

Кафедра медицинской генетики и клинической
нейрофизиологии ИПО

Моногенные заболевания

**Лекция №2 для студентов 4 курса обучающихся по
специальности – лечебное дело**

д.м.н. Д.В. Дмитренко

Красноярск

План лекции

1. Актуальность
2. Дефиниция моногенных заболеваний
3. Этиология
4. Типы наследования
5. Признаки моногенных заболеваний
6. Диагностика
7. Профилактика, лечение
8. Выводы

5 групп наследственных заболеваний

- ▶ **Моногенные болезни**
- ▶ *Хромосомные болезни*
- ▶ *Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)*
- ▶ *Генетические болезни соматических клеток*
- ▶ *Болезни генетической несовместимости матери и плода*



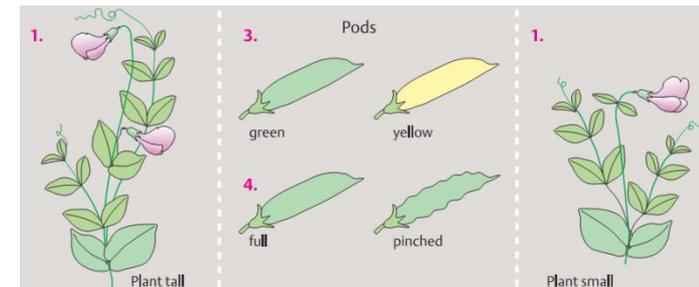
■ в 1866 г. монах августинского монастыря Георг Иоанн Мендель опубликовал свой труд, обосновывавший существование дискретных наследственных факторов

■ В 1900 г законы Менделя были переоткрыты

■ в 1902 г английский врач А. Гаррод, исследуя родословные семей, пришёл к выводу, что алкаптонурия, болезнь, связанная с нарушением обмена веществ, передаётся по наследству

■ В 1909 г Вильгельмом Иоганнсенем был предложен термин «ген»

■ В 1940 г Дж. Бидл и Эдвард Татум предложили теорию „один ген — один фермент“



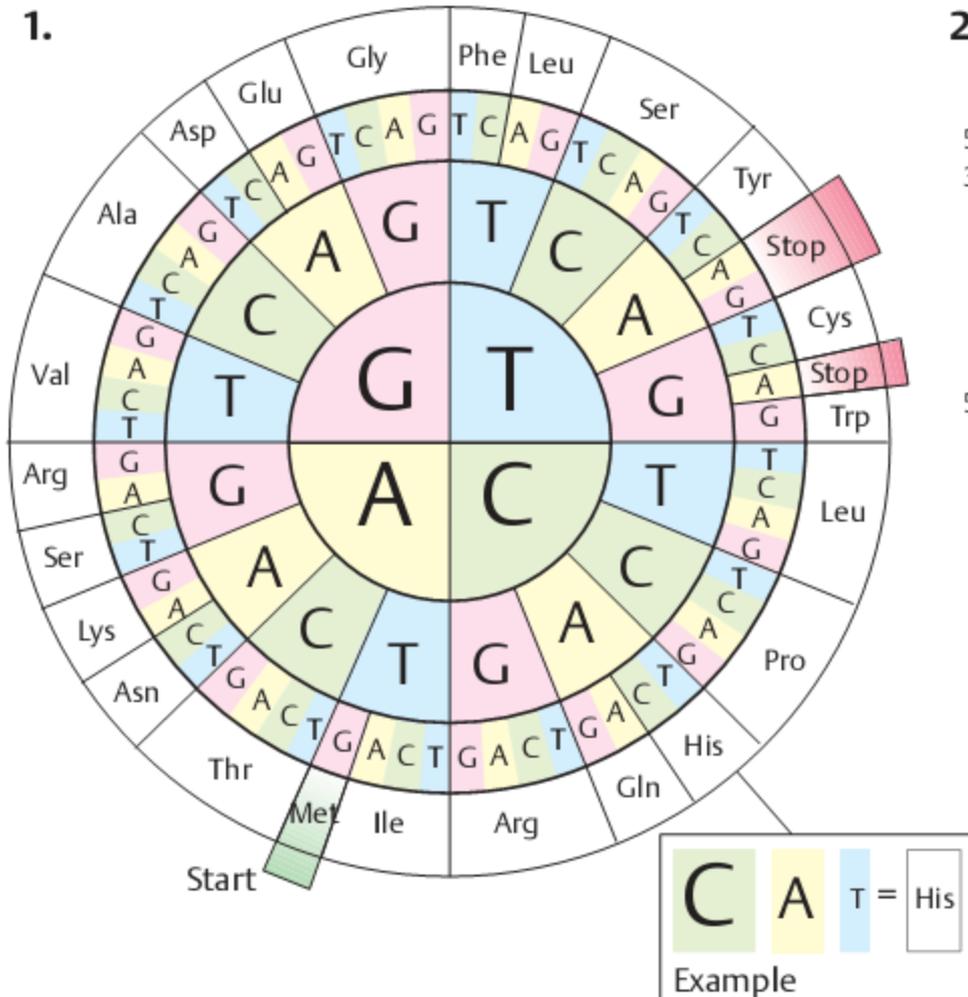
Моногенные заболевания

болезни, причиной которых являются мутации на уровне гена, выражающиеся в замене, вставке, выпадении нуклеотида или экспансии нуклеотидных повторов

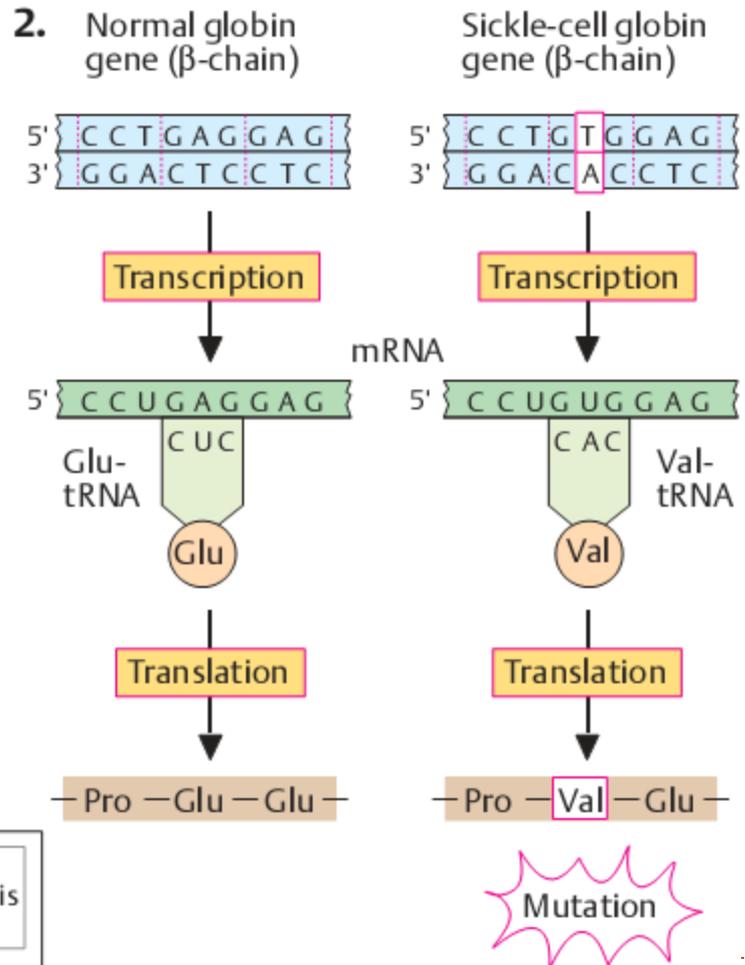
Этиология

▶ Генные мутации

1.



2.



Генные мутации

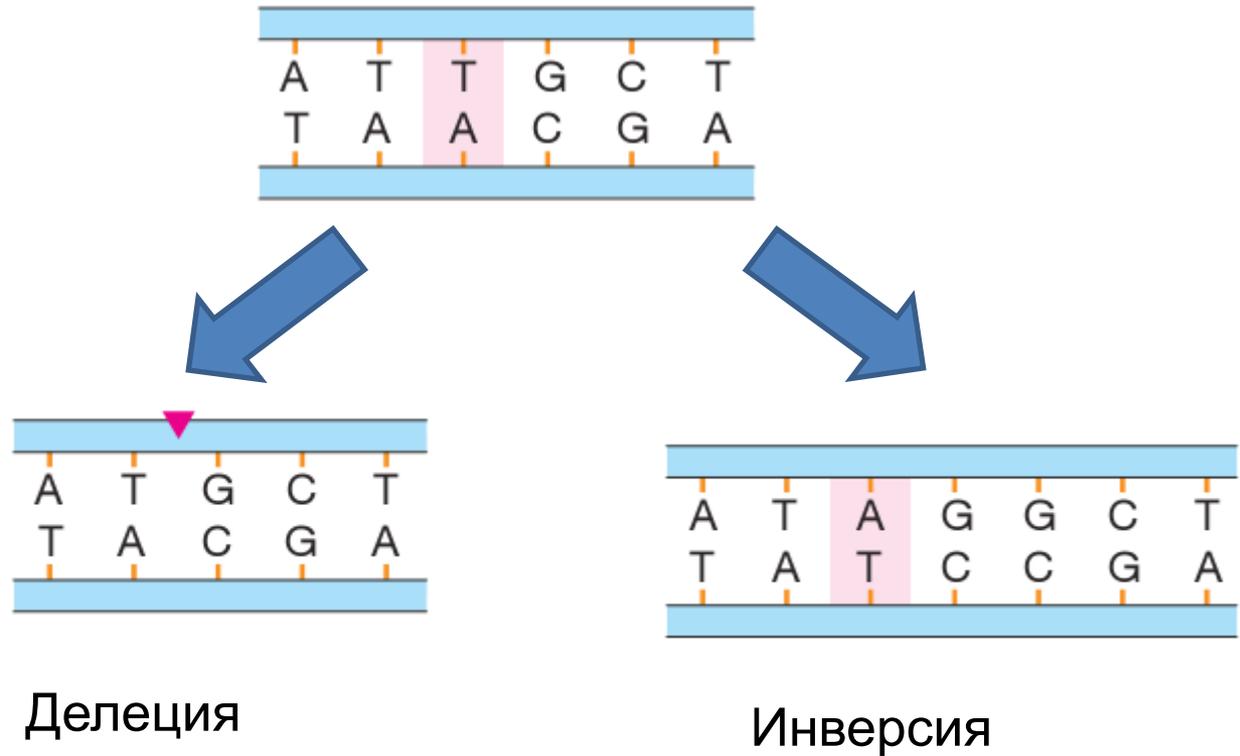


Изменения в ДНК, которые приводят к искажению генетической информации



Этиология

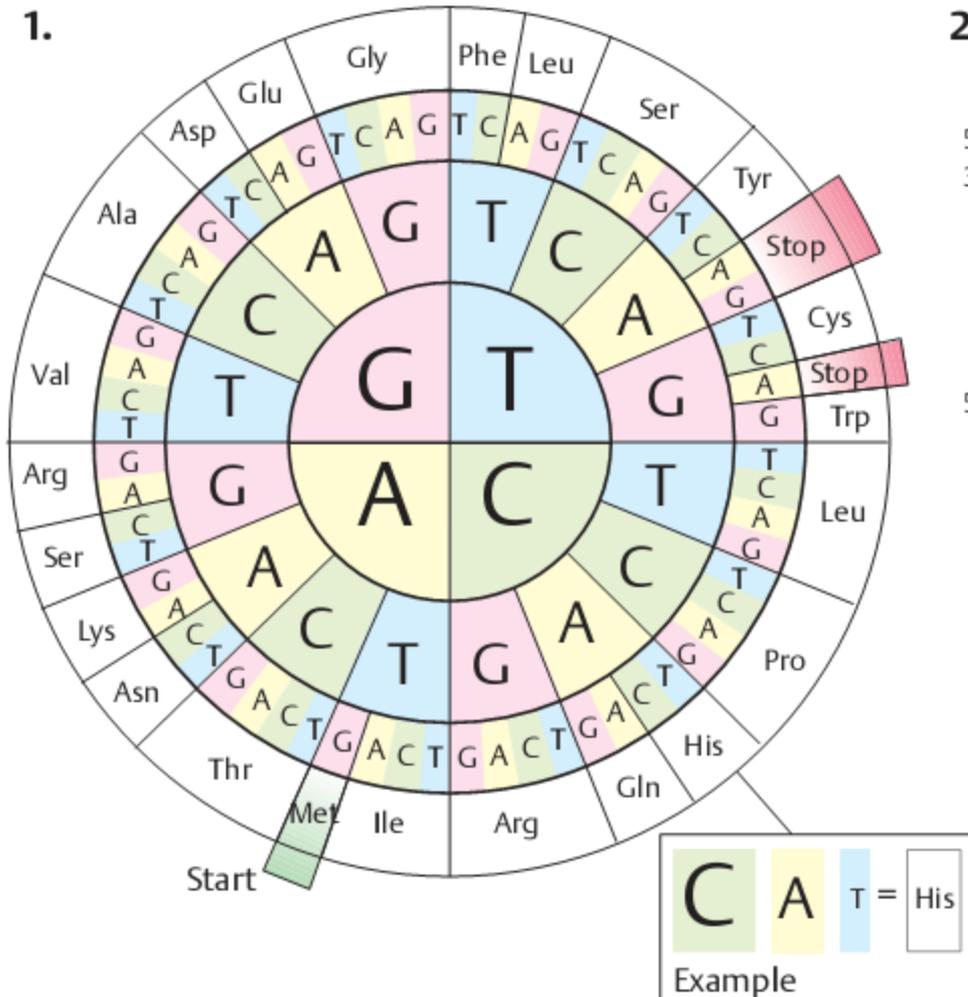
- ▶ Делеция
- ▶ Дупликация
- ▶ Инверсия
- ▶ Вставка



