

Преподаватель: Щербакова Т.А.
Генетика человека с основами
медицинской генетики

Лекция

Тема: Генные болезни



Генные болезни - это разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

- В настоящее время описано более 3000 таких наследственных болезней.
- Генные болезни чаще всего проявляются наследственными дефектами обмена веществ - **ферментопатиями**.

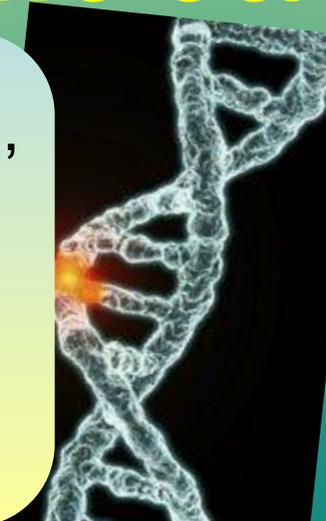
Выделяются мутации структурных и функциональных генов.

Мутации структурных генов подразделяются на:

- 1) сдвиг рамки считывания – вставка (инсерция) или выпадение (делеция)
- 2) транзицию – замену одного пуринового основания на другое пуриновое или пиримидинового на другое пиримидиновое
- 3) трансверсию – замену пуриновых оснований на пиримидиновые или пиримидиновых - на пуриновые

генные болезни

-моногенные болезни, причиной которых служит наличие мутации одного гена.



- полигенные болезни, болезни, обусловленные аддитивным (суммарным) действием генетических и средовых факторов .

Моногенные болезни по типу наследования

- аутосомно-доминантные,
- аутосомно-рецессивные,
- X-сцепленные доминантные,
- X-сцепленные рецессивные
- митохондриальные

1. Аутосомно-доминантные заболевания

1.1. Синдром Марфана

1.2. Нейрофиброматоз типа I (Болезнь Реклингхаузена)

1.3. Синдром Холт-Орама

2. Аутосомно-рецессивные заболевания

2.1. Муковисцидоз

2.2. Фенилкетонурия

2.3. Аденогенитальный синдром

2.4. Галактоземия

2.5. Болезнь Тея-Сакса

3. X-сцепленные заболевания

3.1. Миодистрофия Дюшена

3.2. Синдром Мартина-Белл (синдром "ломкой" X-хромосомы)

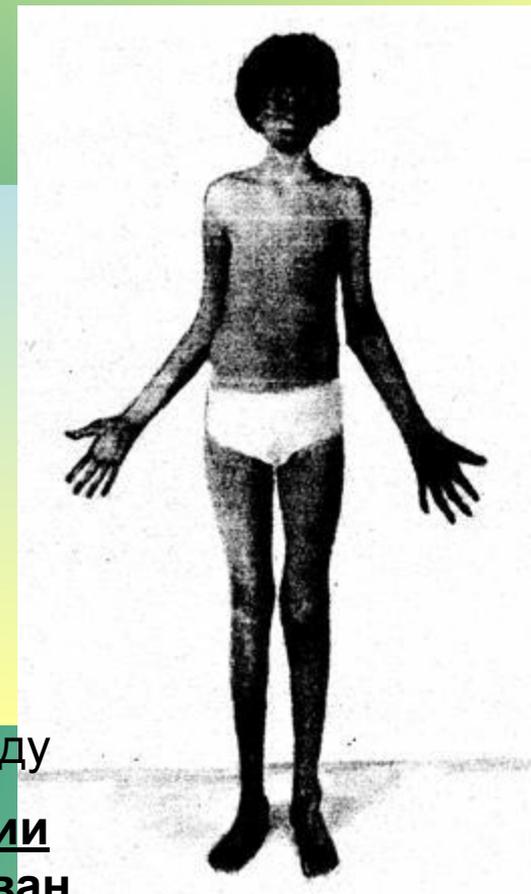
3.3. Гемофилия А



Синдром Марфана

наследственное заболевание соединительной ткани, проявляющееся изменениями скелета: высоким ростом с относительно коротким туловищем, длинными паукообразными пальцами (арахнодактилия), разболтанностью суставов, часто сколиозом, кифозом, деформациями грудной клетки, аркообразным небом

