

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Наследственные болезни обмена (НБО) – это многочисленная группа моногенных заболеваний человека, характеризующихся комплексом специфических биохимических нарушений, связанных с наследственной недостаточностью определенного *метаболического пути*

Чаще всего у больных
обнаруживаются
инактивирующие мутации в
генах соответствующих
ферментов, но иногда и
других белков, участвующих в
активации или транспорте
этих ферментов

Количество НБО
приближается к *500*,
и в большинстве случаев они
наследуются по
аутосомно-рецессивному
типу

НБО разделяют на **22** группы в зависимости от **локализации** – лизосомные, митохондриальные, пероксисомные или **типа** поврежденного метаболического пути – аминокислотопатии, органические ацидурии, нарушения обмена углеводов, липидов, стероидов и других гормонов, пуринов и пиримидинов, билирубина, порфирина и др.

Однако классификация НБО
не всегда является
однозначной,
в том числе и потому, что
некоторые метаболические
пути пересекаются

Наиболее многочисленны по количеству нозологических форм группы, объединяющие нарушения обмена органических кислот и аминокислот, лизосомные болезни накопления, митохондриальные заболевания, нарушения обмена углеводов и гликогена

НБО относятся к числу редких заболеваний, их частоты колеблются в очень широких пределах, но в большинстве случаев не превышают

1 на 40-50 тысяч

новорожденных

Для многих НБО характерны
выраженные различия по
частотам встречаемости в разных
этнических группах, и в некоторых
изолированных популяциях их
частоты могут достигать значений
1 на 3-5000 новорожденных.

Суммарная частота НБО
составляет

1 на 1000-5000

новорожденных

Как правило, НБО это тяжелые состояния, клинические проявления которых очень разнообразны. Часто они включают задержку психомоторного развития, судорожный синдром, миопатию, скелетные аномалии, рецидивирующие каматозные состояния, кетоацидоз, гепатоспленомегалию, мальабсорбцию, атаксию, синдром внезапной смерти

Более половины НБО
характеризуются
мультисистемностью
поражения, и часто в
патологический процесс
вовлечена нервная система

Для большинства НБО описаны младенческие, детские, взрослые и, в некоторых случаях, даже бессимптомные формы заболевания. Различия в начале и тяжести течения заболевания определяются остаточной активностью фермента, что в свою очередь, зависит от типа соответствующей мутации

Патогенетический механизм НБО связан либо с накоплением токсических концентраций веществ, предшествующих ферментативному блоку, реже – с дефицитом конечных продуктов реакции.

Кроме того, блок метаболической цепи может сопровождаться достаточно выраженными «вторичными» биохимическими нарушениями

На клиническом уровне
диагноз НБО может быть
только заподозрен.

Ведущая роль в диагностике
НБО принадлежит
биохимическим методам

На первом этапе проводится анализ соответствующих метаболитов, а на следующем – выявление дисфункции мутантного белка посредством оценки его активности и/или количества.

Наиболее объективная диагностика НБО достигается при идентификации инактивирующих мутаций в соответствующем гене

Определение концентрации метаболитов в биологических жидкостях, прежде всего в крови и моче, их качественный или полуколичественный анализ часто позволяют с высокой достоверностью заподозрить определенную группу НБО или даже нозологическую форму

При этом обычно используют различные виды спектрофотометрии и хроматографии – тонкослойную хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, газовую хроматографию, тандемную масс-спектрометрию

Для подтверждающей диагностики за счет средств городского бюджета закуплено:

- Газовый хромато-масс-спектрометр для определения органических кислот в моче
- Жидкостный хроматограф для определения 26 аминокислот крови