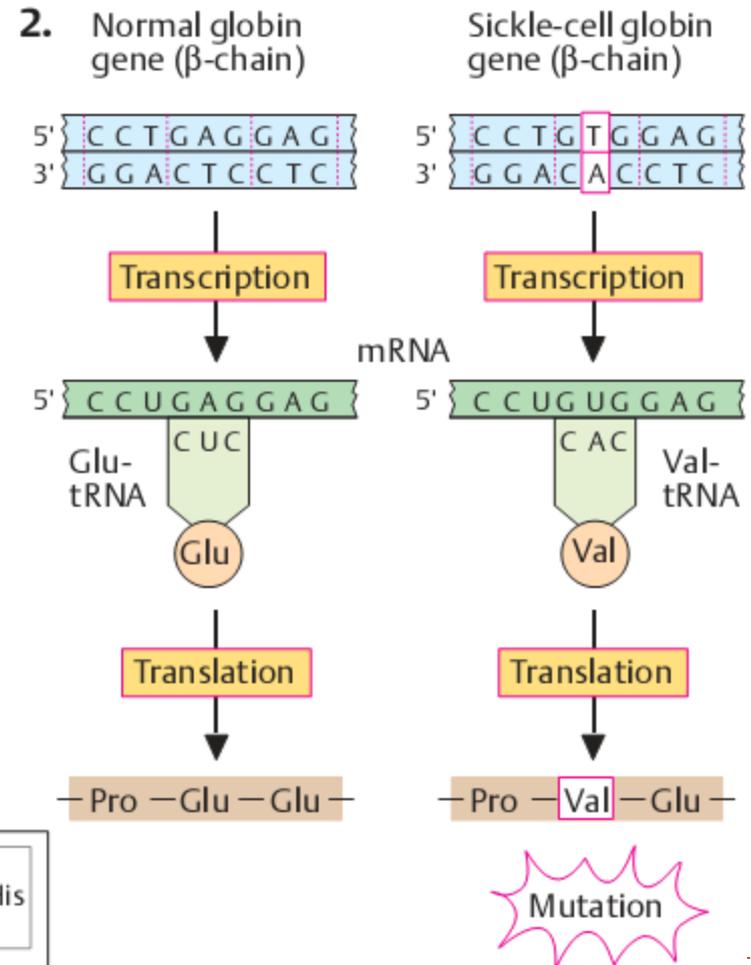
Этиология

▶ Генные мутации

1.



2.



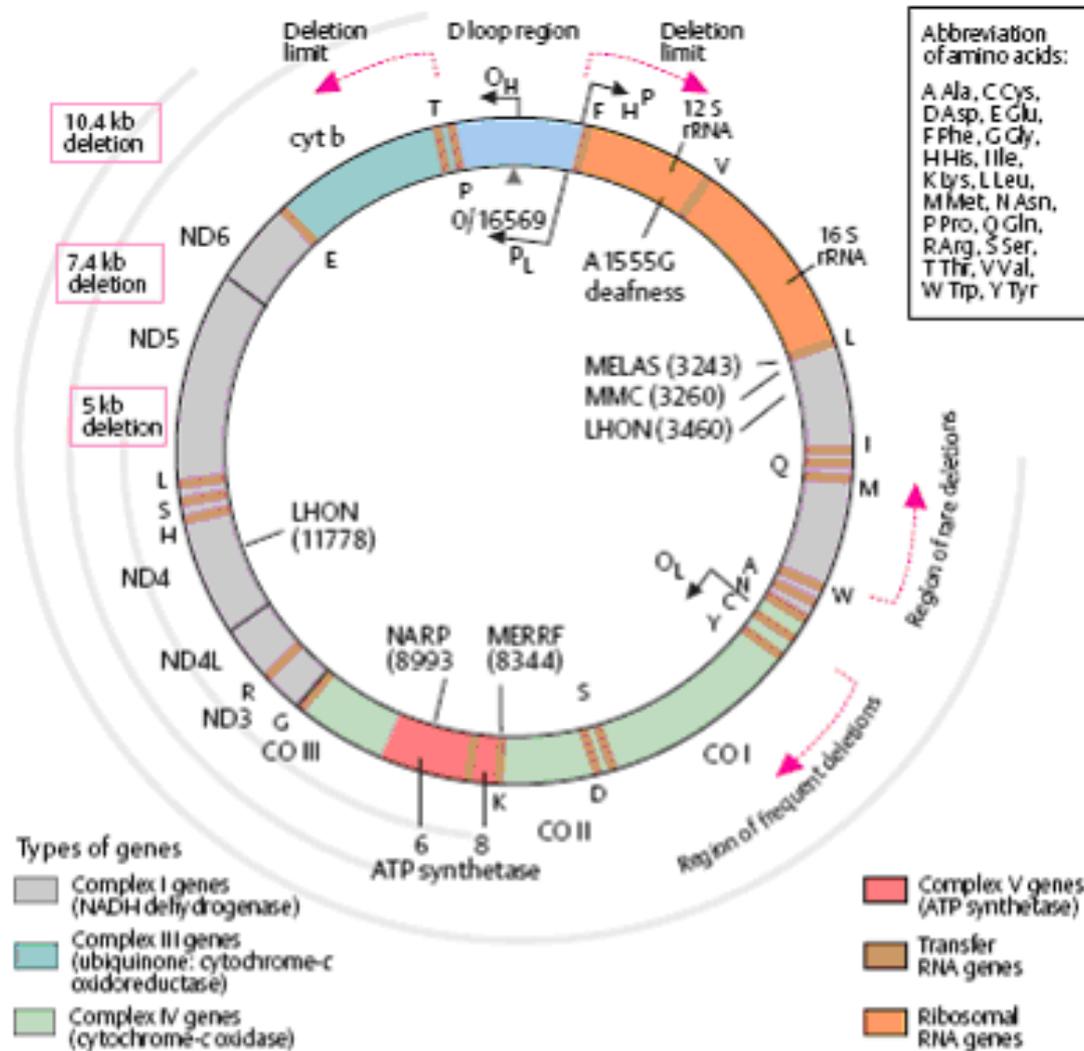
Миссенс-мутация



Нонсенс-мутация



Мутации в митохондриальной ДНК

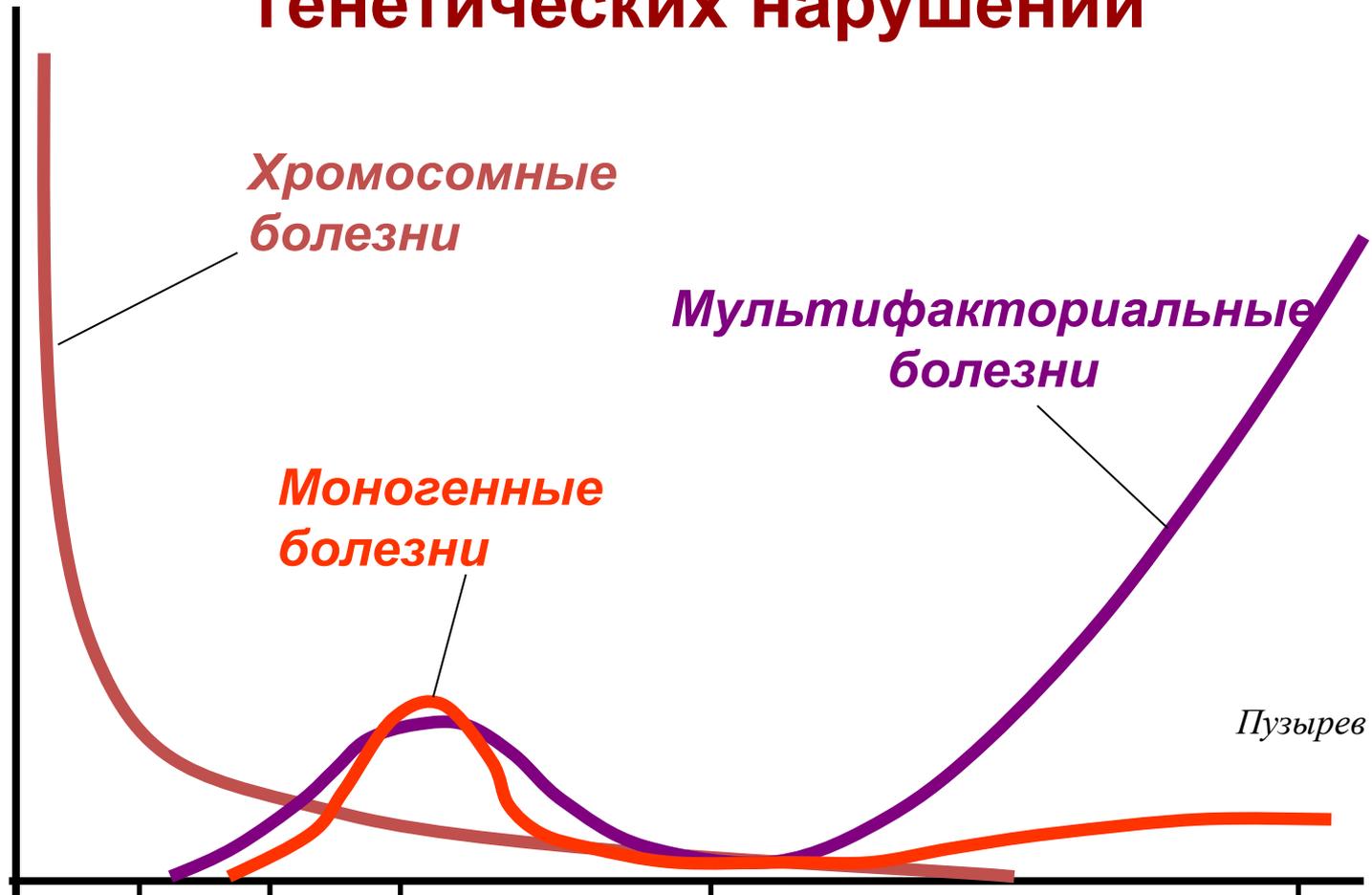


Моногенные заболевания

- ▶ Болезни, возникшие в результате структурных изменений в одном гене.
- ▶ Включают в себя:
 - ▶ «менделевские болезни» (наследуемые согласно законам Менделя, например, с аутосомной передачей или сцепленные с полом),
 - ▶ «неменделевские», которые наследуются не по законам Менделя (например, митохондриальные заболевания, передающиеся по материнской линии).