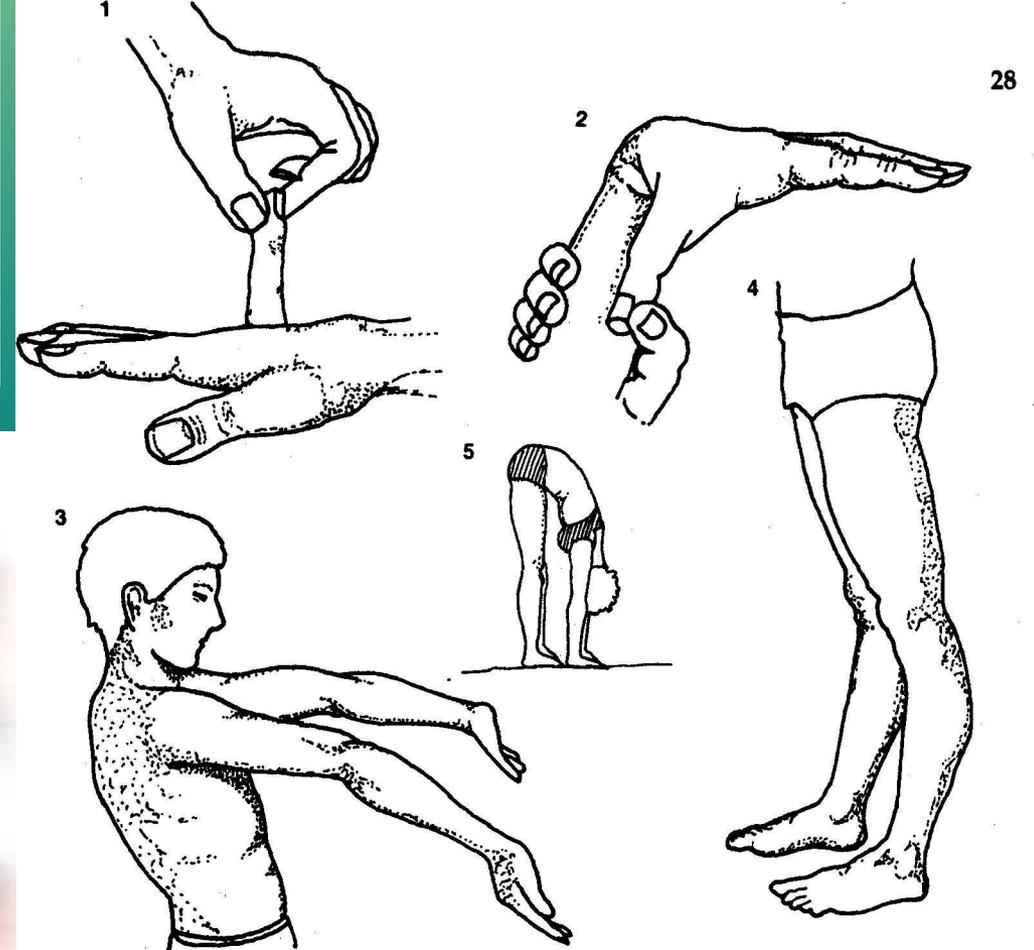
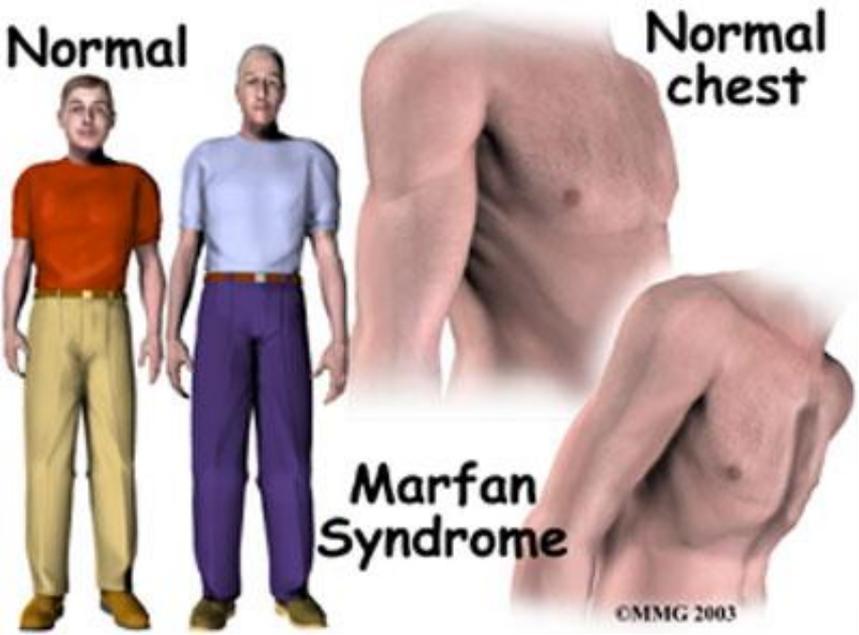
- ✓ описан французским педиатром А.Марфаном в 1896 году
- ✓ В 95% случаев синдром Марфана вызывают мутации в гене белка фибриллина (FBN1), который локализован на 15q21.1
- ✓ Частота встречаемости в европейской популяции – 1 на 5 тыс. жителей.
- ✓ **Фибриллин** – гликопротеид, участвующий в микрофибрилярной системе, обеспечивающей основу эластическим волокнам соединительной ткани



Диагностические критерии синдрома Марфана

- Килевидная деформация грудной клетки
- Воронкообразная деформация грудной клетки
- Отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему $< 0,86$ или размах рук $> 1,05$
- Сколиоз ($> 20\%$)
- Ограничение разгибания в локтевом суставе ($< 170^\circ$)
- Плоскостопие
- Протрузия вертлужной впадины
- дилатация корня аорты
- расслоение восходящей аорты







Фигура 1. Вольная 19 лет.
Синдром Марфана:
 а - высокий рост, длинностебельчатость (диспропорциональная диссоматическая конституция); б - синдром "Большого пальца"; в - архаизм пальца, удлиненный, тонкий ("картон"), пальцы, частично длинные синдромные.



www.spina.net.ua



- **Лечение**

Лечение — преимущественно симптоматическое, направлено на облегчение тех или иных проявлений заболевания.

- **Прогноз**

До широкого распространения хирургической коррекции сердечно-сосудистой патологии большинство пациентов с синдромом Марфана умирали до 35 лет. При адекватной коррекции продолжительность жизни большинства пациентов может быть нормальной.

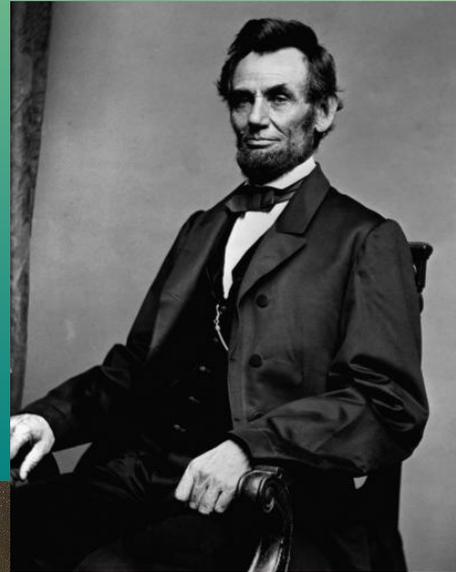
Высокий выброс адреналина, характерный для заболевания, способствует не только развитию сердечно-сосудистых осложнений, но и появлению у некоторых лиц особой силы духа и умственной одаренности.