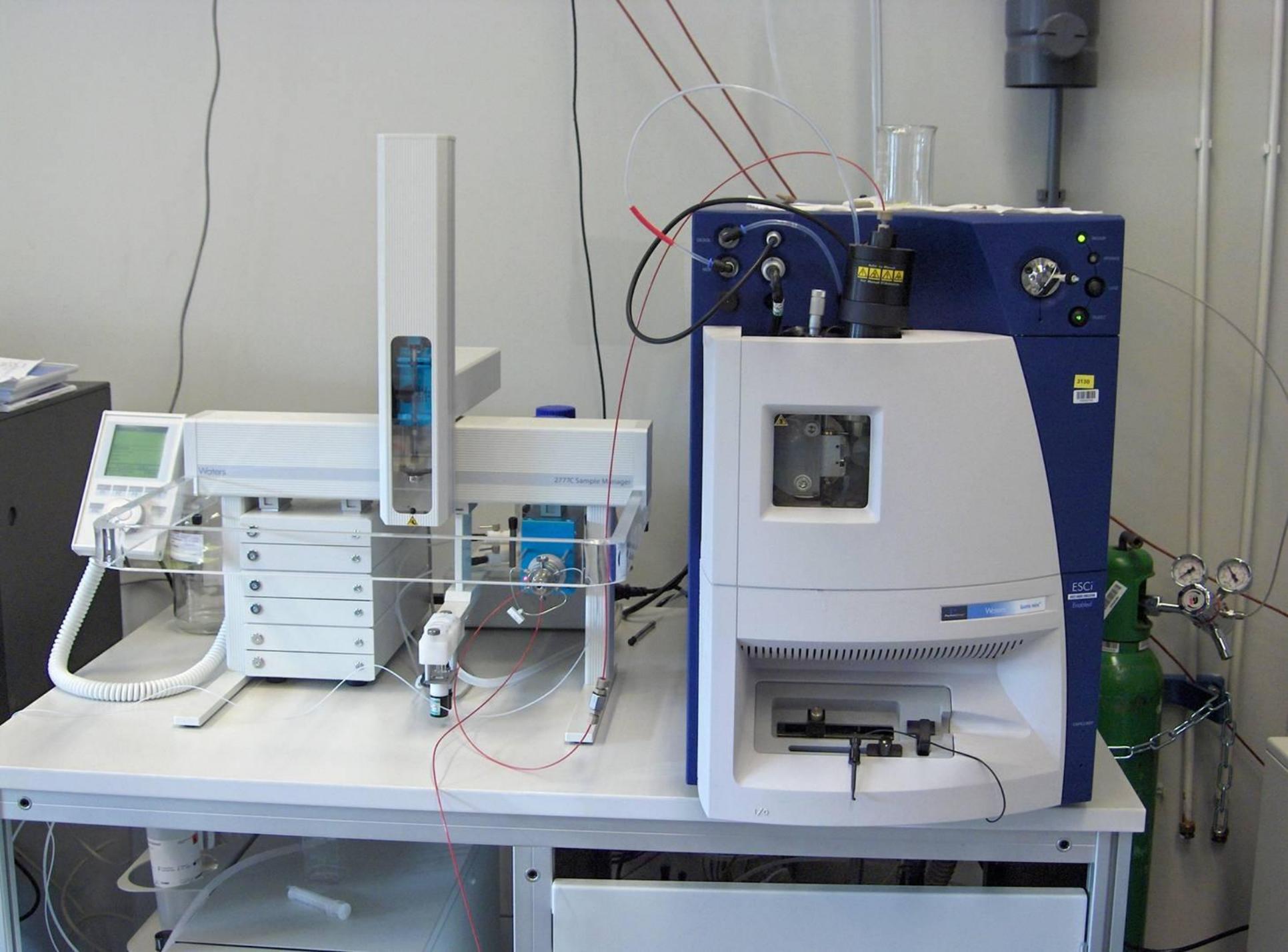


На следующем этапе проводят анализ ферментативной активности соответствующих белков в сыворотке или лейкоцитах крови, в культивируемых фибробластах, биоптатах мышц, печени или других тканей.

Для оценки количества белка применяют иммунологические, чаще всего иммуногистохимические методы

Наибольшей разрешающей способностью обладают методы одновременной оценки множества метаболитов, являющихся маркерами разных групп НБО.

В первую очередь – это *тандемная масс-спектрометрия*, позволяющая за несколько минут охарактеризовать структуру, определить молекулярную массу и провести количественную оценку около *3000* соединений



В последние десятилетия все
большой удельный вес приобретают
методы ДНК-анализа НБО не только
для подтверждения диагноза и
дифференцировки генетически
гетерогенных нозологических форм,
но и пренатальной диагностики
тяжелых НБО с целью
предупреждения повторного
рождения больных детей в семьях
высокого риска

Это связано с тем прогрессом в области молекулярной генетики, который привел к идентификации подавляющего большинства генов, ответственных за развитие определенных форм НБО, а также описанию спектров и частот мутаций в различных популяциях человека

Примерно для четверти НБО характерно присутствие *мажорных мутаций*, которые могут независимо встречаться в различных популяциях или иметь широкое распространение в определенных этнических группах.

Присутствие мажорных мутаций значительно облегчает молекулярно-генетический анализ и снижает его
СТОИМОСТЬ

Совершенствование методов
ДНК-диагностики происходит очень
высокими темпами, и внедрение в эту
область современных
нанотехнологий уже в ближайшее
время позволит проводить
скринирующие исследования среди
определенных групп населения с
целью выявления гетерозиготных
носителей мутаций и проспективной
профилактики тяжелых НБО

При НБО биохимические нарушения, как правило, предшествуют развитию клинических проявлений заболевания и во многих случаях могут быть выявлены уже при рождении ребенка

Наличие достаточно простых,
надежных и экономичных
диагностических тестов служит
основой для проведения
массового неонатального
биохимического скрининга,
направленного на раннее
выявление некоторых тяжелых
НБО

Главным условием при выборе
болезни для проведения
массового диагностического
скрининга является
существование эффективных
методов предупреждения
развития тяжелых
инвалидизирующих проявлений
этого заболевания при
своевременно начатом лечении

В настоящее время массовый
скрининг новорожденных
принципиально возможен для 90 НБО

И В

разных странах мира уже проводится
с использованием тандемной масс-
спектрометрии более чем для 50
НБО, включая некоторые формы
органических ацидурий,
аминоацидопатий, дефектов
митохондриального β -окисления и
лизосомных болезней

Однако вопрос о
необходимости проведения
подобного
широкомасштабного
неонатального скрининга не
является однозначным,
прежде всего, потому, что для
большинства этих
заболеваний эффективные
методы лечения пока не
разработаны

Для многих НБО характерен клинический полиморфизм, и при выявлении больных по результатам скрининга не всегда удается правильно прогнозировать начало и характер течения заболевания в будущем.

Кроме того, более 90% положительных результатов при неонатальном скрининге оказываются ЛОЖНЫМИ

Все эти обстоятельства могут оказывать серьезное психологическое давление на семью больного, и вред от проводимого тестирования в некоторых случаях может превышать пользу

В России массовый
неонатальный скрининг
проводится только для тех
заболеваний, ранняя диагностика
которых и последующие
лечебные мероприятия
способствуют предотвращению
развития наиболее тяжелых
клинических проявлений

Это –

*фенилкетонурия,
муковисцидоз, галактоземия,
адреногенитальный синдром
и врожденный гипотиреоз*

РЕДКИЕ (ОРФАННЫЕ) ЗАБОЛЕВАНИЯ

Состояние проблемы в Санкт-Петербурге

- **Пренатальная диагностика – 15 РБ ИАГ им.Д.О.Отта»**
- **Неонатальный скрининг – 5 РБ Городской МГЦ**
- **Селективный скрининг - 40 РБ Городской МГЦ**
(нарушение обмена аминокислот -12 РБ,
органических кислот – 8 РБ и ацилкарнитинов – 6 РБ)
- **Регистр детей с нервно-мышечными заболеваниями**
2010 г.
- **Создан Координационный Совет по детям-**
инвалидам при Комитете по Социальному Развитию
Правительства СПб

В последние годы наблюдается заметный прогресс в лечении некоторых НБО, но для большинства из них симптоматические методы, направленные на коррекцию наиболее тяжелых проявлений заболевания, являются основными. Труднее всего поддаются лечению НБО с преимущественным поражением нервной системы

Более чем для **200** НБО
разработаны
патогенетические методы
лечения, при этом добиться
полной фенотипической
коррекции удастся только в
единичных случаях

При нарушениях обмена аминокислот, органических кислот, углеводов часто используется диетотерапия, при этом наборы продуктов лечебного питания постоянно совершенствуются

Широкий выбор лечебных продуктов

Для пациентов всех
возрастов
с ФКУ и другими РНБО

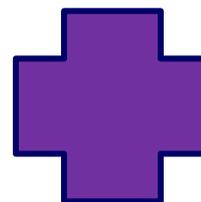


Белковые модули
с низким
содержанием
энергии;
обогащенные
~~Аминокислотные~~
смеси
СУХИЕ
ЖИДКИЕ
ЛОПРОФИНЫ
низкобелковые
продукты

ГЛАВНАЯ ЦЕЛЬ ДИЕТОТЕРАПИИ

обеспечить организм всеми нутриентами,
учитывая физиологические потребности и
максимально используя натуральные

продукты



Восполнение недостающего
метаболита может
происходить при увеличении
поступления
соответствующего субстрата
или введении альтернативных
субстратов

В некоторых случаях успех в лечении достигается при выведении или снижении токсичности накапливаемых метаболитов.