Возраст проявления различных типов генетических нарушений



Пузырев В.П., 2006

Новорожденные



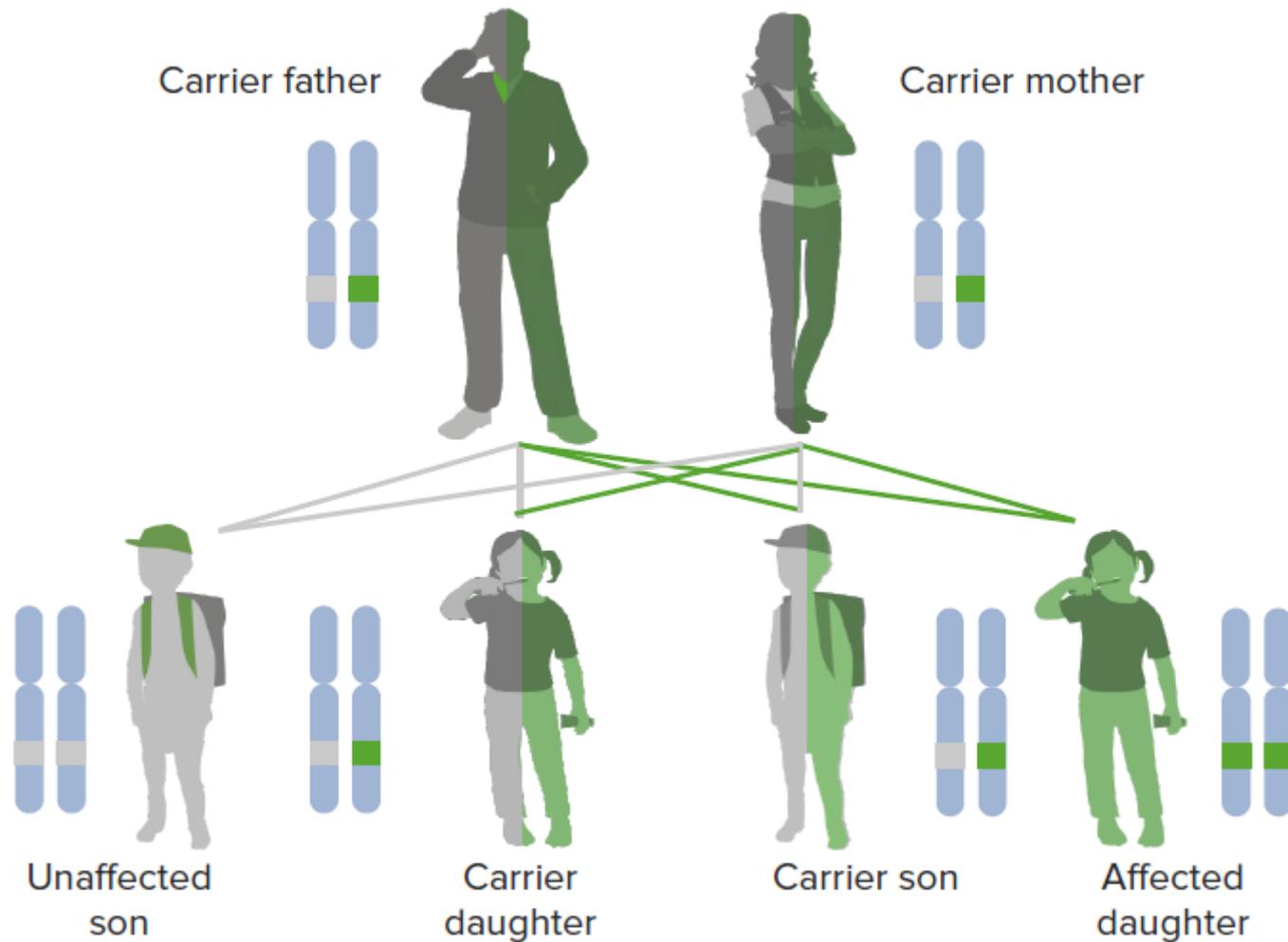
Подростки



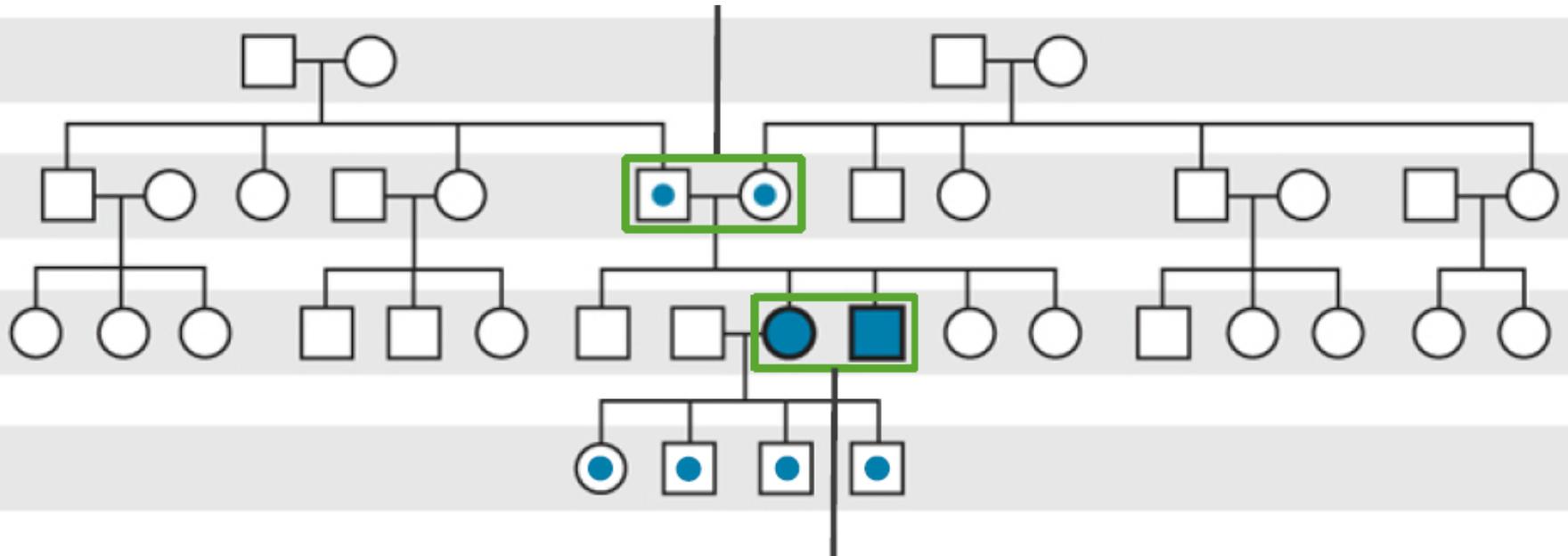
Взрослые



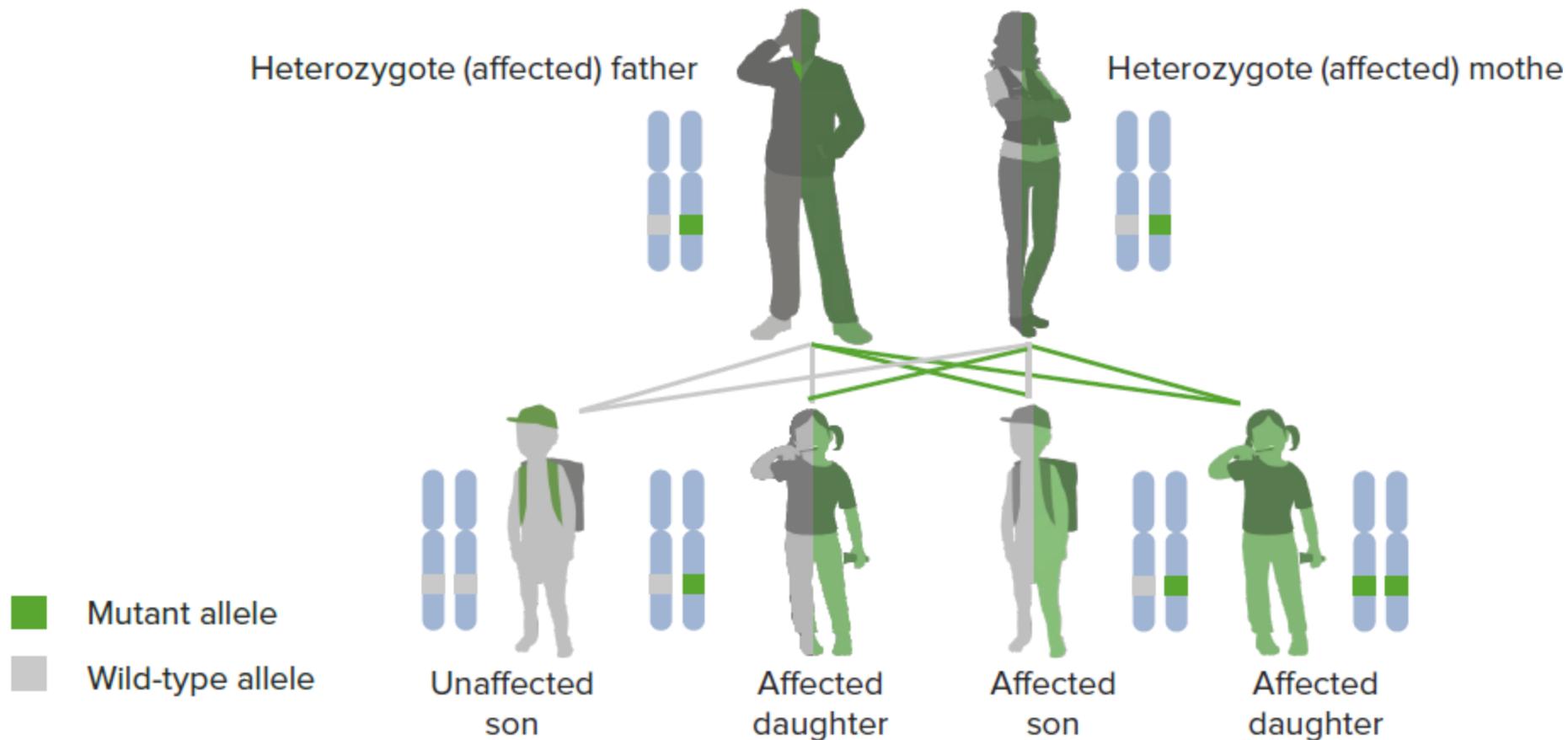
Аутосомно-рецессивный тип наследования



Аутосомно-рецессивный тип наследования



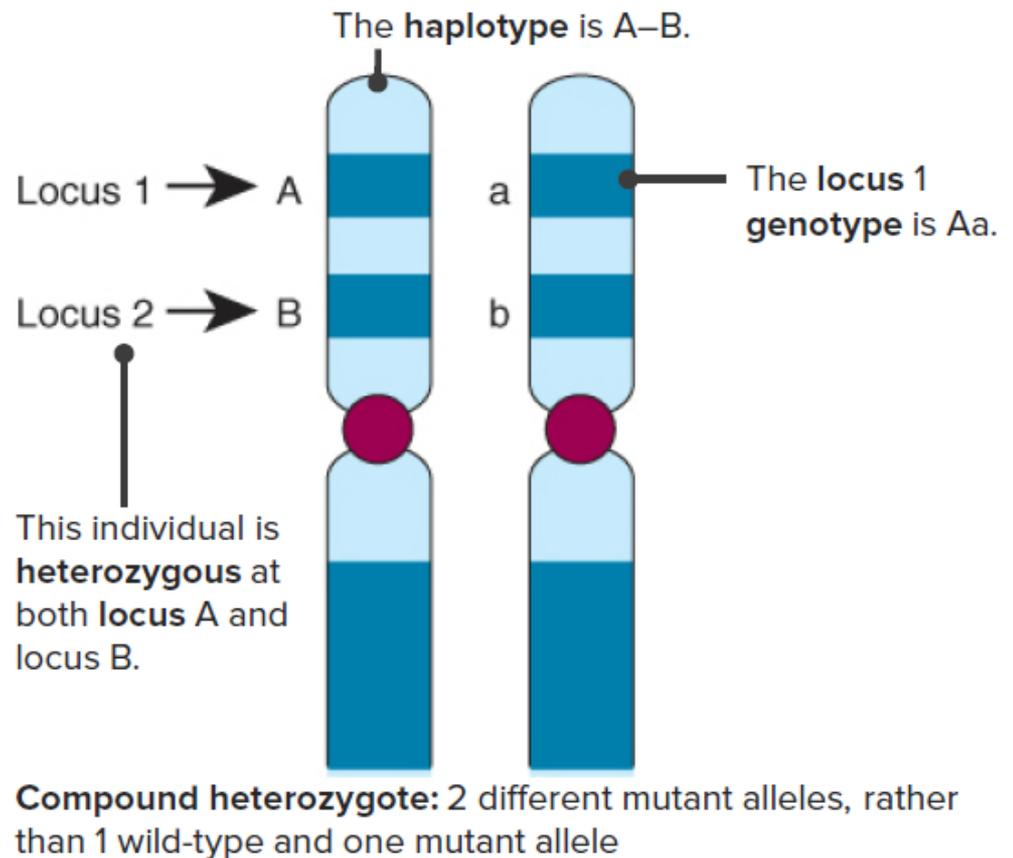
Аутомно-доминантный тип наследования



ПРИЗНАКИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Терминология

- Homologs
- Locus/loci
- Heterozygous/homozygous
- Compound heterozygote
- Genotype
- Haplotype
- Phenotype



Признак - это единица какой-либо дискретности организма, позволяющая отличать один организм от другого

Признак - это единица какой-либо дискретности организма, позволяющая отличать один организм от другого

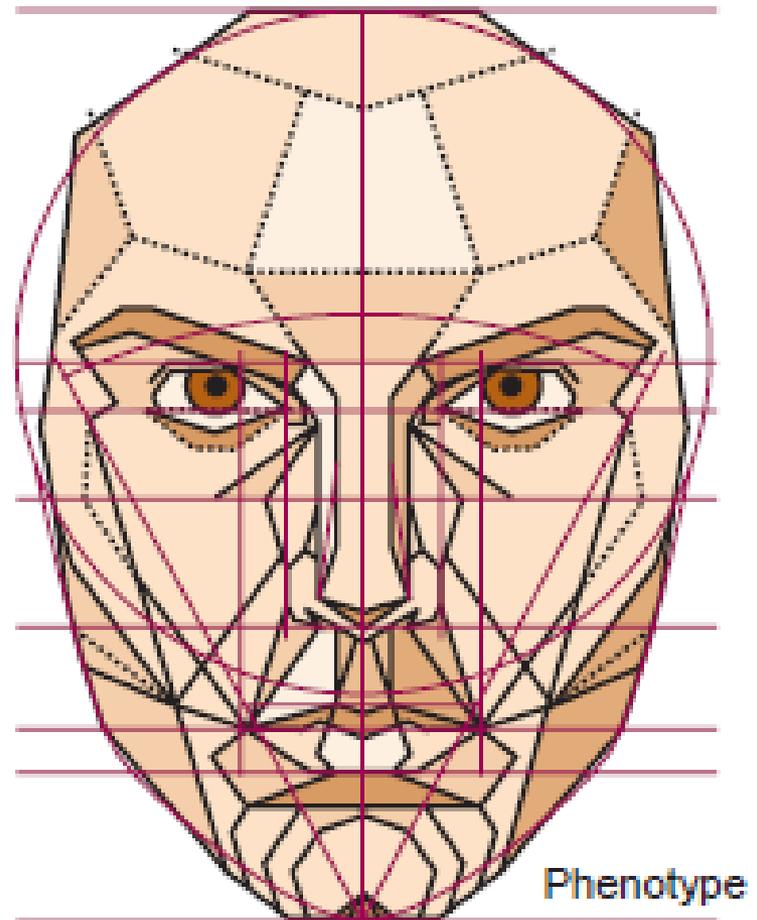
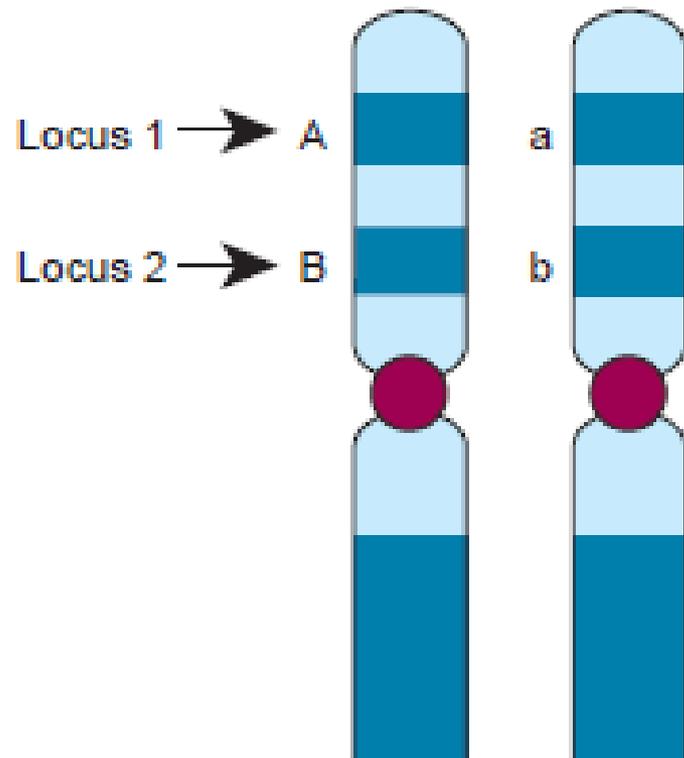
Формирование фенотипа или признака происходит благодаря реализации индивидуальной генетической программы, для которой характерно наличие следующих основных факторов:



Формирование фенотипа или признака происходит благодаря реализации индивидуальной генетической программы, для которой характерно наличие следующих основных факторов:

- ✓ гены (единицы наследственной информации или участки молекулы ДНК, кодирующие синтез макромолекул клетки или связанные с регуляторным белком) и их совокупность (генотип), складывающаяся из генов матери и отца;
- ✓ механизмы взаимодействия между аллельными и неаллельными генами матери и отца, между отдельными генами и генотипом в целом;
- ✓ модифицирующее влияние факторов внешней среды на действие генов в случае их пластичности (и непластичности) - способности изменять (не изменять) свое действие в ответ на действие фактора среды.

