

**МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА**

**ЛЕКЦИЯ 5**

**Тема: ГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ**

# Генная патология

## Особенности генных болезней:

1. Менделирующий характер наследования.
2. Широкий размах времени манифеста и хроническое прогредиентное течение после рождения.
3. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм.

# Генная патология

## Особенности генных болезней:

4. Возможность этиологической терапии (методы генной инженерии) и профилактики развития заболевания.
5. Возможна скрининговая и пренатальная диагностика.

# Генная патология

## Типы наследования:

1. Аутосомно-доминантный
2. Аутосомно-рецессивный
3. X-сцепленный доминантный
4. X-сцепленный рецессивный
5. Y-сцепленный

# Генная патология

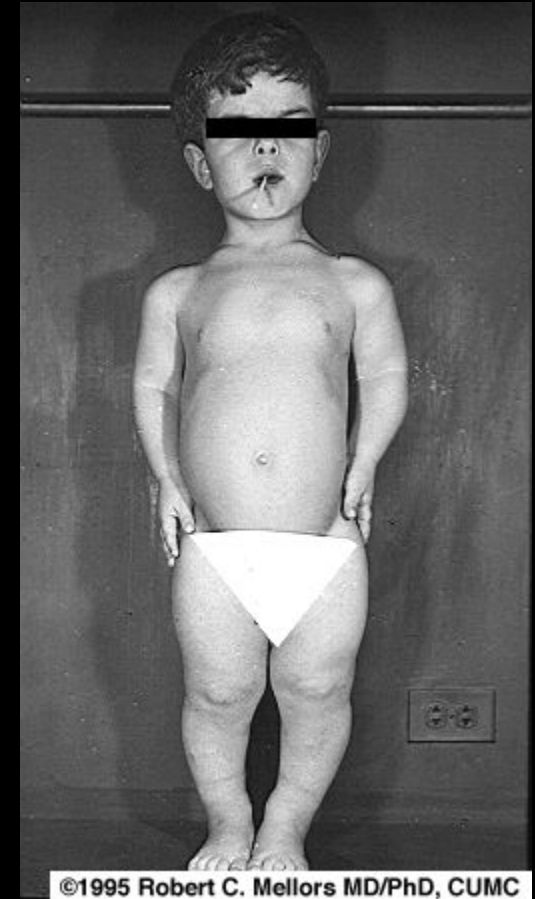
## Диагностика типа наследования:

1. Клинический анализ
2. Генеалогический анализ
3. Клинико-генетическое обследование больного и его семьи

# Генная патология

## Особенности аутосомно-доминантного типа наследования

Генетическая характеристика болезней этого типа наиболее полно представлена заболеваниями, которые не наносят особого ущерба здоровью индивида и не влияют на его репродуктивную функцию.

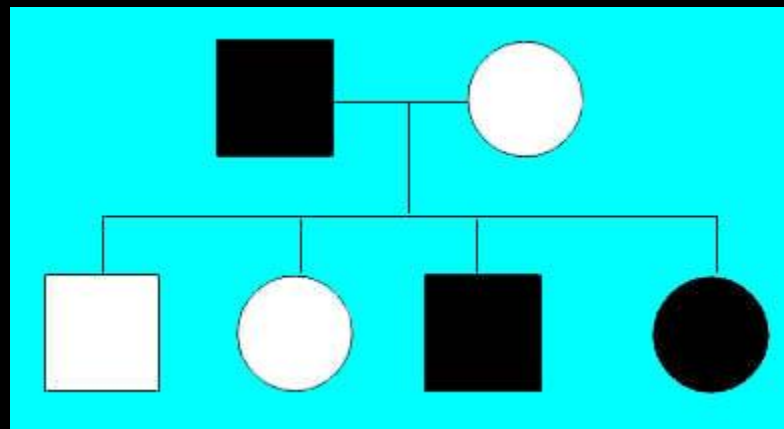


Ахондроплазия

# Генная патология

Для аутосомно-доминантного типа наследования характерно:

1. Патологический состояния встречаются в каждом поколении и проявляются у гетерозиготных носителей. Соотношение больных и здоровых sibсов  $\sim 1 : 1$ .