При некоторых НБО проводится ранняя трансплантация органов и тканей, прежде всего, костного мозга и печени

Коррекция ферментативной
недостаточности может
проводиться путем введения
коферментов или
фармакологических шаперонов.

Но наиболее успешной при
лечении некоторых лизосомных
болезней оказывается

*ферментная заместительная
терапия*

При этом лекарственные препараты чаще всего производятся с использованием методов генной инженерии, стоимость их достаточно высока, а больные пожизненно нуждаются в их приеме

В связи с этим во многих развитых странах мира, включая Россию, приняты законодательные акты и специальные программы государственной поддержки, направленные на улучшение качества медицинской помощи больным с редкими заболеваниями. К сожалению, список этих болезней пока не очень велик

Большие надежды при
лечении НБО связывают с
клеточной и генной терапией,
однако эти технологии в
практическом плане делают
только первые шаги

Лизосомные болезни накопления

(ЛБН) — это обширный класс НБО,

который включает около 50

нозологических форм. Все они

обусловлены генетическими

нарушениями функций лизосом,

контролирующих процессы

внутриклеточного расщепления

большинства биологических

макромолекул, таких как гликолипиды,

гликозаминогликаны, гликопротеины

Общая частота ЛБН

составляет

1 на 7-8 тысяч новорожденных.

Встречаемость каждого

отдельного заболевания не

превышает 1:100 000, а в

большинстве случаев может

быть значительно ниже

Лизосомы – центральные органеллы клетки



Этот органоид был открыт в 1955 г. бельгийским биохимиком **К. Де Дювом**, который за исследования структуры и функций лизосом удостоен **Нобелевской премии (1974г.)**

Лизосомы (от греч. «лизис» - разложение, распад и «сома» - тело) - это универсальный органоид эукариотических клеток, который представлен мембранными пузырьками (0,1-0,4 мкм), формирующимися с участием комплекса Гольджи.



Первичные лизосомы образуются из аппарата Гольджи.

Сливаясь с другими мембранными пузырьками, они формируют вторичные лизосомы, содержащие материал, попавший в клетку в результате эндоцитоза или поглощаемый в процессе аутофагии

Основная функция лизосом заключается в разрушении использованных макромолекул при их нормальном катаболизме.

Эндосомно-лизосомная система является ключевой для поддержания нормального клеточного метаболизма и работает в связке с шаперон-медиаторной системой аутофагии и убиквитин-протеасомной системой

Лизосомные ферменты относятся к классу *гидролаз*, основной функцией которых является расщепление макромолекул на их первичные составляющие: аминокислоты, моносахариды, жирные и нуклеиновые кислоты.

Это кислая и щелочная фосфатазы, глюкозо-6-фосфатаза, липазы, холинэстераза, протеазы, уреаза и др.

Гидролазы синтезируются в
эндоплазматической сети, а
затем подвергаются
посттрансляционному
процессингу и
транспортировке в первичные
ЛИЗОСОМЫ

Генетические нарушения
синтеза любого из этих
ферментов приводит к
накоплению в лизосомах
соответствующих
специфических субстратов –
мукополисахаридов,
ганглиозидов, липидов,
гликопротеинов и т. д.

Следствием этого является увеличение числа лизосом, что морфологически выявляется в появлении так называемых *«пенистых»* клеток. Накопление нерасщепленных макромолекул может достигать значительных размеров, особенно в тех тканях и органах, для которых характерна повышенная скорость обновления

Некоторые ЛБН обусловлены генетическими нарушениями белков, участвующих в биогенезе лизосом, а также белков-активаторов, солюбилизирующих нерастворимые субстраты (гликолипиды), и белков, контролирующих везикулярный транспорт лизосомных ферментов или подлежащих гидролизу субстратов

ЛБН классифицируют по
типам накапливаемого
вещества –сфинголипидозы,
включающие цереброзидозы,
ганглиозидозы,
лейкодистрофии,
нейрональный цероидный
липофусциноз;
мукополисахаридозы;
муколипидозы и
гликопротеинозы

Клинические проявления заболеваний каждой из этих групп широко варьируют в зависимости от физиологической значимости патологического метаболического пути и типа пораженных тканей, в которых происходит наибольшее накопление нерасщепленных макромолекул

Клетки мононуклеарной фагоцитарной системы особенно богаты лизосомами, и таким образом часто вовлечены в патологический процесс при ЛБН.

Органами-мишенями являются естественные места разрушения соответствующих макромолекул

Так, при нарушении катаболизма миелина в процесс вовлекается белое вещество головного мозга; накопление нерасщепленных макромолекул в тканях ЦНС, как правило, обуславливает развитие нейродегенеративных процессов и умственной отсталости

при накоплении метастазов в паренхиматозных органах развивается гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения; накопление патологического материала в костной ткани способствует развитию множественного дизостоза; а при накоплении мукополисахаридов, присутствующих в большинстве тканей, наблюдается генерализованное повреждение

Неврологические нарушения часто сочетаются с признаками дизморфогенеза (грубые черты лица, макроглоссия), гепатоспленомегалией, скелетными нарушениями, развитием контрактур, пупочной грыжи, поражением органа зрения (помутнение роговицы или симптом «вишневой косточки»), патологией сердечно-сосудистой системы (аритмия или кардиомегалия)

Подозрение на ЛБН появляется обычно при прогрессирующей дисфункции нервной системы, висцеромегалии, нарушениях скелета или каких-то более специфических аномалиях. Дегенеративные процессы при ЛБН приводят к замедлению развития и утрате приобретенных ранее навыков у нормально развивающегося ребенка

При сборе анамнеза необходимо обращать особое внимание на неврологические симптомы, включая судороги, а также нарушения зрения и слуха, физический рост и более специфические показатели, такие как огрубение черт лица, помутнение роговицы, усиление ранних рефлюксов, растяжение живота, тугоподвижность суставов, грыжи.