Концепция генотипа и фенотипа



Феногенетика

- раздел медицинской генетики, изучающий семиотику наследственных болезней.

Основоположники феногенетики – Хейгер и Бовели, сформулировавшие основные признаки, присущие всем наследственным заболеваниям (НБ).

Ежегодно описывается более 100 новых наследственно-обусловленных аномалий развития у человека.

В настоящее время многие болезни диагностируются только на основании углубленного анализа клинических признаков и типа течения НБ.



Наследственные признаки

- Таким образом, формирование нормального или патологического (клиническая картина заболевания) фенотипа или отдельного нормального или патологического (симптом заболевания) признака находится под генетическим контролем.
- Хорошо известно, что в ходе реализации генетической программы наследственный материал индивида подвергается различным преобразованиям, которые могут иметь как ненаследственную природу (модификационная изменчивость под действием факторов окружающей среды), так и наследственный характер (кроссинговер, комбинативная и мутационная изменчивость), что обуславливает полиморфизм признаков.

Причины полиморфизма наследственных признаков (1)

- *Генетическая гетерогенность* (разнообразие генетических причин), обусловленная:
 - ✓ взаимодействием аллельных отцовских и материнских генов (гены, расположенные в идентичных локусах гомологичных хромосом);
 - ✓ множественным аллелизмом (полиморфные генные локусы, в которых расположены измененные с различной степенью аллели);
 - ✓ множественными мутациями одного и того же гена (генокопирование).
- *Полилокусность признака или фенотипа*. Различные мутации в генах, расположенных в разных локусах как на одной, так и на разных хромосомах обуславливают один и тот же признак или фенотип.

Причины полиморфизма наследственных признаков (2)

- *Нарушение дифференцированной генной экспрессии* - последовательной передачи генетической информации от молекулы ДНК с помощью различных типов РНК к полипептидам. Нарушение экспрессии генов может возникнуть в результате мутации в любом звене этой цепи.
- *Геномный импринтинг* (геномная память). Формирование признака и фенотипа зависит от того чей наследственной материал (материнский или отцовский) передан индивиду.
- *Модифицирующее воздействие факторов внешней среды* на конкретный (главный) ген со стороны окружающих его генов (полигенный комплекс).

Причины полиморфизма наследственных признаков (3)

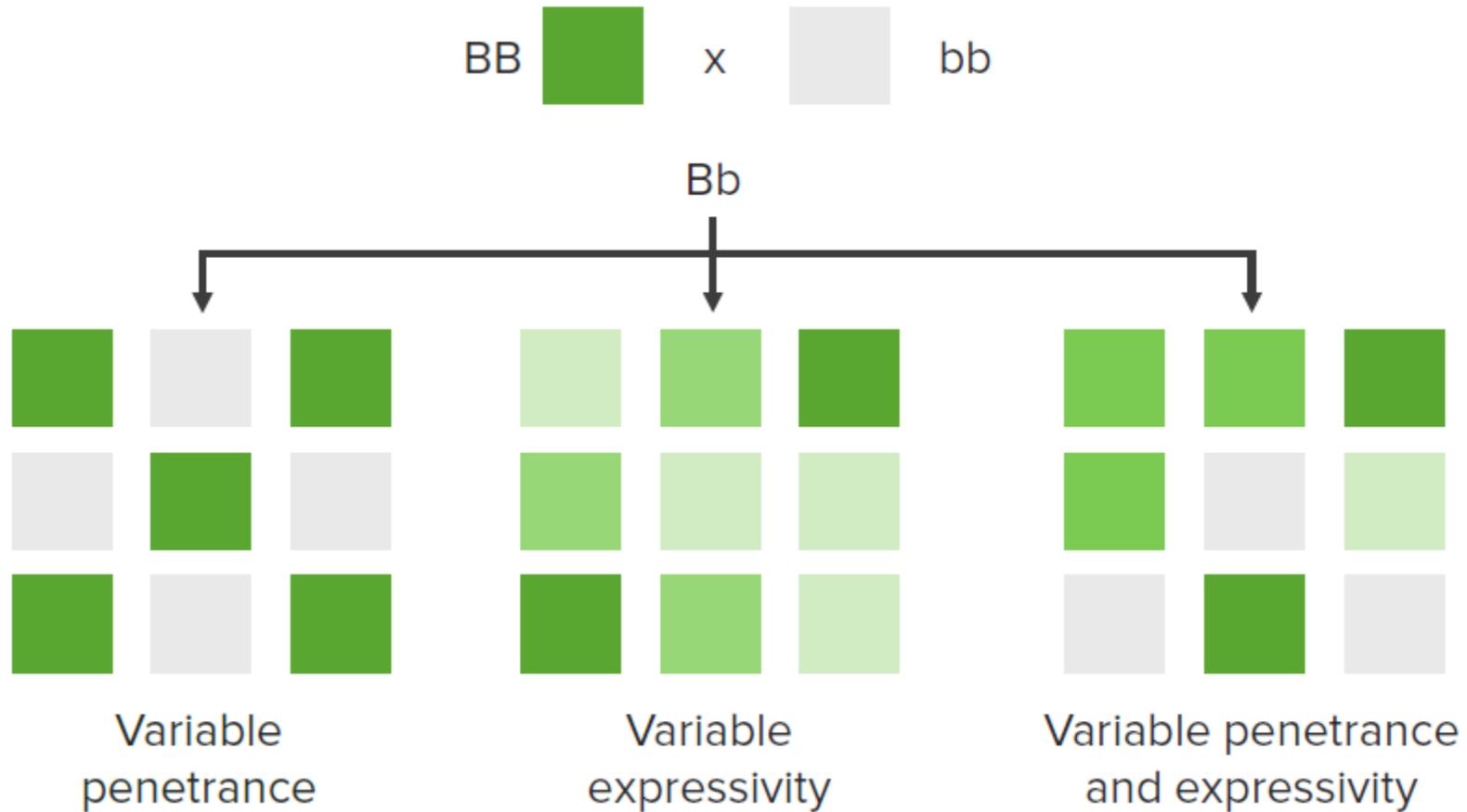
- *Индивидуальные (онтогенетические) особенности организма индивида* или уникальность каждого отдельного генотипа, обусловленная кроссинговером и другими механизмами комбинативной изменчивости.
- *Воздействие факторов внешней среды на пластичные гены или фенотипирование наследственного признака* под действием фактора внешней среды.

Клинический полиморфизм наследственных болезней

- различия в клинической картине болезни при одном и том же заболевании у разных лиц как в одной, так и в разных семьях.
- Клинический полиморфизм характерен для всей патологии человека. Он проявляется в ее чрезвычайном многообразии, изменчивости и пластичности болезней и симптомов, множестве переходных и стертых форм, отсутствии четких границ между отдельными заболеваниями и симптомами и выявляется на разных уровнях (популяционные, внутрисемейные и межсемейные различия).
- Таким образом, проблема клинического полиморфизма является центральной проблемой клинической медицины, с ней сталкивается всякий врач, анализирующий картину заболеваний как наследственной, так и не наследственной природы.



Пенетрантность и экспрессивность

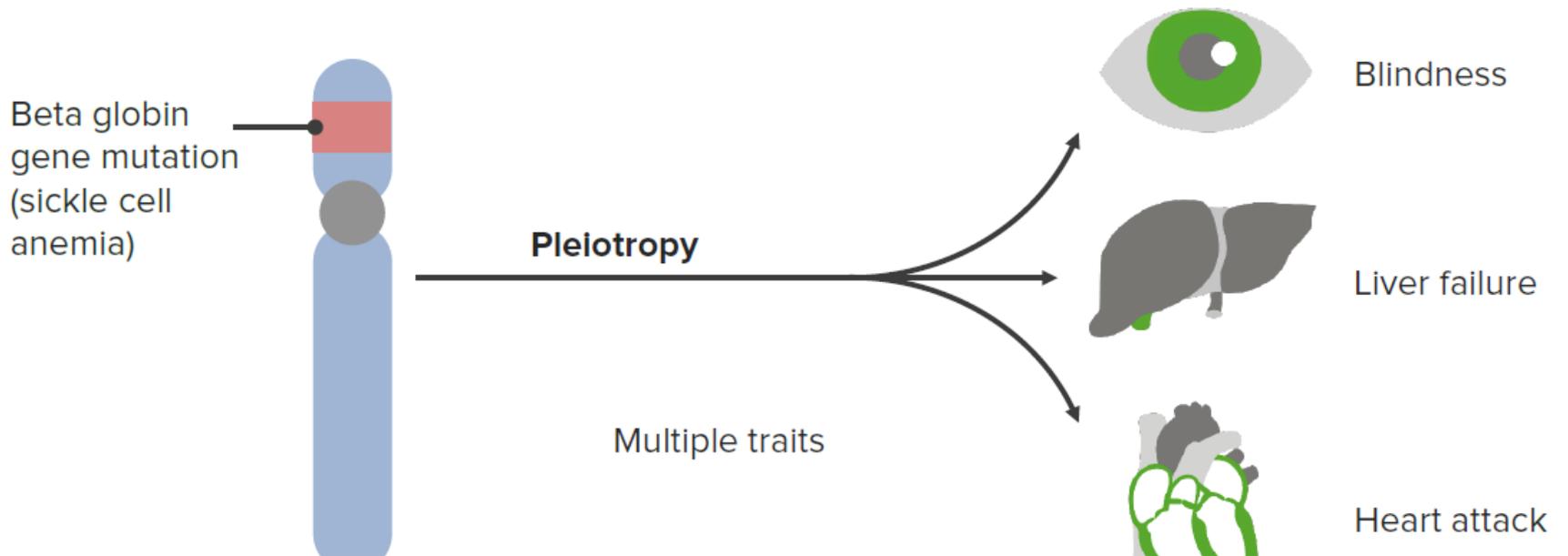


Полисистемность и полиорганность поражения

В основе признака лежит явление *плейотропии*, т.е. множественного фенотипического действия одного гена.

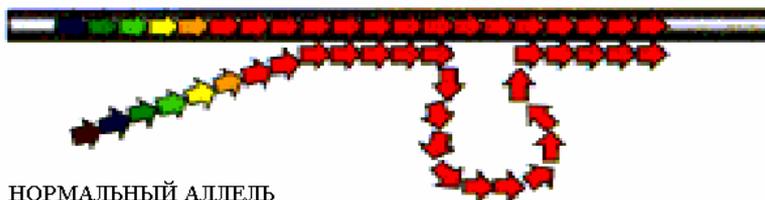
- ✓ *Первичная плейотропия* – состояние, когда при моногенных заболеваниях происходит автономное действие гена в различных органах, тканях и их зачатках. Мутация гена ведет к изменению матричной РНК, что вызывает поражение морфоблоков (по В.И. Иванову) или полей развития (по Дж. Опицу).
- ✓ *Вторичная плейотропия* – состояние, связанное с поражением органов и тканей («мишеней») продуктами мутантного гена, циркулирующими в организме больного.