# Генная патология

Для аутосомно-доминантного типа наследования характерно:

2. Полная пенетрантность гена проявляется не всегда. Чаще она менее 100%. В родословной встречаются индивидуумы без выраженной клиники, но являющиеся гетерозиготами, о чем свидетельствует появление болезни у их детей. Например: пенетрантность по ретинобластоме ~ 90%.

Двухсторонняя  
ретинобластома





# Генная патология

Для аутосомно-доминантного типа наследования характерно:

3. Характерна различная выраженность клинических проявлений, не только между разными семьями, но и внутри каждой семьи.

4. Клинические проявления некоторых доминантных болезней может развиваться спустя несколько лет после рождения.

# Генная патология

## Распространенность хореи Гентингтона



# Генная патология

Для аутосомно-доминантного типа наследования характерно:

5. У редко встречающихся гомозигот по доминантному типу клинические проявления протекают более тяжело.

# Генная патология

Для аутосомно-рецессивного типа наследования характерно:

1. Гетерозиготы при этом типе наследования фенотипически не отличаются от носителей обоих нормальных аллелей.

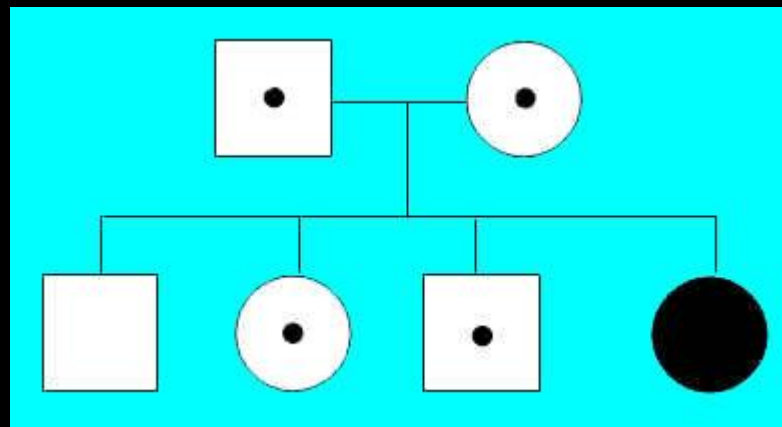
2. Для клинического проявления патологический ген должен быть в гомозиготном состоянии.

3. Аутосомно-рецессивный тип наследования проявляется в нескольких типах браков:

# Генная патология

## Аутосомно-рецессивный тип наследования

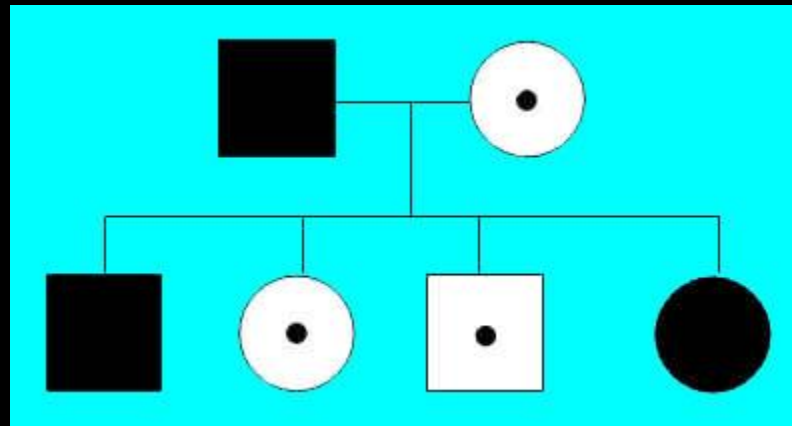
3.1 Оба супруга здоровы, но гетерозиготны по рецессивному гену. Сегрегация у потомства - 1 : 2 : 1