Диагноз ЛГБН может быть
подтвержден при
биохимическом анализе
активности специфических
ферментов в сыворотке крови,
лейкоцитах или
культивируемых
фибробластах кожи в
сочетании с гиперэкскрецией с
мочой специфических
субстратов

Важным диагностическим критерием ЛБН является наличие «пенистых» клеток и аномалий лизосом, которые могут быть выявлены при гистологическом анализе биоптатов различных тканей больного

обращать внимание на сходный характер патологии у сибсов.

Целесообразно учитывать этническую принадлежность больного, так как некоторые болезни накопления липидов чаще встречаются в этнической группе евреев ашкенази, а маннозидозы и аспартилглюкозаминурия — у жителей Скандинавии. Юношеская форма сиалидоза распространена в

Исследование
периферического мазка крови
МОЖЕТ ВЫЯВИТЬ ВАКУОЛИЗАЦИЮ
клеток крови (гранулы,
характерные признаки
липидных отложений –
завитки, полосатые тельца или
аутофагосомы), которые могут
оказаться важным ключом к
правильному диагнозу

Моча может быть скринирована на повышенную экскрецию олигосахаров при олигосахаридозах и гликозаминогликанов при мукополисахаридозах.

В крови может быть повышен ферментативный маркер активации макрофагов – хитотриозидаза

Гликолипидозы характеризуются аномальным отложением в различных органах и тканях больного большого количества нерасщепленных продуктов жирового обмена вследствие нарушения распада гликолипидов. Причиной гликолипидозов является наследственная недостаточность лизосомных ферментов, участвующих в катаболизме липидов

Основную часть гликолипидов
составляют *сфинголипиды*,
наиболее
распространенными из
которых являются
сфингомиелины,
цереброзиды, ганглиозиды и
сульфатиды

сфингозина, который может
быть соединён с
фосфохолином или
фосфоэтаноламином.

Эти фосфолипиды
расположены на внешней
стороне липидного слоя
клеточной мембраны и
особенно обильно
представлены в миелиновой

Цереброзиды, или гликосфинголипиды также являются компонентами клеточных мембран. В их состав входит сфингозин, жирные кислоты и углеводы, которые могут быть представлены галактозой или, реже, глюкозой – галактоцереброзиды и глюкоцереброзиды

Ганглиозиды являются
составляющими
гликосфинголипидов,
расположенных на внешней
поверхности большинства
клеточных мембран.

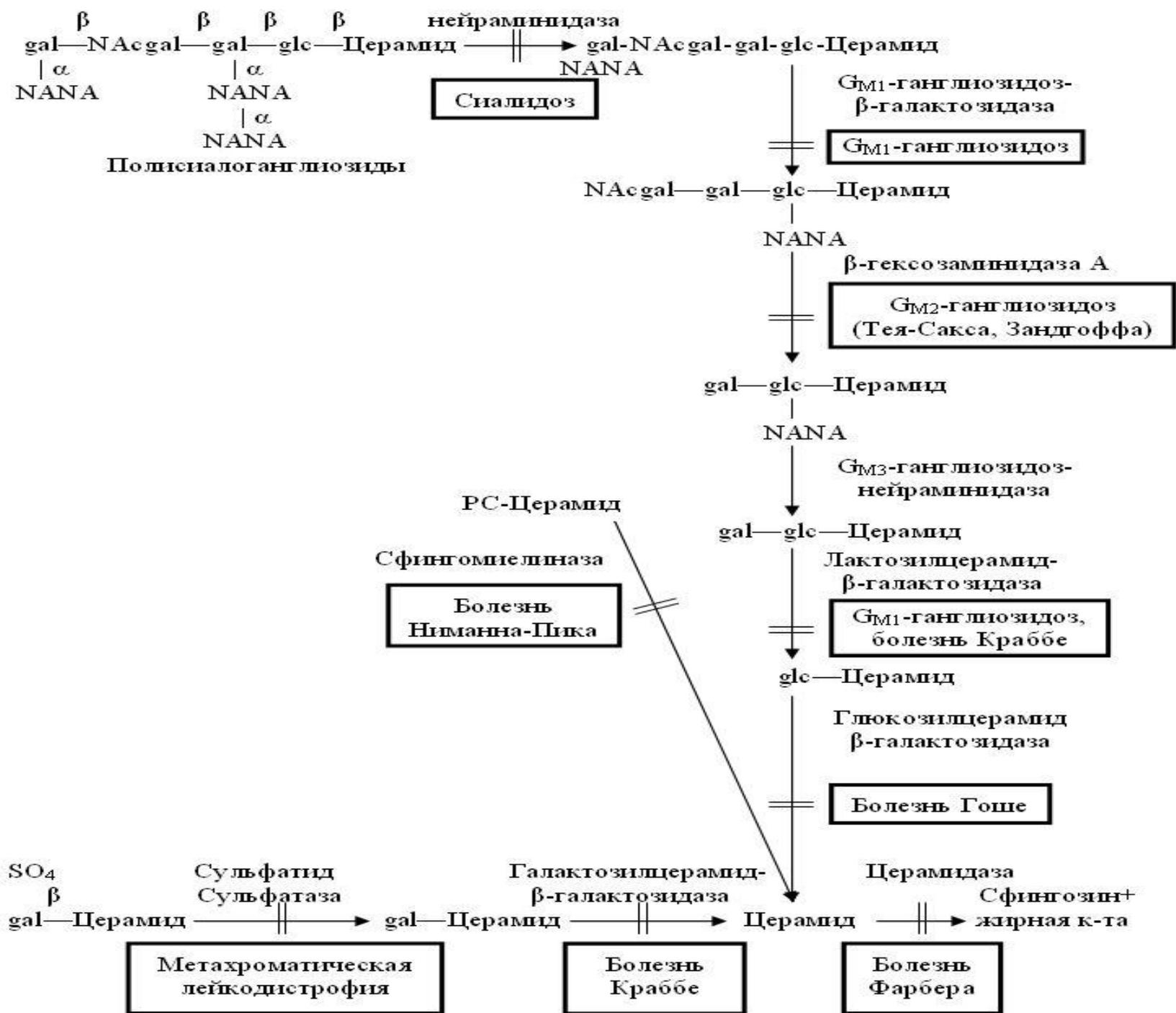
Они особенно обильны в ЦНС.