Плейотропия

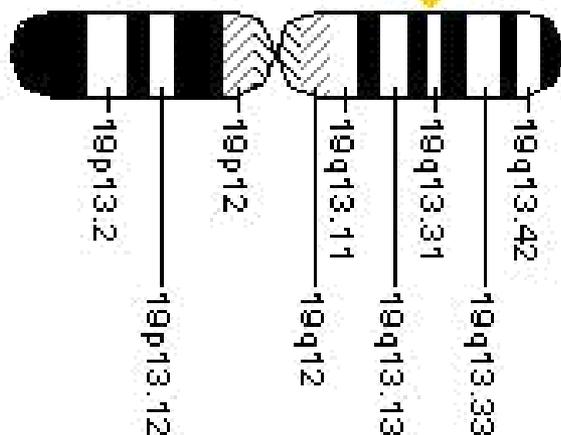
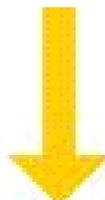


Первичная плеiotропия при дистрофической миотонии 1 типа

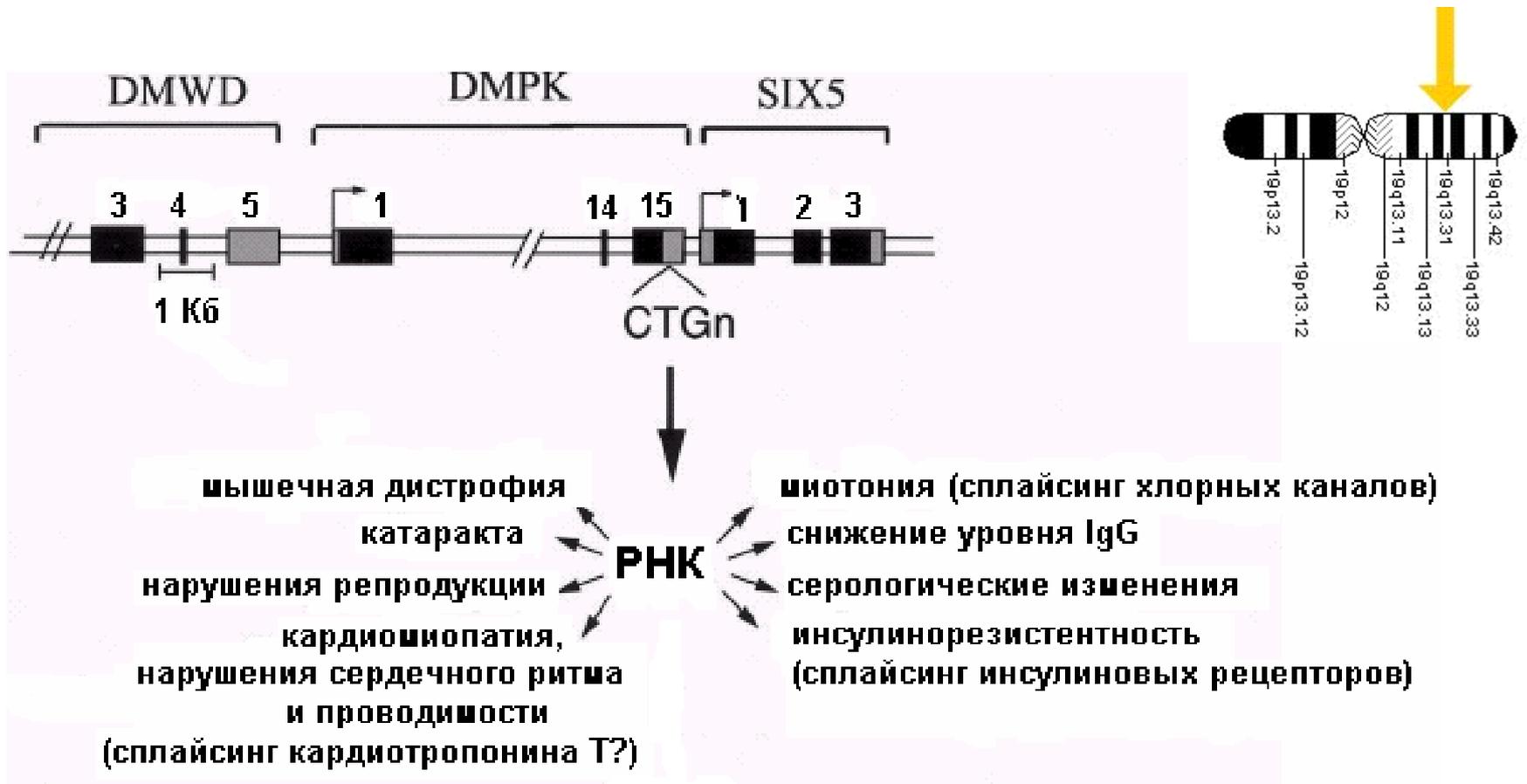
ПОВРЕЖДЕННЫЙ АЛЛЕЛЬ



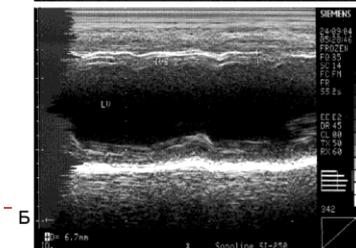
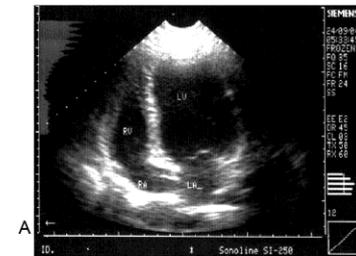
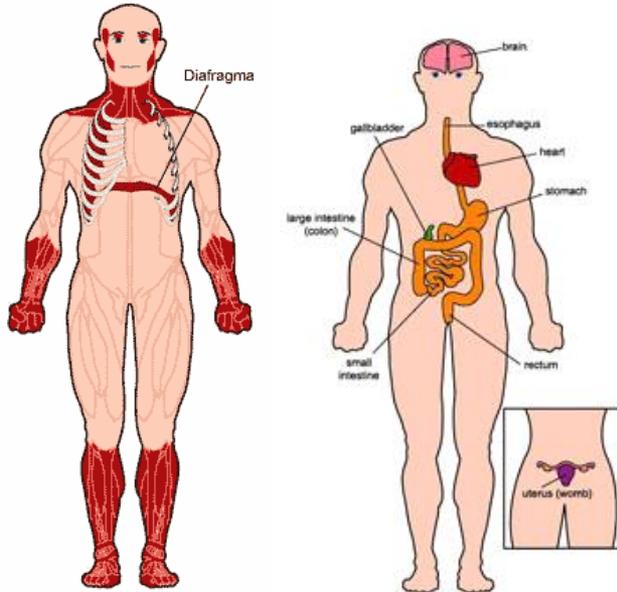
НОРМАЛЬНЫЙ АЛЛЕЛЬ



Первичная плеiotропия при дистрофической миотонии 1 типа



Первичная плеотропия при DM1



- Поражение дистальных отделов мышц верхних и нижних конечностей, мышц лица, дыхательной мускулатуры.
- Ранняя двухсторонняя заднекапсулярная миотоническая катаракта.
- Поражение сердца (нарушения сердечного ритма и проводимости, дилатационная кардиомиопатия, внезапная остановка сердца).
- Поражение эндокринной системы (сахарный диабет, нарушение репродуктивной функции и др.)
- Поражение гладкой мускулатуры ЖКТ (мегаколон, псевдообструкция кишечной проходимости и др.).
- Поражение ЦНС (когнитивные нарушения, гиперсомния, ночное апноэ («проклятие Ондина»).
- Раннее облысение,
- Прогрессирующий сколиоз.

Вторичная плеiotропия при муковисцидозе

- При муковисцидозе поражается ген, ответственный за синтез белка – переносчика хлора в клетках экзокринных желез.
- В результате у больного имеются клинические симптомы бронхиальной обструкции, отиты, синуситы, поражение поджелудочной железы, мужское бесплодие.

Сегрегация (расщепление) патологических наследственных признаков при синдроме Марфана

- Для классического варианта СМ характерна триада:
 - Поражение опорно-двигательного аппарата,
 - Поражение сердечно-сосудистой системы,
 - Подвывих хрусталика.

- Но у части родственников м.б. лишь умеренный сколиоз, у других – ПМК, тогда как у больного пробанда м.б. полный симптомокомплекс, причем ярко выраженный.

Накопление определенных наследственных болезней у членов одной семьи

При анализе этого признака ведущая роль отводится клинико-генеалогическому методу, т.к. хорошо собранный семейный анамнез, грамотный анализ родословной помогает врачу в диагностике НБ.

При этом надо учитывать:

- *агрегацию* (накопление) патологического наследственного признака в семье,
- *сегрегацию* (расщепление) этого признака у членов родословной.



Накопление определенных наследственных болезней у членов одной семьи

При анализе этого признака ведущая роль отводится клинико-генеалогическому методу, т.к. хорошо собранный семейный анамнез, грамотный анализ родословной помогает врачу в диагностике НБ.

При этом надо учитывать:

- *агрегацию* (накопление) патологического наследственного признака в семье,
- *сегрегацию* (расщепление) этого признака у членов родословной.

Пенетрантность – это частота проявляемости мутантного гена в признаке, т.е. % особей в популяции, несущей патологический ген, и имеющих его клиническое проявление.

Пенетрантность влияет на частоту и своевременность выявления наследственного заболевания.

Экспрессивность – это степень фенотипического проявления гена в признаке.

Экспрессивность определяет тяжесть заболевания.

Накопление определенных наследственных болезней у членов одной семьи



- ▶ Например, дистрофическая миотония 1 типа - заболевание с АД типом наследования с *высокой пенетрантностью* (100%— у мужчин и 64%— у женщин)

Наличие малых аномалий развития (МАР)

МАР (малые аномалии развития, микропризнаки наследственной патологии, стигмы дизэмбриогенеза) – минимальные отклонения от нормального фенотипа:

- *Аномалии количества* (полителия, поликистоз, полидактилия),
- *Фенотипические аномалии дисморфогенеза (стигмы дизэмбриогенеза)*, которые м.б. проявлениями какого-либо наследственного синдрома или м.б. фенкопиями

Тщательное изучение и описание МАР – один из основных диагностических приемов при многих наследственных синдромах.

Наличие малых аномалий развития (МАР)

МАР (малые аномалии развития, микропризнаки наследственной патологии, стигмы дизэмбриогенеза) – минимальные отклонения от нормального фенотипа:

- *Аномалии количества* (полителия, поликистоз, полидактилия),
- *Фенотипические аномалии дисморфогенеза (стигмы дизэмбриогенеза)*, которые м.б. проявлениями какого-либо наследственного синдрома или м.б. фенокопиями

Тщательное изучение и описание МАР – один из основных диагностических приемов при многих наследственных синдромах.

Так как из 4354 наследственных синдромов каталога W.McKusik 1783 пока не имеют биохимических и других подтверждений и диагностируются только на основании описания фенотипа больного, практикующему врачу важно знать и подробно описывать МАР.



Наличие малых аномалий развития (МАР)

Например, МРА кожи

- *Гиперкератоз* - избыточное ороговение отдельных частей тела, ладоней, подошв, разгибательной поверхности суставов, зернистый слой дермы утолщен.
- *Витилиго* – отсутствие пигмента в эпидермисе.
- *Альбинизм* – генерализованное отсутствие пигмента в коже, волосах, радужной оболочке.
- *Телеангиоэктазия* – очаг резко расширенных капилляров дермы.
- *Невус (родинка)*
 - 1) доброкачественное разрастание из невусных клеток с различным количеством бурого пигмента;
 - 2) разрастание эмбриональных клеток какого-либо органа: сосудистый невус, невус сальных желез и др.
- *Птеригум* – крыловидные складки кожи: шейный птеригум, подмышечный, подколенный.



Зависимость клинической манифестации от возраста пациента

Разные НБ проявляются в определенном возрасте, т.е. являются возраст-зависимыми.

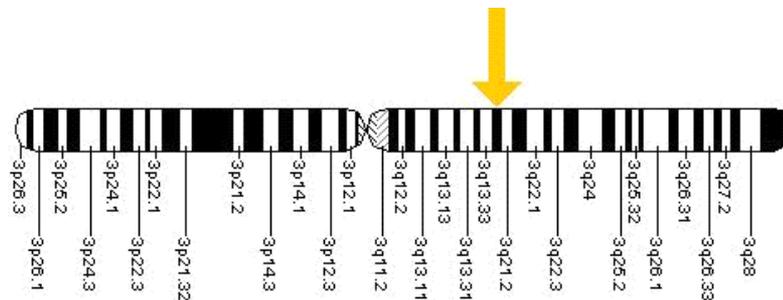
Например,

- ▶ Первые симптомы дистрофической миотонии 1 типа могут проявляться в разном возрасте, поэтому выделяют следующие формы этого НБ:
- ▶ Конгенитальная DM (врожденная, congenital myotonic dystrophy — CmyD, англ.) — с характерной клинической симптоматикой сразу при рождении ребенка и серьезным прогнозом (не описана при DM2 и DM3);
- ▶ Ювенильная DM (juvenile DM, англ.) — с возрастом дебюта заболевания от 1 года до подросткового возраста;
- ▶ DM взрослых (adult DM, англ.) — с дебютом у индивидуумов старше 20, но моложе 40 лет;
- ▶ DM с поздним дебютом (DM with late onset, англ.) — у индивидуумов старше 40 лет и с более легким течением.

Хроническое течение наследственных болезней

- ▶ Этиология которого в настоящее время недостаточно изучена
Для большинства НБ характерно прогрессирование патологического процесса, несмотря на проводимое патогенетическое лечение.

Причина прогрессирования дистрофической миотонии 2 типа - нестабильность участка экспансии ССТG-повтора у больных DM2, при этом скорость его увеличения по мере прогрессирования заболевания составляет около 2000 bp/3 года.



Этническая предрасположенность к развитию наследственных болезней

Для большинства НБ характерна этническая предрасположенность, т.е. накопление каких-либо НБ у лиц определенных национальностей.

Причина – нарушение панмиксии (случайного вступления в брак без учета генотипа). Примерами нарушений панмиксии служат изоляты.



Этническая предрасположенность к развитию наследственных болезней

Причины формирования изолятов:

Географические
(острова,
отдаленные
горные районы)



Религиозные
(касты в Индии,
староверы в
Сибири и др.)



Социальные
(царские семьи в
дореволюционной
России, социальные
изоляты в
Великобритании)



Этническая предрасположенность к развитию наследственных болезней

Изолят – популяция численностью менее 1500 человек, в которой представители других групп (национальных, религиозных и др.) составляют не более 1%, а частота внутригрупповых браков – не менее - 90%.

Если И. существует не менее 100 лет (4 поколения), то степень родства между его членами на уровне троюродных сибсов.



Этническая предрасположенность к развитию наследственных болезней

Изолят – популяция численностью менее 1500 человек, в которой представители других групп (национальных, религиозных и др.) составляют не более 1%, а частота внутригрупповых браков – не менее - 90%.

Если И. существует не менее 100 лет (4 поколения), то степень родства между его членами на уровне троюродных сибсов.

Примеры НБ в изолятах:

■ Талассемия – максимальная частота в Юго-Восточной Азии и Дагестане,

■ Болезнь острова Млет (ладонно-подошвенный кератоз) – АД наследственное заболевание у жителей о. Млет в Югославии.

■ Тирозинемия – широко встречается среди франкоязычного населения Канады.

■ Болезнь Тея-Сакса (амавротическая идиотия) – липоидоз с АР типом наследования, распространен среди евреев Ашкенази.

■ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – причина острого гемолиза эритроцитов, чаще встречается у жителей Азербайджана.