# Генная патология

## Аутосомно-рецессивный тип наследования

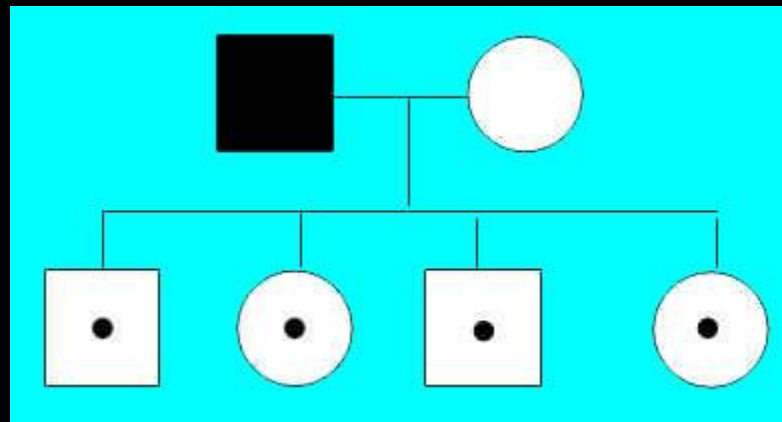
3.2 Один супруг болен (гомозигота по рецессивному гену), другой здоров, но является гетерозиготным носителем. Сегрегация у потомства - 1 : 1



# Генная патология

## Аутосомно-рецессивный тип наследования

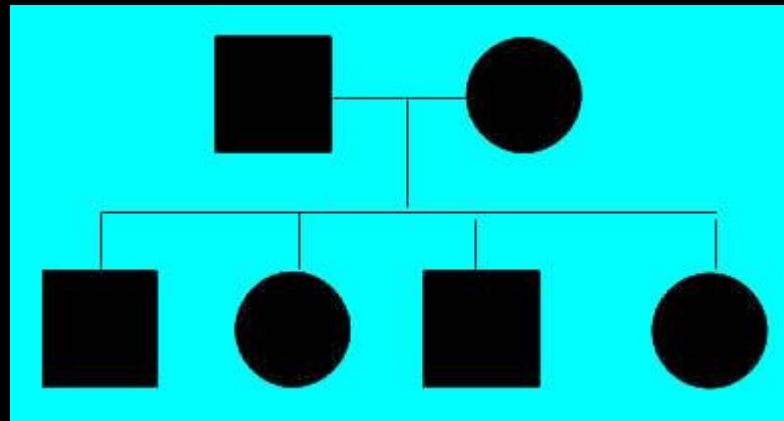
3.3 Один супруг болен (гомозигота по рецессивному гену), другой здоров и не является гетерозиготным носителем. Все потомство здорово, но гетерозиготно по мутантному гену.



# Генная патология

## Аутосомно-рецессивный тип наследования

3.4 Оба супруга гомозиготны по рецессивному гену и больны. Браки редкие, теоретически все потомство должно быть больным.