Синдромом Марфана страдали несколько всемирно известных личностей, отличавшихся необычайной работоспособностью.



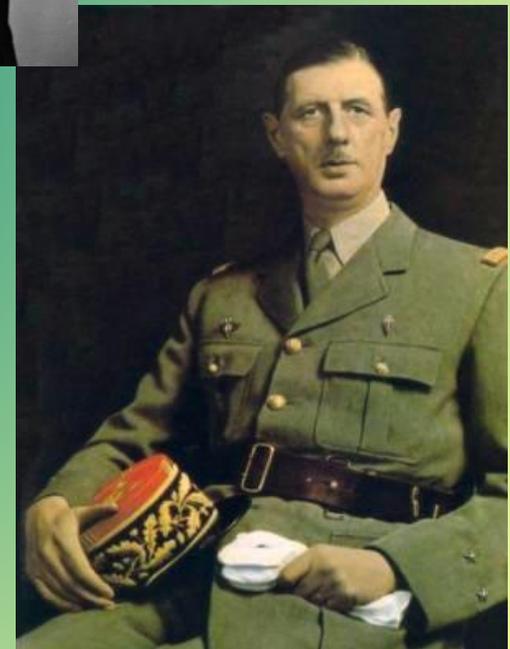
Николо Паганини

Г.Х. Андерсен



А. Линкольн

Шарль де Голь



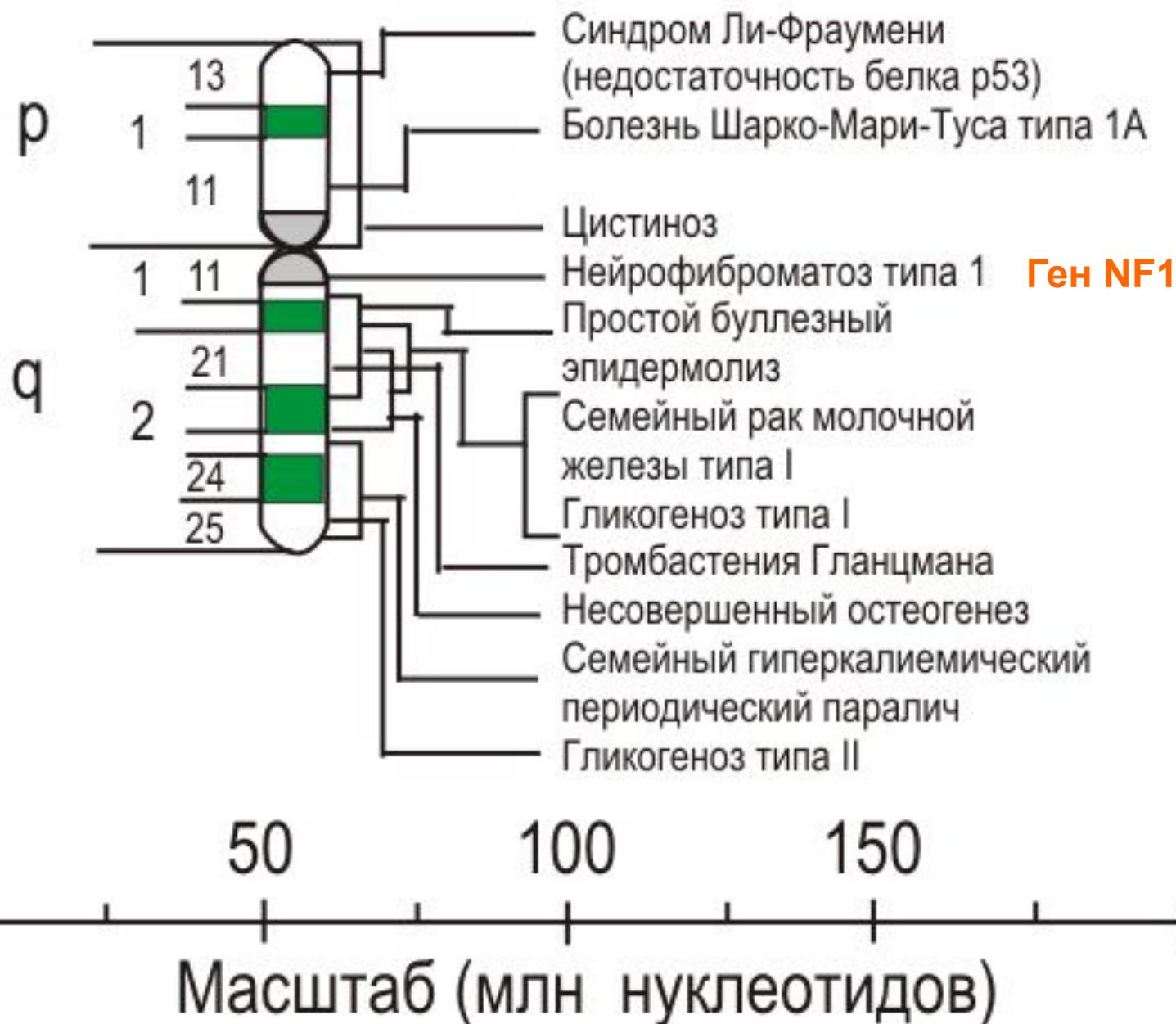
Нейрофиброматоз типа I (Болезнь Реклингхаузена)

- характеризуется **нейрофибромами** – доброкачественными опухолями нервов, состоящими из шванновских клеток и фибробластов, а также очаговой гиперпигментацией кожи

Причиной болезни служит мутация **гена NF1**, локализующегося на **17-й хромосоме** и кодирующего белок **нейрофибромин**. **Ген NF1** является геном-супрессором опухолевого роста

Частота 1 на 3500.