К сожалению, мало данных об этнической предрасположенности

▶ *НБ в России, т.к. нет единого регистра в стране и регионах.*

Причина смерти – осложнения основного заболевания

При *муковисцидозе* больные умирают от вторичных пневмоний, вызванных, чаще всего, синегнойной палочкой.

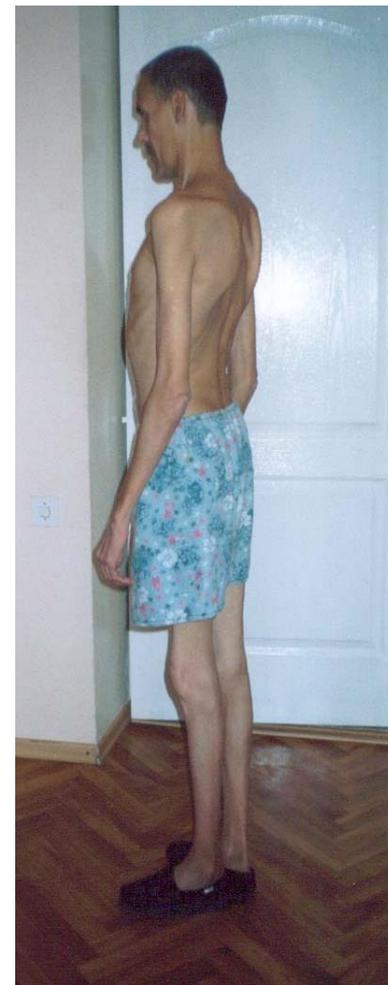
При *дистрофической миотонии 1 типа*:

■ Средний возраст летального исхода:

- ✓ При конгенитальной форме – 35 лет,
- ✓ При позднем дебюте – от 43,5 до 55,4 лет; прогноз лучше, но до 60 летнего возраста доживают не более 50% пациентов.

■ Причины летального исхода:

- ✓ вторичная пневмония (42 - 66%),
- ✓ нарушения сердечного ритма и проводимости (23 - 33%),
- ✓ послеоперационные осложнения общей анестезии (риск выше у больных DM1 старше 35 лет).



Дополнительные признаки наследственных болезней

- Отставание в умственном и физическом развитии.
- Непереносимость многих пищевых и лекарственных препаратов.
- Наличие в акушерском анамнезе указаний на частые выкидыши и мертворождения.
- Первичное бесплодие (женское, мужское).
- Первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков.
- Необычный запах мочи и пота.
- Кровнородственные браки.

Дополнительные признаки наследственных болезней

- Отставание в умственном и физическом развитии.
- **Непереносимость многих пищевых и лекарственных препаратов.**
- Наличие в акушерском анамнезе указаний на частые выкидыши и мертворождения.
- Первичное бесплодие (женское, мужское).
- Первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков.
- Необычный запах мочи и пота.
- Кровнородственные браки.

Дополнительные признаки наследственных болезней

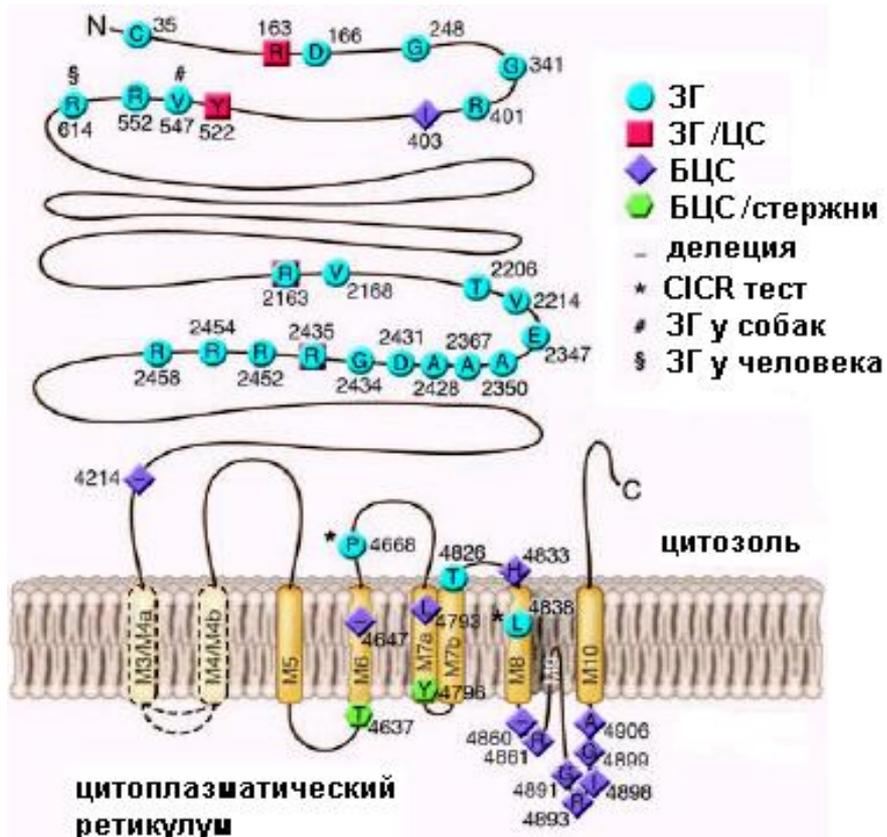
Нарастание симптоматики при наследственных формах миотоний и миодистрофий (вплоть до развития рабдомиолиза, гипертермического синдрома и почечной недостаточности) может быть связана *с приемом широкого спектра лекарственных препаратов, наркотиков, а также токсичных пищевых продуктов:*

20,25-диазахолестерола,
фибратов,
2,4-дихлорофеноксиацетата,
хлороквина,
колхицина,
стрихнина,
амиодорона,
эметина,
эпсилон-аминокапроновой кислоты,
циклофосфорина А,
даназола,
эритромицина,
ниацина,
изониазида,
ламотриджина,
никотиновой кислоты,
пентамидина,

тазепама,
вальпроевой кислоты,
вазопрессина,
зидовудина,
статинов,
кокаина,
героина,
амфетамина,
LSD,
пропофола,
локсапина,
фенициклидина,
хемлока,
тербуталина,
арахисового масла,
пророщенных бобов,
грибов: *Amanita phalloides*; *Tricholoma equestre* (*T. flavovirens*).



Дополнительные признаки наследственных болезней



Мутация рианодиновых рецепторов скелетной мускулатуры может быть причиной потенциально-летального осложнения общей анестезии – злокачественной гипертермии (ЗГ).

Дополнительные признаки наследственных болезней

- Отставание в умственном и физическом развитии.
- Непереносимость многих пищевых и лекарственных препаратов.
- Наличие в акушерском анамнезе указаний на частые выкидыши и мертворождения.
- Первичное бесплодие (женское, мужское).
- Первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков.
- Необычный запах мочи и пота.
- **Кровнородственные браки.**

Кровнородственные браки

КРБ – являются дополнительным (отягощающим) признаком НБ, т.к. каждый человек несет гены летальные, сублетальные и рецессивные НБ.

При КРБ значительно возрастает вероятность рождения больного ребенка, эта вероятность рассчитывается с помощью коэффициента имбридинга (коэффициента Райта).

Коэффициент имбридинга (коэффициент Райта) – это вероятность того, что у потомка данного КРБ в определенном локусе окажутся 2 идентичных гена, полученных от 1 предка.

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1} + \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$$

Если имеется 1 общий предок

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n-1}$$

Если имеется 2 общих предка

n – число степеней родства

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СИНДРОМОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

■ Знание клинических симптомов и признаков наследственных болезней, умение использовать их в повседневной клинической работе позволяет врачу заподозрить наследственную патологию у больного и правильно выбрать метод диагностики (биохимический, цитологический, молекулярно-генетический).



■ Общий осмотр больного дает практикующему врачу много ценных для диагноза признаков.

■ Полученные данные при общем осмотре необходимо проанализировать путем детального изучения фенотипа.

■ Для регистрации наследственные признаки в клинической практике применяется Карта фенотипа.



Диагностика

Семья Ш.: пробанд, 21г



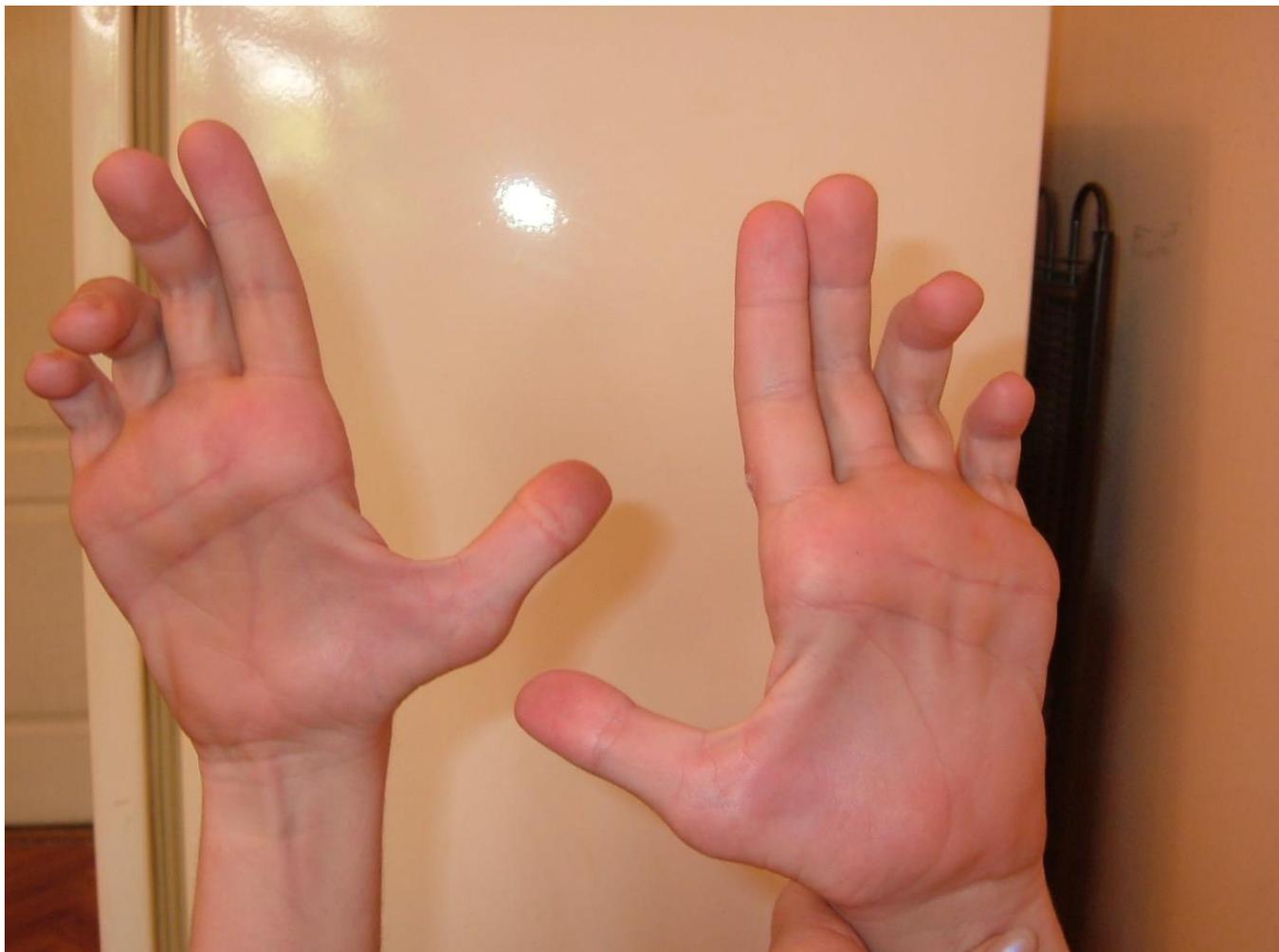
Семья Ш.: отец пробанда, 43г



Семья Ш.: отец и сын



Семья Ш.: отец пробанда, 43г.



Семья Ш.: пробанд, 21г.