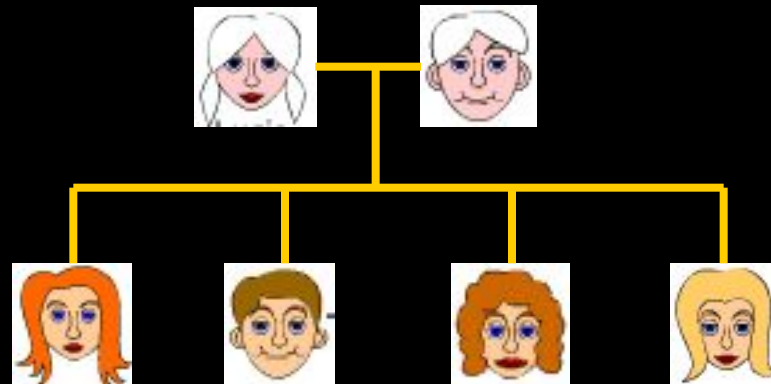




# Генная патология

## Дигетерозиготные состояния

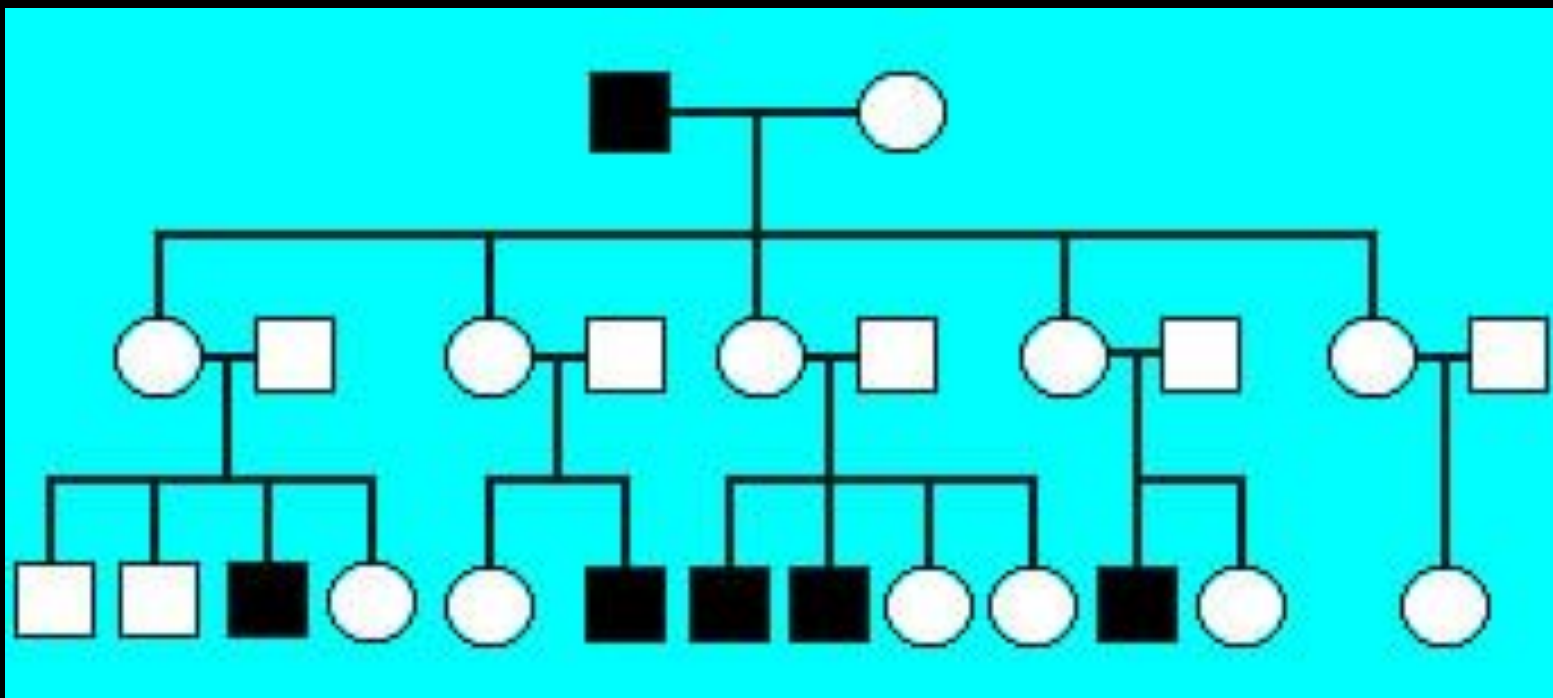
Появление здорового потомства у родителей, имеющих одинаковое аутосомно-рецессивное заболевание, но вызванное различными мутациями в разных локусах одного гена.