Сульфатиды участвуют в
построении миелиновой оболочки
нервных волокон

Лизосомные болезни,
обусловленные наследственной
недостаточностью
сфинголипидов называются
сфинголипидозами. Среди них
выделяют такие группы
заболеваний, как цереброзидозы,
ганглиозидозы, лейкодистрофии,
нейрональный цероидный
липофусциноз

К цереброзидам
относятся
глюкозилцерамидный
липидоз, или *болезнь Гоше*;
глобоид-клеточная
лейкодистрофия, или *болезнь
Кrabbe; болезнь Фабри*;
липогрануломатоз, или
болезнь Фарбера;
сфингомиелиновый липидоз,
или *болезнь Нимана-Пика*

Метаболизм сфинголипидов
в нервной ткани и
*наследственные
сфинголипидозы*



В Медико-генетическом научном центре РАМН на базе кооперации с медико-генетическими консультациями страны функционирует программа диагностики и профилактики ЛБН. По этой программе обследовано более 450 больных, и более чем в 100 случаях проведена пренатальная диагностика ЛБН

Среди сфинголипидозов наиболее известным является *глюкосфинголипидоз*, или *болезнь Гоше*.

Частота заболевания 1:100000;
встречаемость примерно в 3
раза выше в этнической группе
евреев-ашкенази

В зависимости от дебюта и ведущих клинических проявлений болезнь Гоше традиционно разделяют на три типа – I
ненейронопатический,
II острый нейронопатический и
III подострый нейронопатический

Хроническая взрослая форма
болезни Гоше I-го типа,
составляющая **80%** от всех форм
заболевания, характеризуется
гепатоспленомегалией, анемией,
тромбоцитопенией,
асептическими некрозами костей,
переломами. Неврологические
симптомы, как правило,
отсутствуют

Наряду с
гепатоспленомегалией,
доминирующими являются
остеопеническая и
остеолитическая дегенерация
скелета с периодически
повторяющимися костными
кризами, сопровождающимися
острыми болями и
приводящими к временному
обездвиживанию

Наиболее частая локализация кризов, развивающихся вследствие инфаркта костного мозга, — головки бедренной и плечевой костей, тел позвонков, седалищные кости. Гематологические симптомы часто осложняются нарушениями свертывания крови

В дальнейшем у больных развивается хроническая почечная и печеночная недостаточность, цирроз печени.

При микроскопическом исследовании костного мозга, паренхиматозных органов (селезенка, печень, лёгкие, почки) обнаруживаются клетки Гоше: крупные, лишенные вакуолей клетки с накопленным цереброзидом

Болезнь Гоше I-го типа
особенно часто встречается
среди евреев-ашкенази.
В США зарегистрировано
свыше 20 000 случаев болезни
Гоше, причем более двух
третей из них приходится на
евреев восточно-европейского
происхождения

Считается, что это наиболее частое моногенное заболевание среди представителей данной этнической группы.

Частота гетерозигот среди американских евреев достигает 1:13 и несколько ниже в Израиле – от 4% до 4.6%

Острая детская форма болезни Гоше II типа (**5%**) дебютирует в первом полугодии. Для неё типичны гепатоспленомегалия в сочетании с окуломоторными аномалиями и прогрессирующей задержкой психомоторного развития.

Первыми проявлениями заболевания могут быть нарушения глотания, поперхивания

Затем развиваются неврологические аномалии: тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, окулоmotorная апраксия, локальная мышечная дистония, судороги, потеря ранее приобретенных навыков, прогрессирующая спастичность, гиперрефлексия, дисфагия.

Смерть наступает в возрасте до года от дыхательных расстройств в результате аспирационных бронхопневмоний



Ведущими чертами III-го ювенильного типа болезни Гоше, встречающегося с частотой **15%**, являются гематологические аномалии с гиперспленизмом и ломкостью костей, причем селезенка может достигать гигантских размеров

Затем развиваются
экстрапирамидные нарушения в
виде атаксии, спастической
параплегии, судорог, изменяется
поведение больного и
развивается прогрессирующая
деменция.

Клетки Гоше обнаруживаются не
только в паренхиматозных
органах, но и в нейронах мозга

В отличие от типа I,
типы II и III не являются
преобладающими среди
евреев-ашкенази.

Самая большая группа
пациентов с хронической
церебральной формой
заболевания
зарегистрирована в Швеции

Все типы болезни Гоше обусловлены наследственной недостаточностью *глюкозилцереброзидазы* – фермента, участвующего в расщеплении глобозида, важного липидного компонента красных кровяных клеток

При всех типах болезни Гоше содержание иммунологических форм глюкоцереброзидазы в селезенке, примерно, одинаково, в то время как каталитическая активность фермента при взрослых нецеребральных формах составляет около 15%, а при неврологических формах типа II и III - только 2-3% от нормального уровня

Разработаны эффективные
биохимические тесты,
позволяющие диагностировать
гомо- и гетерозигот.

Эти тесты основаны на
разделении и количественной
оценке нейтральных
глюкофинголипидов методами
тонкослойной и газовой-
жидкостной хроматографии

В настоящее время
идентифицировано несколько
десятков мутаций в гене
глюкоцереброзидазы
GBA (1q21-q23)
у пациентов с различными
формами болезни Гоше

Наиболее частой мутацией у больных I-го типа является A-G замена в 9-ом экзоне гена, сопровождающаяся заменой аспарагина на серин в 370 положении белка - **N370S**.

Её частота среди больных евреев-ашкенази превышает 70%, а среди пациентов I-го типа нееврейского происхождения достигает 26%

Прямые скринирующие исследования показали, что популяционная частота N370S среди евреев-ашкенази составляет 4,7%, частота гетерозигот – 8.9% и частота рождений больных в семьях, где оба супруга принадлежат той же этнической группе, составляет 1:450

Реальная частота рождений
больных в исследуемой
популяции не превышает
1:600. Расхождения в этих
оценках могут объясняться
тем, что часть детей с
наиболее тяжелыми формами
могут погибать в период
внутриутробного развития

Второй мажорной мутацией среди пациентов еврейского происхождения является инсерция второго гуанина в 84 позиции гена *GBA* – **84GG**. Ее частота достигает 75%, а в сумме две мутации перекрывают **95%** всех мутантных аллелей больных евреев-ашкенази

Самой распространенной
мутацией при
неврологических формах
заболевания II и III типа
является T-C замена в экзоне
10 гена *GBA*, приводящая к
замещению лейцина на
пролин
в 444 положении
глюкоцереброзидазы - **L444P**

Оказалось, что эта мутация находится в гомозиготном состоянии у пациентов с ювенильными и взрослыми формами заболевания типа III в шведской популяции. Общая частота L444P замены у пациентов с болезнью Гоше нееврейского происхождения в Великобритании равна 35%

Создана трансгенная линия мышей с делецией экзонов 9 и 10 гена *Gba* и недостаточностью глюкоцереброзидазы. Мутантные животные имеют фенотип, сходный с болезнью Гоше 1 типа.