Семья Б.: дочь пробанда, 6 лет



Семья Б.: дочь пробанда, 6 лет



Патогенез ШМТ

Экспрессия мутантного гена



Нарушение структуры и функции белков миелина



Дегенеративные изменения миелиновой оболочки или аксонов периферических нервов



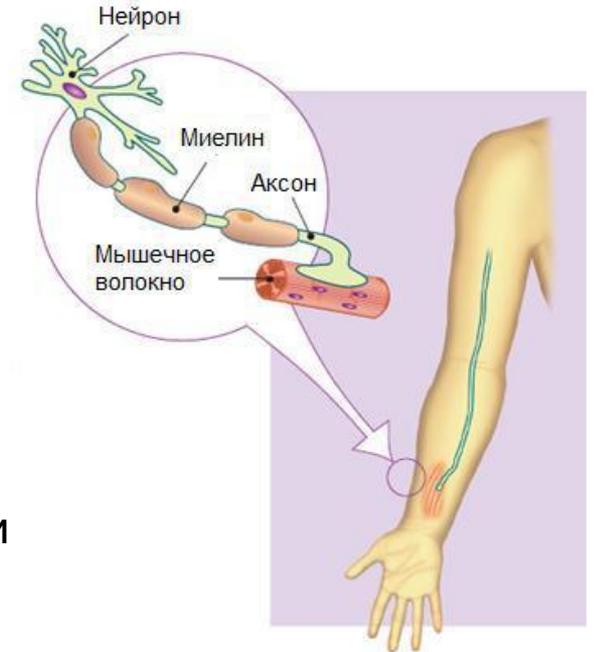
Клинические проявления

(нарушение чувствительности, вторичная слабость и атрофи



Осложнения

(деформации суставов, нарушение локомоторных функций и самообслуживания)



Клиника ШМТ

- **Дебют заболевания** на 1-2 десятилетия жизни.
 - **Наследственность отягощена** (АД тип наследования встречается чаще, чем другие типы наследования), описаны и спорадические случаи.
 - **В равной степени болеют мальчики и девочки.**
 - **Полиневритические нарушение чувствительности** на конечностях.
 - **Атрофии мышц** верхних и нижних конечностей (стоп, голеней, нижней трети бедер, кистей, предплечий).
 - **Нарушение походки** («штампующая», «петушиная», «степпаж»).
 - **Деформация** стоп по типу «полых стоп» и кистей по типу «когтистых лап».
 - **Вегетативные трофические расстройства:** дистальный гипергидроз или сухость кожи, цианоз кистей и стоп.
-
- 

Осложнения ШМТ

- **Нейропатическая боль** вследствие прогрессирующего повреждения периферических нервов.
 - **Деформация стоп по типу «полых стоп», кистей - по типу «когтистых лап»** (вследствие атрофии мышц стоп и кистей).
 - **Парезы (параличи)** вследствие нарушения функции периферических нервов.
 - **Нарушение статико-динамических функций** (невозможность стоять на носках и пятках, походка типа «степпаж»).
 - **Сенситивная атаксия.**
 - **Сколиоз и кифосколиоз позвоночника** за счет атрофии мышц нижних конечностей, неравномерного распределения веса тела между мышцами проксимальных и дистальных отделов нижних конечностей при стоянии на месте и ходьбе.
-



Диагностика ШМТ



Неврологический осмотр

- Гипотрофии мышц стоп и голеней («ноги аиста», «опрокинутые бутылки»),
- Деформации стоп по типу «полых стоп» и кистей по типу «когтистых лап», периферические дистальные парезы конечностей («симптом свисающих стоп»),
- Нарушения походки по типу «степпажа» или «штампующей»,
- Г ипо- или арефлексия ахилловых, коленных, карпо-радиальных, локтевых рефлексов,
- Полиневритический характер нарушения чувствительности на конечностях (иногда нарушения вибрационной чувствительности преобладают над нарушениями поверхностной).



Компьютерная паллестезиометрия

■ Повышение порога вибрационной чувствительности (снижение вибрационной чувствительности) на стопах и кистях.

■ **Преимущество:** позволяет выявить нарушения вибрационной чувствительности уже на доклинической стадии заболевания, определить выраженность нарушений и проследить развитие чувствительных нарушений в динамике.



Стимуляционная ЭМГ

- Снижение СРВм, СРВс менее 38 м/с - демиелинизирующая полинейропатия (ШМТ1)
- Амплитуда М-ответа снижена, СРВм и СРВс не изменены или незначительно снижены - аксональная полинейропатия (ШМТ 2);
- **Преимущество:** позволяет определить характер поражения периферических нервов (демиелинизирующее, аксональное) и степень поражения нервов на доклинической стадии заболевания, дифференцировать разные типы ШМТ.



Лучевая диагностика (УЗИ, МРТ мышц и нервов, рентгенография)

■ Замещение мышечных волокон на соединительную и жировую ткани, гипертрофированные нервы на уровне спинномозговых корешков и на уровне конечностей.

■ **Преимущество:** позволяет оценить степень выраженности жирового и соединительно-тканного перерождения пораженных мышц на поздних стадиях ШМТ.

■ Рентген-признаки деформации свода стопы (полая стопа, кавоварусная).

■ **Преимущество:** позволяет дифференцировать истинную полую стопу от ложной.



Лабораторная диагностика

- Уровень КФК-ММ и ЛДГ5 увеличены в десятки раз по сравнению с нормой.
- **Преимущество:** позволяет оценить степень и характер вторичного поражения мышц.



Биопсия нервов

■ Гипертрофия, аксональная атрофия с сегментарной демиелинизацией, значительное число луковичеподобных образований в пораженных нервах.

■ **Преимущество:** позволяет дифференцировать типы ШМТ (аксонопатия, миелинопатия, гипертрофический неврит)



ДНК-диагностика

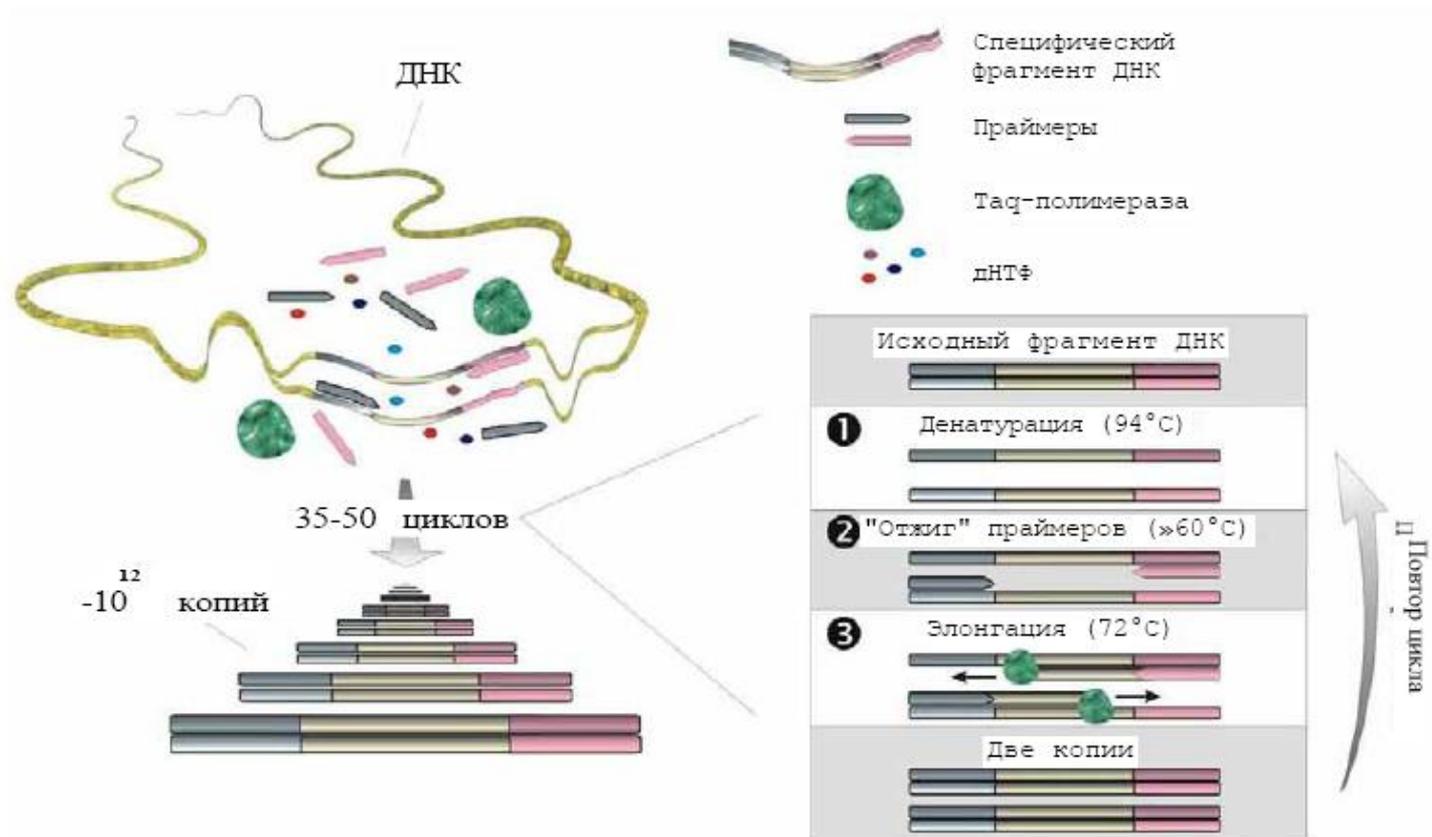
■ Выявление причинной мутации ШМТ в соответствующих генах.

■ **Преимущество:** определение типа ШМТ, профилактика ШМТ в отягощенных семьях – на основе пренатальной идентификации мутаций в соответствующих генах.

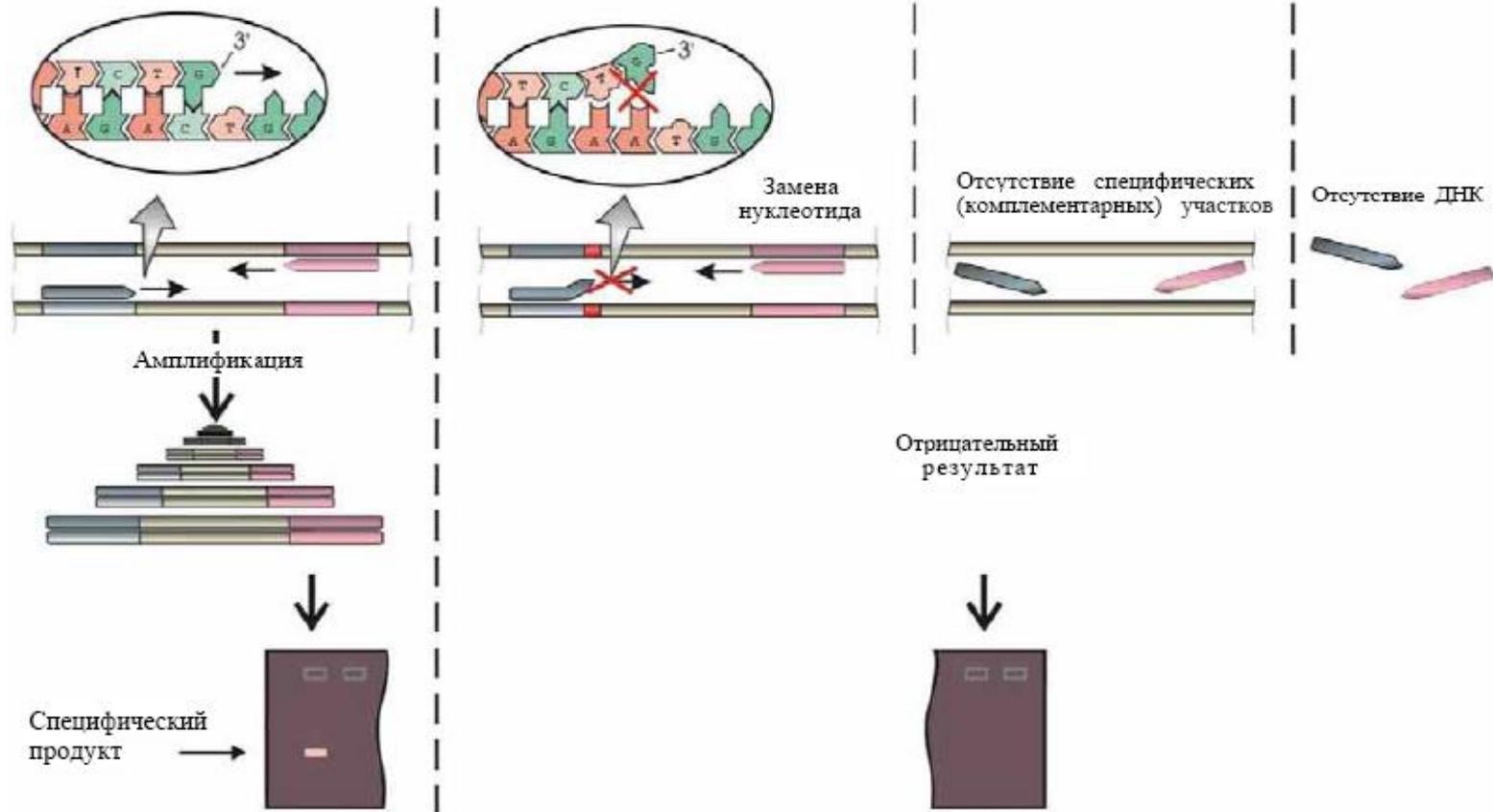


ПЦР

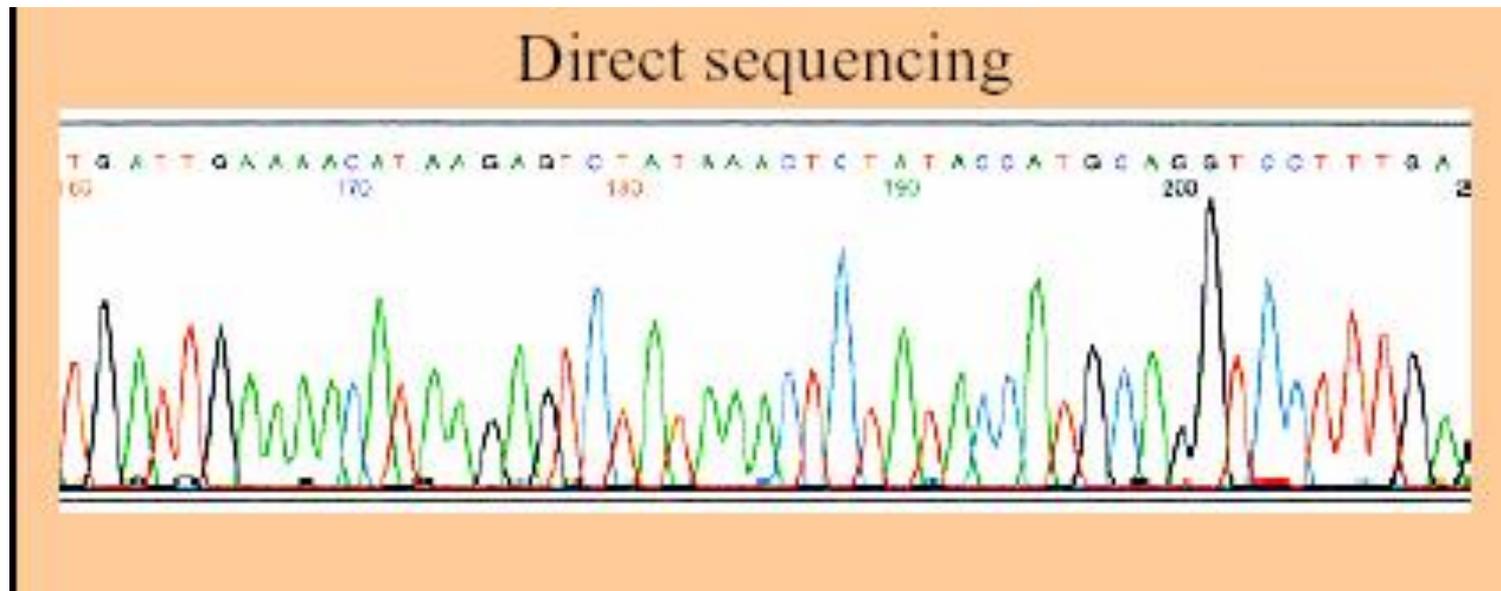
полимеразная цепная реакция



Специфичность ПЦР



Секвенирование ДНК



Генетика ШМТ

- ✓ На сегодняшний день известно более 25 локусов ШМТ, открыто 24 гена заболевания
- ✓ Различные мутации в одном и том же гене могут вызывать различные типы ШМТ
- ✓ Описаны все типы наследования, однако преобладает аутосомно-доминантный тип
- ✓ Значительно меньшее число клинических вариантов этого заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу (например, ШМТ 3 и 4 типов)
- ✓ Несколько клинических вариантов имеют X-сцепленное рецессивное (Xq24) или X-сцепленное доминантное наследование (Xq13).