Ген нейрофиброматоза I типа имеет необыкновенно высокую частоту мутаций; половина случаев - спорадические, а не семейные.



Диагностические критерии

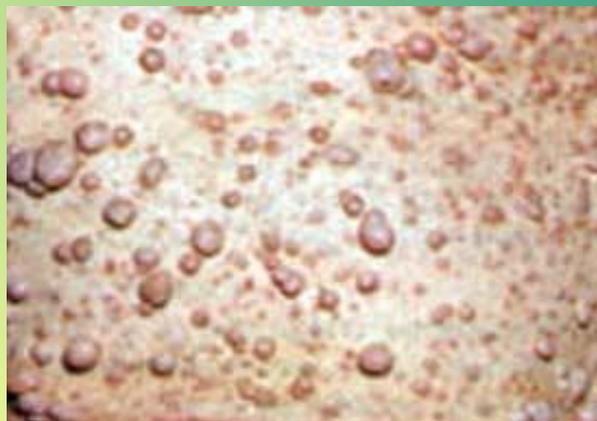
(для постановки диагноза необходимо наличие не менее 2 критериев)

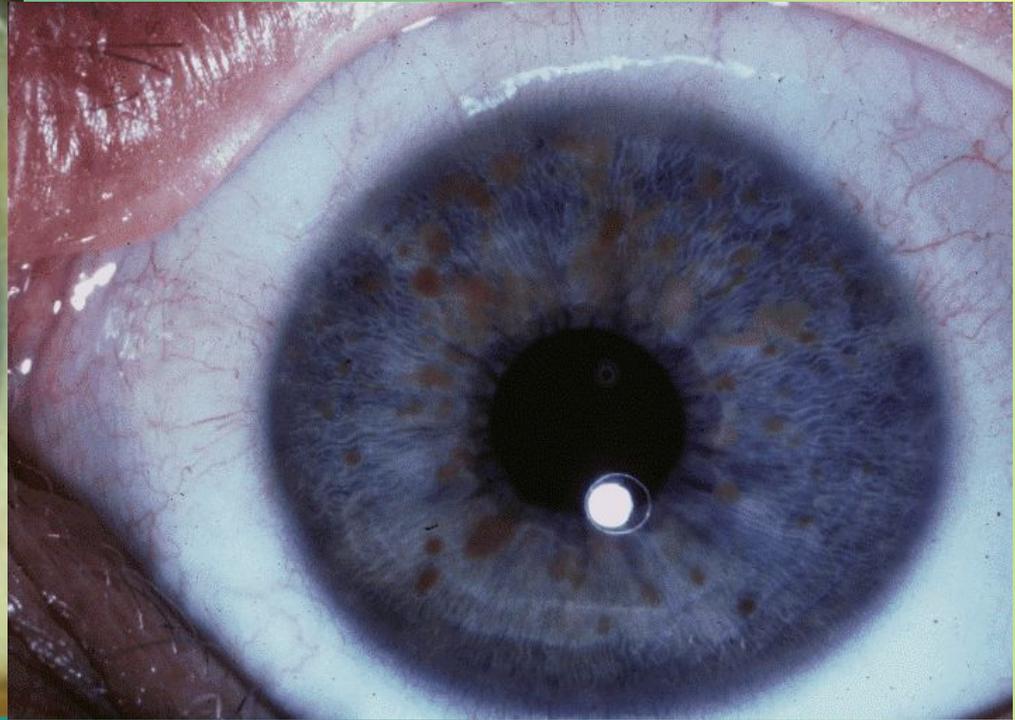
- 6 и более пятен на коже цвета «кофе с молоком», каждое в диаметре более 5 мм у ребенка и более 15 мм у взрослого
- 2 и более нейрофибромы (любых) или 1 плексиформная нейрофиброма
- усиленная окраска в подмышечной и паховой областях
- глиома зрительного нерва
- 2 и более узелков Лиша — окрашенные гамартомы радужной оболочки глаза
- Выраженные костные аномалии в виде дисплазии основной кости, истончения кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без такового
- Ближайший родственник с диагностированным нейрофиброматозом типа I (мать, отец, брат, сестра, ребёнок).

пятна на коже цвета «кофе с молоком»



нейрофибромы





- **Нейрофиброматоз, гамартомы радужки (узелки Лиша)**
мелкие узелки размером с булавочную головку, выступающие над поверхностью радужки. Гамартомы радужки патогномоничны для нейрофиброматоза 1 типа. К 20 годам они образуются у 90% больных

плексиформная нейрофиброма (изолированное поражение верхнего века и глазницы)



В Великобритании была проведена пластическая операция по удалению плексиформной нейрофибромы

Синдром Холт-Орама

- (синдром рука-сердце) — наследственное сочетание аномалий больших пальцев рук и дефекта межпредсердной перегородки; это моногенный синдром множественных пороков развития.

□ Является последствием гистодисплазии (отмечается у зародыша уже на 5-й неделе эмбриогенеза, когда дифференцируются первичное сердце и верхние конечности)

□ Заболевание связано с мутацией гена **TBX5**, локализованного на **12 хромосоме 12q24.1**.

□ Частота встречаемости мало изучена, в некоторых источниках приводятся данные **1 на 100000**.

Симптомы:

- пороки развития руки варьируют от недоразвития или отсутствия 1-го пальца кисти и трехфалангового 1-го пальца кисти до недоразвития или полного отсутствия лучевой кости с формированием лучевой косорукости.
- различные формы врожденных пороков сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый аортальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана и др.





У демонстрируемого 1-месячного ребенка – порок развития правой руки: аплазия лучевой кости и I пальца. Инструментально верифицированы дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта

Муковисцидоз = mucus, «слизь» + viscidus, «вязкий».