У них развивается спленомегалия, микроцитическая анемия, в костном мозге, селезенке и почках присутствуют крупные клетки с накоплениями цереброзида, сходные с клетками Гоше

При трансплантации
мутантным животным костного
мозга от совместимых
нормальных мышей-доноров,
также как при ретровирусном
переносе нормального гена
Gba, достигается коррекция
фенотипических проявлений
болезни Гоше

5-6 месяцев лечения с использованием каждой из этих процедур приводят к увеличению активности глюкоцереброзидазы и снижению числа клеток Гоше.

Эти результаты указывают на перспективность как трансплантации костного мозга, так и генотерапии для лечения болезни Гоше

Значительный терапевтический эффект при лечении пациентов с ювенильными и взрослыми формами заболевания достигается при систематических внутривенных инфузиях плацентарной глюкоцереброзидазы или ее модифицированного гомолога – алглюцеразы. При этом лучший результат получается при введении экзогенного фермента в лизосомы макрофагов

Интересно отметить, что присутствие в гене *GBA* гетерозиготных мутаций L444P, N370S и некоторых других в 5-6 раз увеличивает риск развития болезни Паркинсона. Подобные мутации обнаруживаются у 4-5% больных, причем, часто, с ранними формами паркинсонизма

Ганглиозидозы — это тяжелые наследственные болезни обмена мембранных липидов, обусловленные избыточным накоплением GM1, GM2 и GA2 ганглиозидов, в первую очередь, в нервной, а также во многих других системах организма

Три клинические формы
GM1-ганглиозиды
обусловлены наследственной
недостаточностью
лизосомной *β -галактозидазы*

Недостаточность этого фермента
приводит к накоплению в
нейронах и внутренних органах
ганглиозида GM1 и его слабо
растворимых сиалопродуктов,
а также к нарушению деградации
кератансульфата – компонента
гликозаминогликанов
внеклеточного матрикса
хрящевой ткани

Накопление GM1-ганглиозидов в клеточных мембранах нейронов ведет к нарушению их роста, морфологии и синаптической дисфункции. Выделяют три клинические формы заболевания – острую младенческую, юношескую и взрослую

При инфантильных формах
тяжелая церебральная
дегенерация, приводящая к
смерти в первые два года
жизни, сопровождается
лицевым дизморфизмом по
типу «гаргоилизма» и
скелетными деформациями по
типу множественного
дизостоза

При ювенильных формах первые клинические проявления заболевания в виде задержки психомоторного развития наблюдаются после года жизни.

Затем развивается миоклоническая эпилепсия, атрофия зрительного нерва, дещеребрационная ригидность и смерть в возрасте около 3 лет

Хроническая или взрослая форма может дебютировать в возрасте от 3 до 30 лет, в виде прогрессирующей атаксии и дизартрии.

В дальнейшем присоединяется пирамидная симптоматика в виде спинальной амиотрофии, спиноцеребеллярной атаксии или детского церебрального паралича

Три формы болезней накопления *GM2-ганглиозида* связаны с дисфункцией гексозаминидазной активности – *болезнь Тея-Сакса, Зандхоффа* и *ювенильный GM2-ганглиозидоз АВ типа*.

Два фермента непосредственно участвуют в реализации этой активности – *гексозаминидаза А и*

В

Каждый из компонентов
гексозаминидазы является
гетеро- или гомополимером,
состоящим из одной или двух
полипептидных субъединиц –
альфа и бета, кодируемых
двумя разными генами - *HEXA* и
HEXB

GM-2-ганглиозидоз I-го типа
или *болезнь Тея-Сакса* –
прогрессирующее
нейродегенеративное
заболевание, в большинстве
случаев заканчивающееся
летальным исходом в
возрасте от 2 до 3 лет.

Как правило, в конце первого полугодия жизни больной ребенок утрачивает приобретенные ранее навыки, интерес к окружающему, контакт с близкими, не может фиксировать взгляд, следить за предметами. На глазном дне довольно рано обнаруживается симптом «вишневой косточки» с последующим развитием атрофии зрительных нервов и слепоты

Параллельно развиваются парезы и параличи, грубо нарушается психическое развитие. Отмечаются повышенная реакция на звуковые раздражители, судороги, преимущественно тонического характера. В тканях мозга и внутренних органах отмечается накопление Gm2-ганглиозидов

Наибольшая частота болезни
Тейя-Сакса – 1 на 3000
рождений, наблюдается среди
евреев восточно-европейского
происхождения.

В других этнических группах и
популяциях
распространенность
заболевания обычно не
превышает 1:300000

GM-2-ганглиозидоз II-го типа или
болезнь Зандхоффа протекает
сходно с амавротической идиотией
Тей-Сакса.

В клинической картине доминирует
регресс моторных навыков и
психических функций. У больных
отмечается вторичная микроцефалия,
мышечная гипотония, больные
погибают, как правило, в возрасте до 3
лет

При *болезни Тея-Сакса* отсутствует или резко снижен компонент А гексозаминидазы, и это снижение обусловлено мутациями в гене *HEXA*.

Болезнь Зандхоффа связана с мутациями в гене *HEXB*, и в ЭТИХ случаях, как правило, отсутствует или снижена активность обоих компонентов фермента – А и В, так называемый, нулевой вариант ганглиозидоза GM2

При варианте АВ - *ювенильном ганглиозидозе GM2*, все компоненты гексозаминидазы присутствуют, но отсутствует или дефектен *активирующий фактор* вследствие мутаций в соответствующем гене – *GM2A*

Клинически вариант АВ GM2-ганглиозидоза не отличается от болезни Тея-Сакса. Болезнь дебютирует в первые месяцы жизни, довольно рано отмечается симптом «вишневой косточки» с последующей дегенерацией макулы и прогрессирующими психо-моторными расстройствами.

