лактоацидоз с инсульт-подобными эпизодами), *MERF-синдром* (миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами мышц), *SPEO-синдром* (прогрессирующая офтальмоплегия) и др.

**Благодарю за  
внимание!**