При этом заболевании слизь в организме слишком густая.

Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы.

в большинстве стран Европы с частотой **1:2000 — 1:2500** новорожденных.

Различают следующие клинические формы муковисцидоза:

1. преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
2. преимущественно кишечная форма;
3. смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;
4. мекониевая непроходимость кишечника;
5. атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и др.).

По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.



В настоящее время идентифицировано около 1000 мутаций гена муковисцидоза. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название трансмембранный регулятор муковисцидоза (МВТР). Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания.

Мутации гена муковисцидоза



Дисфункция кодируемого белка (Cl-канала) МВТР



Нарушение водно-электролитного баланса в эпителиальных клетках бронхолегочной системы



Изменения вязкоэластических свойств бронхиального секрета



Продукция
слизи

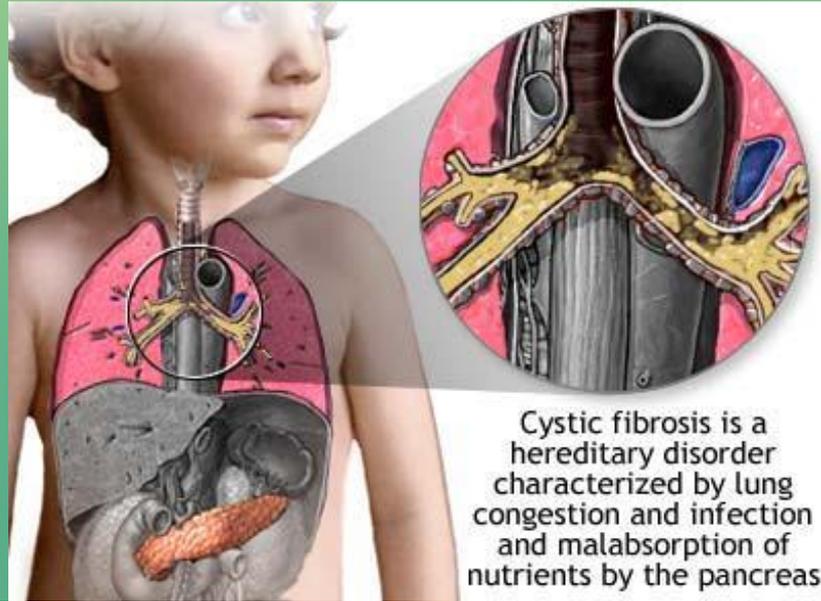
Инфекция

Обструкция



Деструкция тканевых структур бронхолегочного аппарата

Легочная форма



Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection and malabsorption of nutrients by the pancreas

ADAM



Здоровые легкие

Муковисцидоз

Выраженный легочный рисунок



Симптом «барабанные палочки» - утолщение концевых фаланг



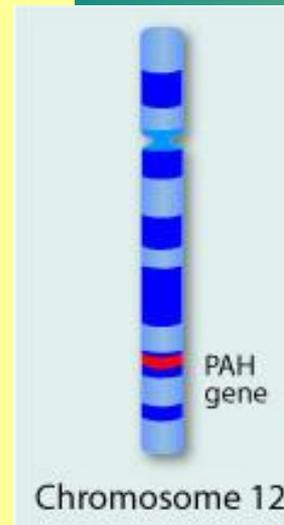
Фенилкетонурия

(*фенилпировиноградная олигофрения*) — наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, проявляющемуся в виде нарушения умственного развития.

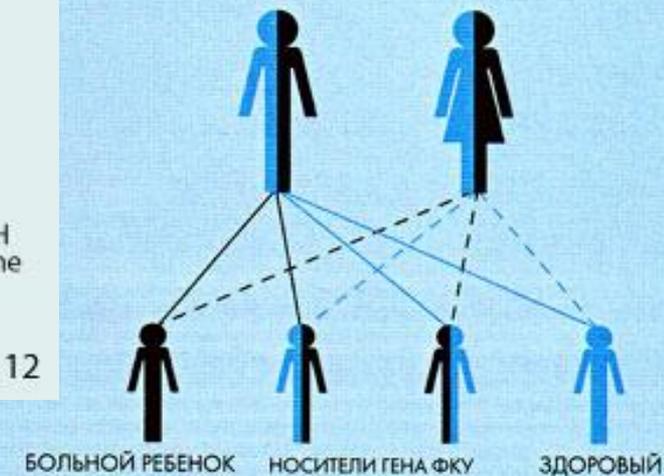
В большинстве случаев (*классическая форма*) заболевание связано с резким снижением или полным отсутствием активности печёночного фермента *фенилаланин-4-гидроксилазы*, который в норме катализирует превращение фенилаланина в тирозин.

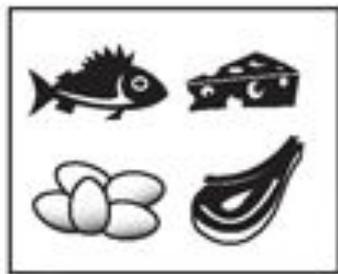
Заболевание вызвано мутацией гена, локализуемого в длинном плече **12 хромосомы**.