Генетика ШМТ

| Белок | Локализация и характер генетического дефекта | Заболевание |
|---|---|---|
| Белок периферического миелина 22 (PMP22) | 17p11.2-12 Дупликация Делеция Дупликация (в гомозиготном состоянии) или точечная мутация | ШМТ 1 А типа ННСПС Болезнь Дежерина-Сотта |
| Основной белок миелина (MPZ/Po) | 1q22-q23 Точечные мутации | ШМТ 1В типа ШМТ 1Е типа ШМТ 2I/DI типа ШМТ 3 типа Болезнь Дежерина-Сотта Нейропатия вследствие врожденной гипомиелинизации |
| Белок межклеточных контактов Коннексин 32 (Cx32/GJB1) | Xq13.1 Точечная мутация | ШМТ X 1-го типа |
| Ранний фактор транскрипции (EGR2) | 10q21.1 - q22.1 Точечные мутации | ШМТ 1 D типа Болезнь Дежерина-Сотта Нейропатия вследствие врожденной гипомиелинизации |



Генетика ШМТ

| Подтип ШМТ 1 | Ген | Локус | Пропорция ШМТ 1 |
|--------------|---|-------------------|-----------------|
| ШМТ 1A | Ген периферического белка миелина (PMP22, дупликация) | 17p11.2-12 | 70%-80% |
| ШМТ 1B | Основной белок миелина (MPZ/Po) | 1q22-q23 | 5%-10% |
| ШМТ 1C | LITAF / SIMPLE | 16p13.1- p12.3 | 1%-2% |
| ШМТ 1D | Ранний фактор транскрипции (EGR2) | 10q21-q22 | Менее 2% |
| ШМТ 1E | Основной белок миелина MPZ/Po (точечные мутации) | 17p11.2-12 | Менее 5% |
| ШМТ 2E/1F | Белок нейрофиламента (NEFL) | 8p21 | Менее 5% |



Генетика ШМТ

- ✓ **Для ШМТ 1 типа** картированы и охарактеризованы мутации 4-х генов миелиновых белков (PMP22, MPZ, LITAF, EGR2), участвующих в упаковке слоев миелина периферических нервов и регулирующих пролиферацию и дифференцировку швановских клеток.
- ✓ **Для ШМТ 2 типа** идентифицировано только 6 генов (MFN2, RAB7, GARS, NFL/NEFL, MPZ/Po, LAMIN A/C), контролирующих транспорт молекул в аксоплазме, нарушение которого приводит к дегенерации аксонов периферических нервов.
- ✓ **При большом разнообразии картированных генов вклад отдельных локусов в происхождение ШМТ различен**

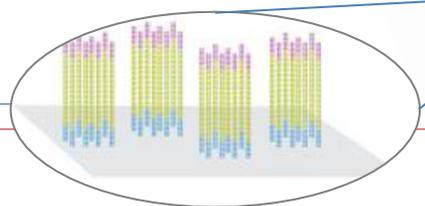


Число генов и фенотипов (OMIM)

| | Аутосомные | X-сцепленные | Y-сцепленные | Митохондриальные | Всего |
|---|------------|--------------|--------------|------------------|-------|
| Ген описан | 14568 | 715 | 49 | 35 | 15367 |
| Ген и фенотип, сочетание | 78 | 0 | 0 | 2 | 80 |
| Фенотип описан, молекулярная причина известна | 4478 | 310 | 4 | 29 | 4821 |
| Фенотип описан, молекулярная причина неизвестна | 1489 | 124 | 5 | 0 | 1618 |
| Другое (в основном фенотипы, с предполагаемым менделевским наследованием) | 1680 | 111 | 2 | 0 | 1793 |
| Итого | 22293 | 1260 | 60 | 66 | 23679 |

Секвенирование нового поколения

NGS представляет собой новый подход для идентификации генетической изменчивости многих генов за один прием



Предтестовая
консультация

Забор
образцов

Лабораторное
исследование

Анализ
данных

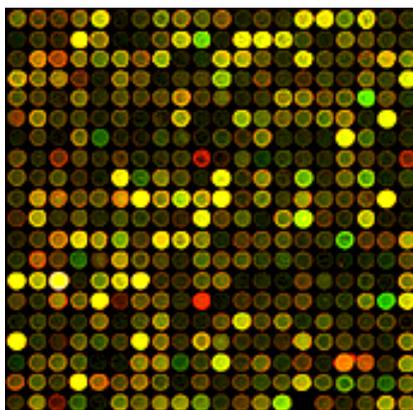
Заключение

Посттестовая
консультация

Биочипы



- ▶ Матрица на которую нанесены тысячи олигонуклеотидов



Олигонуклеотиды специфично гибридизуются с мечеными молекулами ДНК



Панель «Нейродегенеративные заболевания» (723 гена)

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой широкий спектр различных по своей природе болезней, обусловленных постепенной гибелью отдельных групп нервных клеток и характеризующихся неуклонно прогрессирующим неврологическим дефицитом, включая двигательные расстройства, психоэмоциональные и когнитивные (вплоть до деменции) нарушения и эпилептические приступы.

С полным списком генов, включенных в панель можно ознакомиться на сайте

genomed.ru

В ПАНЕЛЬ ВХОДИТ 723 ГЕНА

ГРАФИК РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «НДЗ»

ВСЕГО ОБСЛЕДОВАНО 220 ПАЦИЕНТОВ



- Деменции (болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, наследственные прионные заболевания)
- Паркинсонизм (болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви, прогрессирующий надъядерный паралич)
- Наследственные мышечные дистонии
- Пароксизмальные двигательные расстройства (пароксизмальные дискинезии)
- Нейродегенерация, ассоциированная с накоплением металлов (болезнь

Вильсона, нейродегенерации с накоплением железа, синдром Фара, накопление марганца)

- Атаксии (спинocerebellарные атаксии, не связанные с экспансией нуклеотидных повторов)
- Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (болезнь Шарко-Мари-Тута)
- Нейрометаболические заболеваний (нейрональный цероидный липофуциноз, лизосомные болезни накопления, сфинголипидозы)
- Спастические параплегии (болезнь Штрюмпеля, в т.ч. осложнённые формы)

- Болезни мотонейрона (боковой амиотрофический склероз, спинальные мышечные атрофии)
- Болезни белого вещества (синдром исчезающего белого вещества, прогрессирующие лейкодистрофии)
- Эпилептические энцефалопатии
- Редкие моногенные синдромы, сопровождающиеся нейродегенерацией (болезнь Айкарди-Гутьерес, синдром Жубер, синдром Кноблоха)
- Митохондриальные заболевания вследствие мутаций в ядерных генах

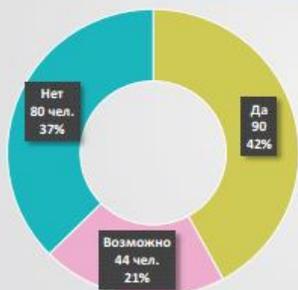
Панель «Нервно-мышечные заболевания» (391 ген)

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нервно-мышечные заболевания (НМЗ) обширная группа заболеваний, характеризующиеся мышечной слабостью, потерей мышечной массы, мышечными подергиваниями, болями в мышцах, крампи, нарушением походки, нарушением чувствительности.

ГРАФИК РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «НМЗ»

ВСЕГО ОБСЛЕДОВАНО 214 ПАЦИЕНТОВ



- Да - найдена причина заболевания
- Возможно - найдена возможная причина заболевания. Для подтверждения клинической значимости требуются дополнительные исследования.
- Нет - причина не найдена

В ПАНЕЛЬ ВХОДИТ 227 ГЕНОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА ВОЗНИКНОВЕНИЕ:

ПЕРВИЧНО-МЫШЕЧНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

БОЛЕЗНИ
МОТОНЕЙРОНА

ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
НЕРВОВ

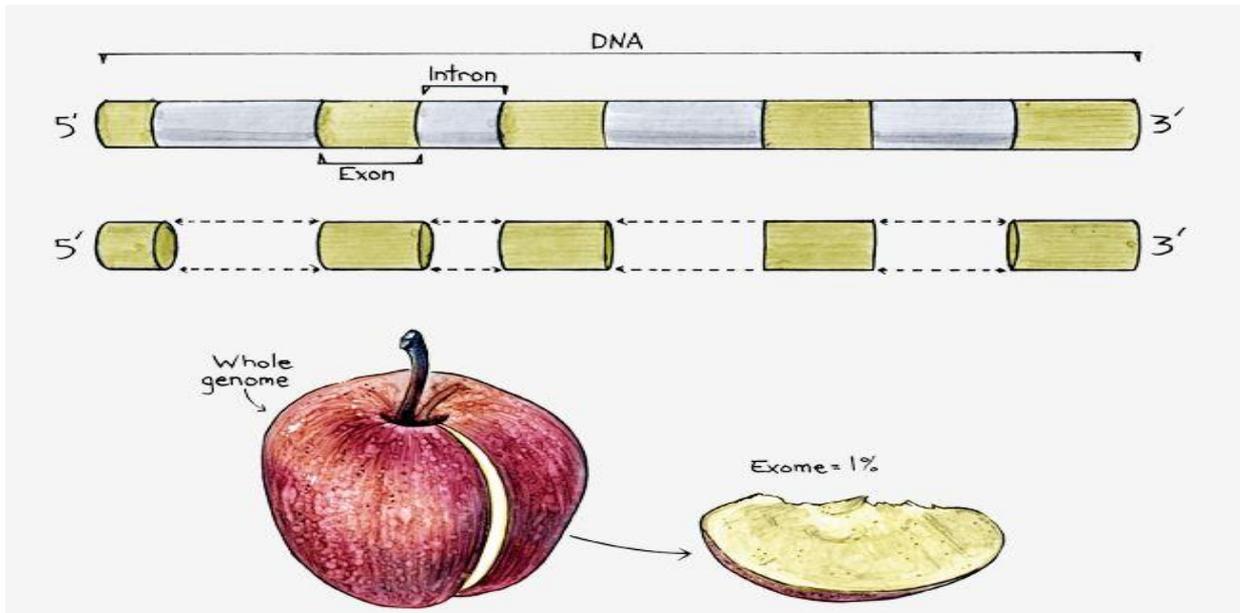
БОЛЕЗНИ НЕРВНО-
МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
МИОПАТИИ

МИОТОНИИ И
ПЕРИОДИЧЕСКИЙ
ПАРАЛИЧ

Секвенирование экзома

Секвенирование экзома (Exome sequencing) – секвенирование всех кодирующих белки участков генов (экзонов). Экзом (180000 экзонов или приблизительно 30 млн. пар оснований) составляет около 1% генома человека, но мутации в нем имеют гораздо больше шансов вызывать серьезные последствия, чем в остальных 99%.



Панели, клинический экзом или полный экзом, геном?

| | Панели | Клиническое секвенирование экзома | Полное секвенирование экзома |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| Число генов | | | 20000 |
| Выявление структурных вариантов | | | Лучше |
| Выявление новых генов | | | Возможно |
| Эффективность | | | 46% |
| Преимущество | Возможность включения редких генов, не входящих в КСЭ | Соотношение цена/эффективность | Анализ всех кодирующих участков |
| Цена | Доступная | Доступная | Доступная |

Преимущества обследования трио:

- Идентификация новых редких мутаций
- Идентификация новых синдромов
- Более точная идентификация доминантных ранее описанных синдромов

Благодарю за внимание!

Литература

Основная литература

- 1 Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011

Дополнительная литература

- 1 Мутовин, Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие / Г.Р. Мутовин М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
- 2 Ньюссбаум, Р.Л. Медицинская генетика: учеб. пособие / Р.Л. Ньюссбаум, Р.Р. Мак-Инес, Х.В. Виллард М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010
- 3 Шнайдер, Н.А. Кариотипирование: методические рекомендации для внеаудиторной работы студентов специальности педиатрия / Н.А. Шнайдер, Е.А. Козулина, Д.В. Дмитренко Красноярск: тип. КрасГМУ, 2010
- 4 Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика: учебник / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Юровская М.: Дашков, 2011
- 5 Эфроимсон, В.П. Генетика гениальности. Биосоциальные механизмы и факторы наивысшей интеллектуальной активности / В.П. Эфроимсон М.: АНО, 2008

Электронные ресурсы

- 1 ЭБС КрасГМУ
- 2 БД MedArt
- 3 БД Ebsco
- 4 ЭБС Консультант студента