На заключительных стадиях болезни развиваются макроцефалия и

гидроцефалия с расширением желудочков

Идентификация мутаций,
превалирующих в
определенных этнических
группах, позволяет проводить
профилактику заболевания на
базе тотального скрининга
гетерозигот по этим мутациям,
формирования групп риска и
пренатальной диагностики

Подобные скринирующие программы, проводимые на протяжении более двух десятилетий среди населения Израиля и еврейской диаспоры США в отношении GM2-ганглиозидоза, уже позволили резко снизить частоту этого тяжелейшего наследственного заболевания

Так, среди евреев ашкенази
обследовано более 400000 человек
и выявлено более 15000
гетерозигот и более 300
супружеских пар с риском болезни
Тея—Сакса.

Ретроспективная пренатальная
диагностика проведена примерно
у 700 беременных, а проспективная
– почти в 400 случаях

Мукополисахаридозы это обширная группа наследственных болезней, обусловленных мутациями в генах лизосомных ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов (ГАГ) или мукополисахаридов.

Вследствие недостаточности этих ферментов во многих органах и системах больных происходит накопление избыточного количества
ГАГ

ГАГ – углеводные структуры,
ковалентно связанные с

протеогликанами – основными после
коллагенов белками соединительной
ткани, на долю которых приходится
до 30% ее сухой массы.

Протеогликаны - это обширное
семейство, насчитывающее более 35
различных белков, обладающих
выраженной тканеспецифичностью

Во внеклеточном пространстве
распределены наиболее
многочисленные
хондроитинсульфат- и
дерматансульфат-протеогликаны.
В отличие от этого, гепарансульфат-
протеогликаны являются
трансмембранными белками и
выполняют функции рецепторов для
белков внеклеточного матрикса,
ростовых факторов и ангиогенных

Молекулярно-генетическая характеристика

мукополисахаридозов 1

- тип I, синдромы Гурлера, Шейе, Гурлера-Шейе
- тип II, синдром Хантера
- тип IIIA, синдром Санфилиппо А
- тип IIIB, синдром Санфилиппо В
- тип IIIC, синдром Санфилиппо С
- альфа-L-идуронидаза; *IDUA*
- идуронат-2-сульфатаза; *IDS*
- сульфамидаза; *SGSH*
- альфа-N-ацетил-глюкозаминидаза; *NAGLU*
- альфа-глюкозаминидаза-N-ацетилглюкозаминидо...

Молекулярно-генетическая характеристика

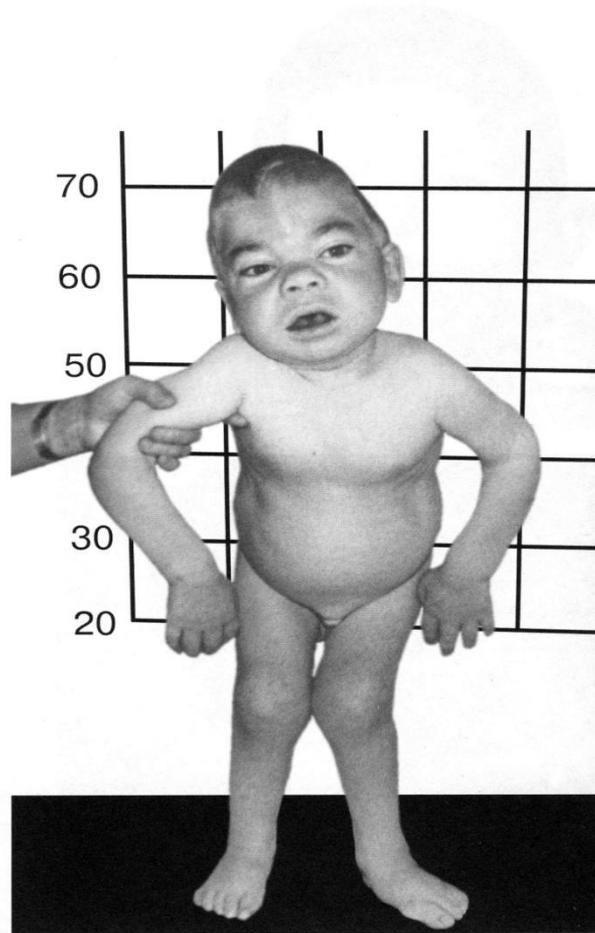
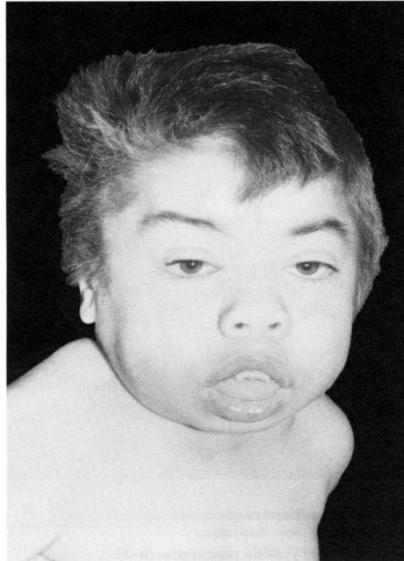
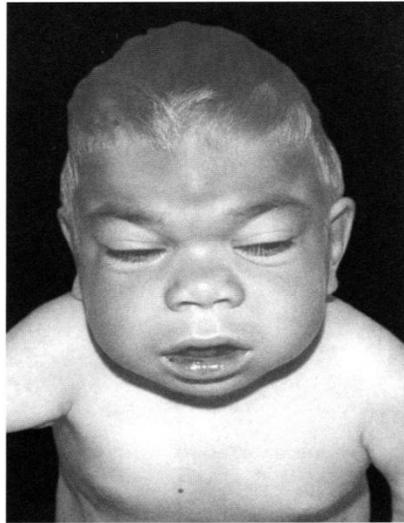
мукополисахаридозов 2

- тип IIID, синдром Санфилиппо D
- тип IVA, синдром Моркио А
- тип IVB, синдром Моркио В
- тип VI, синдром Марото-Лами
- тип VII, синдром Слая
- N-ацетил-глюкозамин-6-сульфатаза; *GNS*
- Галактозамин-6-сульфат-сульфатаза; *GALNS*
- β -галактозидаза 1; *GLB1*
- арилсульфатаза В; *ARSB*
- β -глюкуронидаза;

МПС I типа включает синдромы Гурлера, Шейе и Гурлера-Шейе. Синдром Гурлера является наиболее тяжелой формой МПС, дебютирующей уже в первые месяцы жизни больного