Частота встречаемости 1 на 5000-10000



Наследование генов представляет собой случайный процесс





Пищевой белок

Аминокислоты

Другие аминокислоты

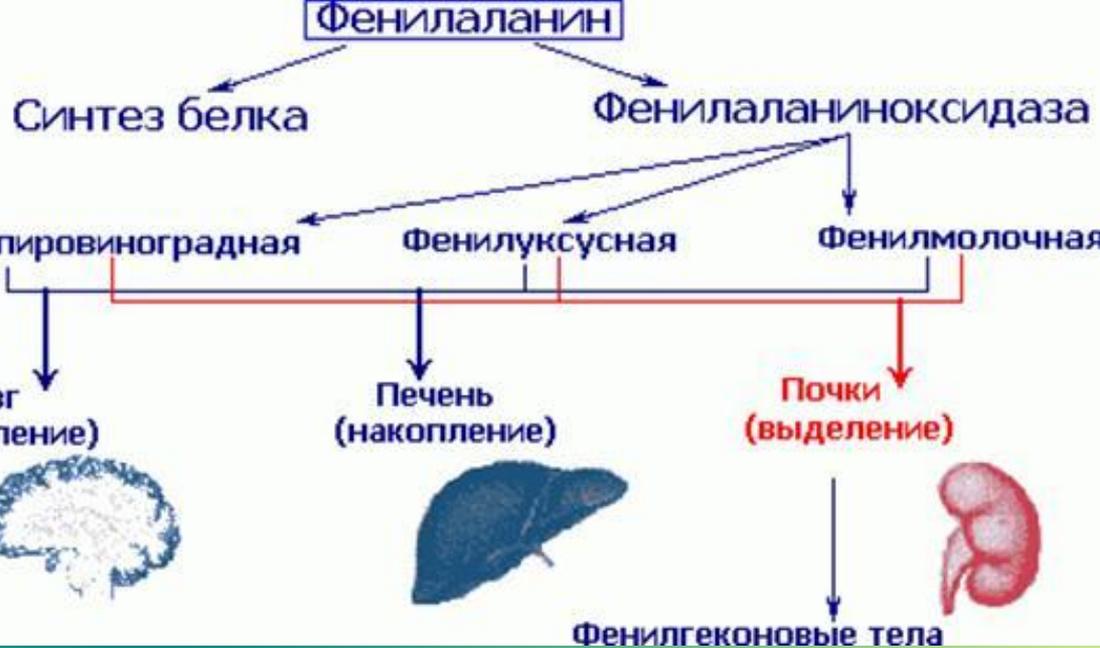
Фенилаланин

Токсическое повреждение

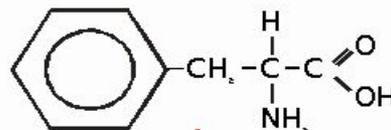
Фенилкетонурия



Тирозин

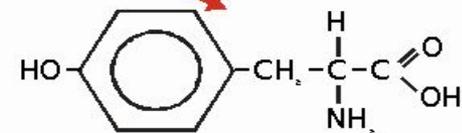


Фенилаланин

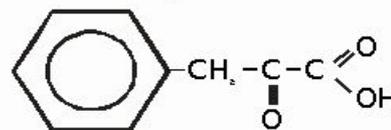


(Фенилаланин-гидролаза)

генная мутация



Тирозин



Фенилпируват

ПРИЗНАКИ:
 Слабоумие
 Отставание в развитии
 Нарушение пигментации

При своевременной диагностике патологических изменений можно полностью избежать, если с рождения и до полового созревания ограничить поступление в организм фенилаланина с пищей.

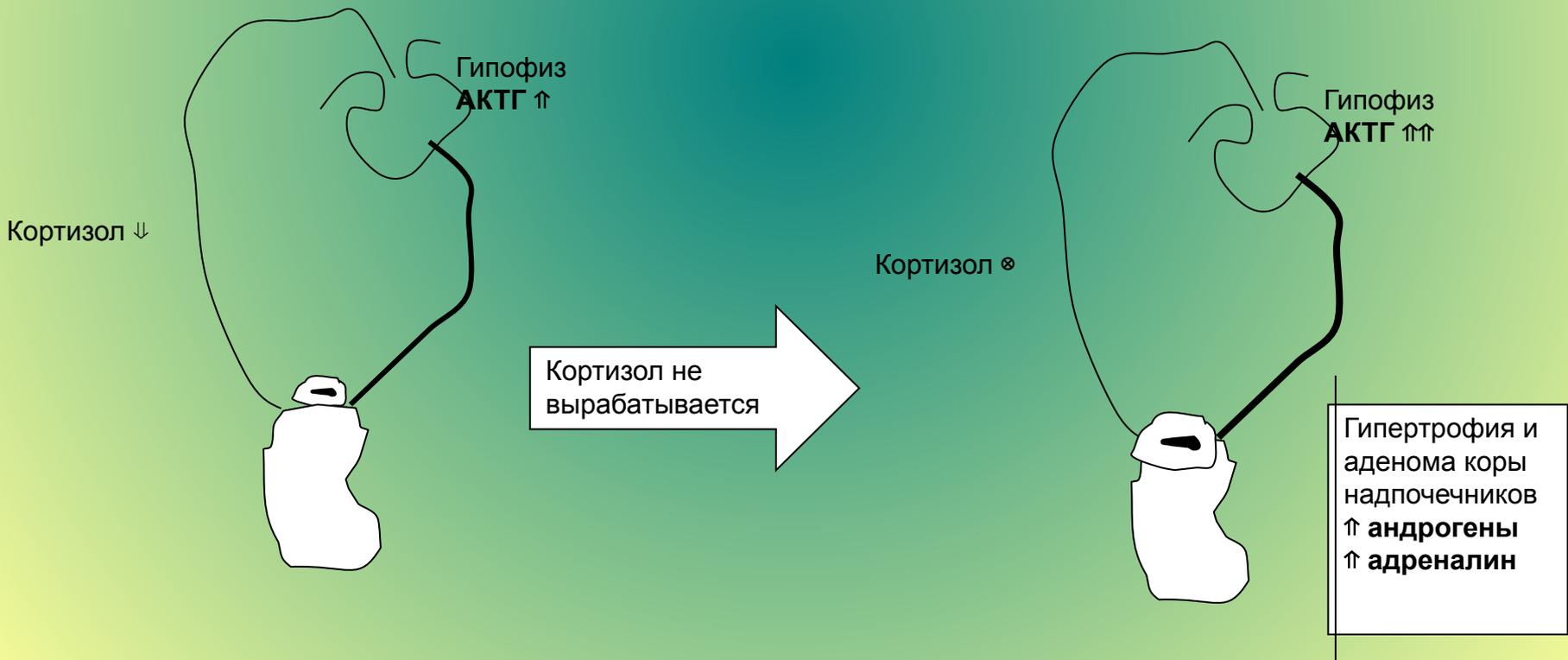


Завод HERO (Испания)

Адреногенитальный синдром

(врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников) — группа наследственных болезней, в основе которых лежит недостаточность ферментов на различных уровнях синтеза стероидных гормонов коры надпочечников — **кортизона и альдостерона**.

Частота 1 : 5000-1 : 6500



Гиперплазия надпочечников – наследственное заболевание с симптомами после рождения или позднее, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, у женщин возникает чаще, чем у мужчин, развиваются в любом возрасте.

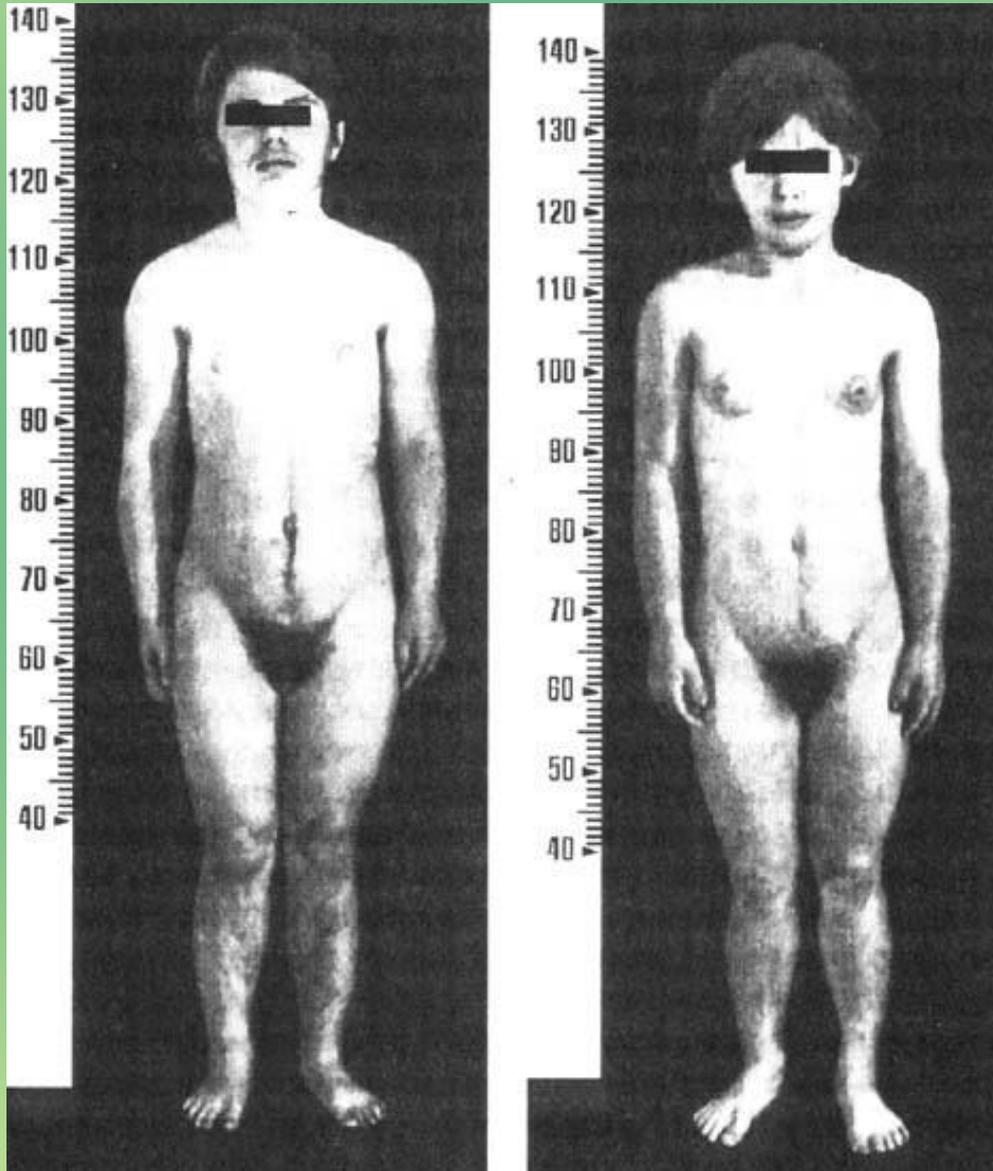
Различают **несколько форм заболевания:**

- вирильную,
- солетеряющую,
- гипертензивную форму,
- вирильную форму с периодическими лихорадками.

Вирильная форма синдрома

- повышенной секрецией андрогенов,
- **у плода женского пола** избыток приводит к маскулинизации наружных половых органов (увеличение клитора, изменение половых губ вплоть до закрытия входа во влагалище). Наружные гениталии в этих случаях приобретают вид мужских половых органов: мошонка без яичек и гипоспадия. Внутренние половые органы остаются женскими: яичники, матка с придатками.
- **У плодов мужского пола** недостаточность 21-гидроксилазы приводит к небольшим изменениям: незначительное увеличение наружных половых органов, полового члена и пигментация мошонки.

Адреногенитальный синдром



Галактоземия

- наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу (мутация структурного гена, ответственного за синтез фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы).

Частота 1 на 40-60 000

Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, увеличением печени, неврологической симптоматикой (судороги, нистагм (непроизвольное движение глазных яблок), гипотония мышц), рвотой; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта.