Типичными проявлениями
заболевания являются
«гаргоилизм», макроцефалия в
сочетании с гидроцефалией,
помутнение роговицы, задержка
умственного развития, хриплый
голос, макроглоссия, грыжи,
укорочение шеи, множественный
дизостоз, тугоподвижность
суставов и гепатоспленомегалия

Мукополисахаридоз I типа



Рост больных обычно не превышает 110 см. Большинство детей испытывают затруднения в речи из-за регресса развития, хронической тугоухости и увеличенного языка. Смерть может наступить в возрасте от 1 года до 12 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности

Клинические проявления синдрома Шейе настолько умеренны, что, порой, диагноз выставляется достаточно поздно, в большинстве случаев между 10 и 20 годами. Типичный фенотип формируется, обычно, после 5-летнего возраста. Прогноз для жизни благоприятный

Синдром I урлер-Шеие по тяжести течения занимает промежуточное положение. Основными клиническими проявлениями являются гаргоилизм, нанизм, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, пупочная грыжа, множественный скелетный дизостоз, гепатоспленомегалия и умеренная олигофрения



30/09/2006

Все три заболевания обусловлены мутациями в гене *IDUA* (4p16.3) альфа-L-идуронидазы, гидролизующей терминальные остатки альфа-L-идурононовой кислоты дерматан- и гепарансульфата

Спектры мутаций в гене альфа-L-идуронидазы у больных с разными формами МПС I типа существенно различаются. При синдроме Гурлера частыми являются нонсенс-мутации, тогда как при синдромах Шейе и Гурлер-Шейе чаще выявляются миссенс-мутации

Две нонсенс-мутации
(W402X и Q70X)
являются мажорными и
вместе составляют около
половины всех известных
мутантных аллелей гена *IDUA*

Миссенс-мутации, выявляемые у больных синдромом Шейе, совместимы с образованием небольшого количества функционально активного фермента. Поэтому даже в компаунде с тяжелыми мутациями они не приводят к полной потере активности альфа-L-идуронидазы

Первичным биохимическим
дефектом при более редкой X-
сцепленной форме
мукополисахаридоза, или
синдроме Хантора, являются
мутации в гене
идуронат-2-сульфатазы

МПС ПТИН







К НБО относятся также *пероксисомные* болезни – группа генетически гетерогенных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся неврологическими аномалиями в сочетании с врожденными пороками развития печени, почек и тяжелой умственной отсталостью

Частота пероксисомных болезней
в различных популяциях
составляет 1:25-50 тысяч
новорожденных. Отличительной
особенностью этих заболеваний
является то, что в клетках
больных наблюдается снижение
импорта одного или нескольких
пероксинов – матриксных белков
пероксисом

Ферменты пероксисом
обеспечивают β -окисление очень
длинноцепочечных жирных
(ОДЦЖК) и некоторых других
кислот, а также простагландинов.

Кроме того, в пероксисомах
происходят начальные этапы
синтеза плазмалогенов,
составляющих от 5% до 20%
фосфолипидов клеточных
мембран

Одной из главнейших функций пероксисом является защита клетки с помощью *каталаз* от атомарного кислорода.

В биогенезе периксисом участвуют не менее 13 белков

Наиболее частыми
пероксисомными болезнями
являются гепато-церебро-
ренальный *синдром*

*Цельвегера, ризомелическая
точечная хондродистрофия,
синдром Рефсума* и
неонатальная аутосомная
адренолейкодистрофия

Для больных синдромом
Цельвегера уже при рождении
характерны резкая мышечная
гипотония, доходящая до атонии,
лицевые дизморфии (высокий
лоб, гипертелоризм, гипоплазия
надбровных дуг, широкая
переносица, микрогнатия и др.),
поликистоз почек

У всех больных наблюдаются
полиморфные пороки развития
головного мозга.

Возможны врожденная катаракта
и глаукома, а также пороки сердца
и наружных половых органов.

В первые месяцы жизни
наблюдается длительная желтуха
и симптомы недостаточности
надпочечников

У всех детей отмечается
грубая задержка раннего
психомоторного развития.
Важным диагностическим
признаком при лабораторном
обследовании является
повышение концентрации
ОДЦЖК в плазме крови.
Большинство больных
погибают в течение первого
года жизни

При патоморфологическом
обследовании отмечается
резкое снижение или полное
отсутствие пероксисом в
печени и значительное
снижение активности
пероксисомных ферментов

Причиной развития пероксисомных болезней чаще всего являются мутации в генах пероксинов.

При этом мутации в разных генах могут иметь сходные клинические проявления, и в то же время разные мутации в одном и том же гене могут приводить к развитию различных нозологических форм

Так, например, причиной
развития синдрома

Цельвегера могут быть
инактивирующие мутации в
любом из 8 генов пероксинов –
PEX1 (7q21.2), *PEX2* (8q21.11),
PEX3 (6q24.2), *PEX5* (12p13.31),
PEX6 (6p21.1), *PEX12* (7q12),
PEX14 (1p36.22) и *PEX26*
(22q11.21)

С другой стороны, мутации в гене *PEX1* более чем в половине случаев приводят к синдрому Цельвегера, в четверти случаев обнаруживаются у больных неонатальной адренолейкодистрофией, в 10% случаев – у больных синдромом Рефсума и в остальных случаях – у больных с вариантными клиническими проявлениями

Неонатальная аутосомная адренолейкодистрофия и синдром Рефсума также представляют собой группу генетически гетерогенных заболеваний. Причиной развития адренолейкодистрофии могут быть мутации в генах *PEX1*, *PEX5* (12p13.31), *PEX10* (1p36.32), *PEX13* (2p16.1) и *PEX26* (22q11.21)

У больных синдромом Рефсума найдены мутации в генах *REX1*, *REX2* (8q21.11) или *REX26*. При ризомелической точечной хондродистрофии 1 типа у больных обнаруживаются мутации в гене *REX7* (6q23.3)

Х-сцепленная форма
адренолейкодистрофии
обусловлена мутациями в гене
ABCD1 (Xq28)

АТФ-связывающего
транспортера, дефектная работа
которого сопровождается
нарушением пероксисомального
β-окисления и накоплением
ОДЦЖК во всех тканях организма

Наиболее полная сводка НБО
представлена в 4-х-томной
энциклопедии «The Metabolic
and Molecular Bases of Inherited
Diseases» (Scriver Ch.-R., Sly W. S.,
Childs B. et al), выдержавшей
уже девятое издание

***Благодарю
за внимание***