Питание при галактоземии



Болезнь Тея-Сакса

(амавротическая идиотия)

- Самая распространенная из **болезней обмена липидов**, которая вызывается **врожденной недостаточностью фермента (гексозаминидазы А)**.

Встречается 1 на 250000 среди супругов-евреев, выходцев из Бухары.

- характеризуется умственной отсталостью и нарушениями моторики
- Рождаются без видимых изменений
- В возрасте 3-6 месяцев дети становятся апатичными и реагируют только на громкий звук. Мышцы шеи, туловища, рук и ног слабеют, вскоре ребенок не может садиться и поднимать голову.
- К 18 месяцам ребенок обычно полностью теряет слух и зрение, у него появляются судороги, генерализованные параличи, спастические движения. Далее клиническая картина только ухудшается из-за повторных бронхопневмоний.
- Дети с болезнью Тея-Сакса чаще всего не доживают до 5 лет

МИОДИСТРОФИЯ ДЮШЕНА

**нарушенным синтезом белка,
стабилизирующего мембрану
мышечных клеток.**

- ✓ **Наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой.**
- ✓ **Ген дистрофина (DMD) человека локализуется в X-хромосоме в позиции p21.2. Заболевание связано с различными вариантами делеции в данном гене.**
- ✓ **Встречается с частотой 3 на 10 000 новорожденных мальчиков.**

Симптомы

- Дети позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать.
- "утиная" походка, трудно подниматься по лестнице, часто падают.
- значительные псевдогипертрофии икроножных мышц, нередко дельтовидных, ягодичных, мышц живота, языка.
- Процесс атрофии мышц постепенно приобретает восходящее направление: мышцы бедра - тазовый пояс - плечевой пояс - руки.
- Позже, обычно через несколько лет, развиваются обездвиженность, контрактуры суставов.
- Атрофический процесс развивается и в сердце (кардиомиопатия). Острая сердечная недостаточность является причиной смерти.
- Нарушается моторика желудочно-кишечного тракта.
- Интеллект у больных детей снижен.
- На самой последней стадии атрофия мышц захватывает мышцы лица, глотки и дыхательные мышцы.
- Больные умирают на 2-3-м десятилетии.



СИНДРОМ МАРТИНА-БЕЛЛ (СИНДРОМ "ЛОМКОЙ" X-ХРОМОСОМЫ)

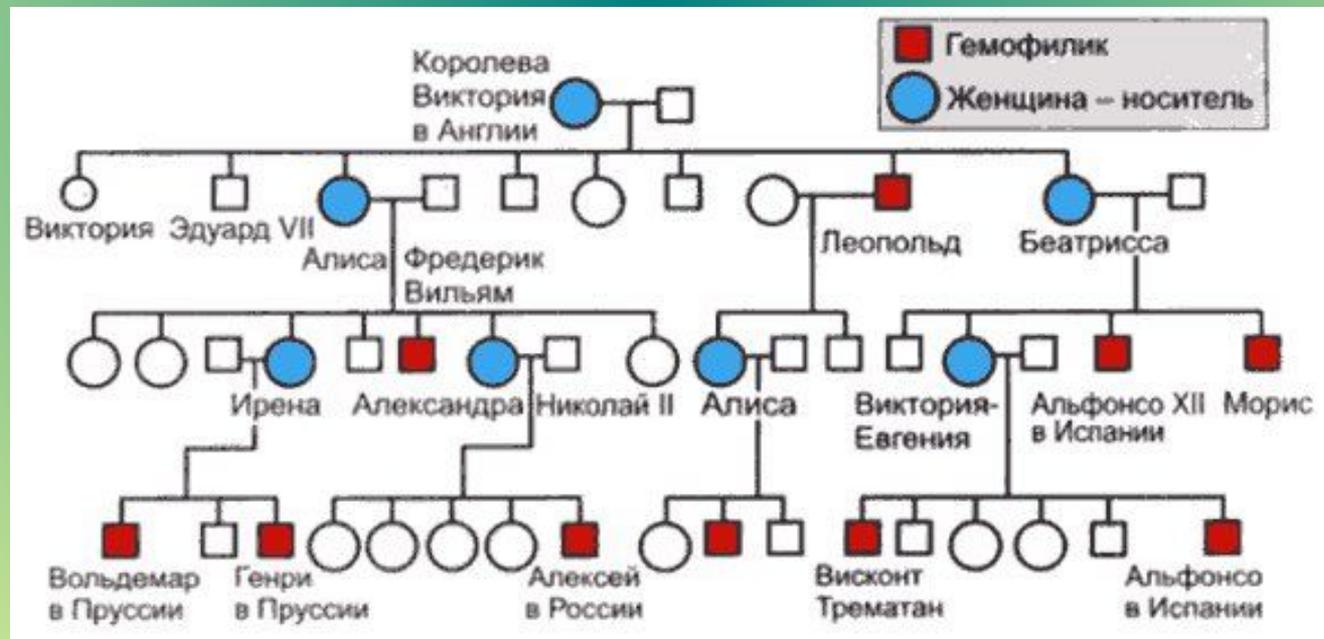
- Частота 1 на 2000
- Это наследственной формой умственной отсталости
- Синдром ассоциирован с наличием ломкого сайта на участке q27.3 X-хромосомы.
- почти у 2,5% детей с аутизмом выявляется **СЛХ**.
- Как правило, проявляется только у лиц мужского пола.



Гемофилия А

Наследственное заболевание, связанное с резким снижением свертываемости крови

Частота 1 на 10000 мужчин



Александра

Николай II

P: ♀ $X^H X^h$ × ♂ $X^H Y$

G:

X^H

Y

X^H

X^h

$X^h Y$

F_1