Дигетерозиготное состояние по альбинизму

# Генная патология

## X-сцепленный рецессивный тип наследования

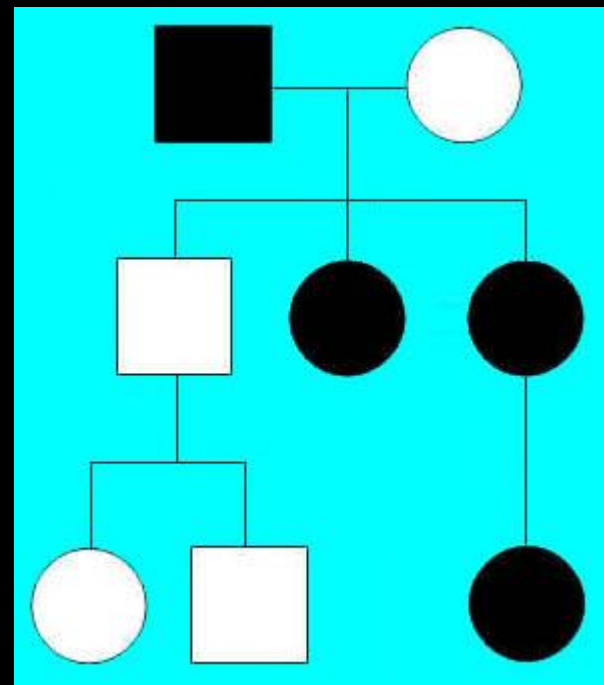


Гемофилия

# Генная патология

Для X-сцепленного доминантного типа наследования характерно:

1. В браке больного мужчины и здоровой женщины все сыновья и их дети здоровы, все дочери гетерозиготны и больны.

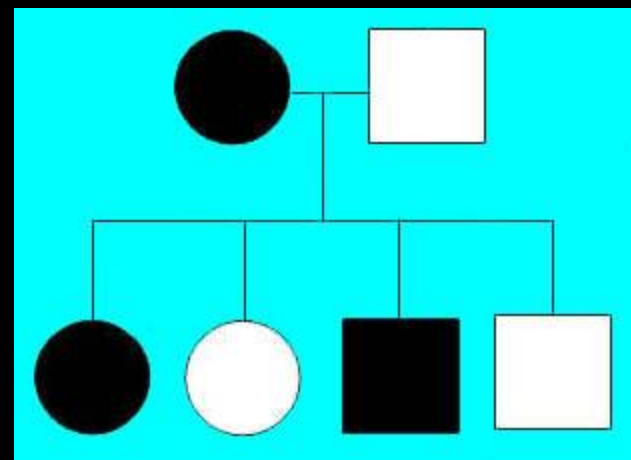


Витамин Д-резистентный рахит

# Генная патология

Для X-сцепленного доминантного типа наследования характерно:

2. В браке гетерозиготной больной женщины и здорового мужчины сегрегация не отличима от аутосомно-доминантного типа наследования (сегрегационная частота у детей 1 : 1).



# Генная патология

Для X-сцепленного доминантного типа наследования характерно:

3. X-сцепленные доминантные заболевания более тяжело протекают у мужчин, вследствие отсутствия у них компенсирующего влияния биохимического продукта нормального аллеля.

# Генная патология

Для диагностики биохимических нарушений используются:

1. Количественное определение патологического метаболита в биологических жидкостях при нормальной диете и при нагрузках.
2. Изучение метаболического кооперирования клеток от здоровых и больных организмов.
3. Сравнение физико-химических свойств мутантного белка с нормальным.
4. Изучение первичной структуры мутантного белка.

# Генная патология

## Генетическая гетерогенность

Ее главным источником является множественный аллелизм отдельного гена.

В антигенной системе АВ0 групп крови выделяют следующие аллели:

$A_1, A_2, A_3, A_4, A_m, A_o, A_x, A_z, A_g, A_e, A_{end}, A_{hel}$

$B_2, B_3, B_w, B_x$  и т.д.

# Генная патология

## Клинический полиморфизм

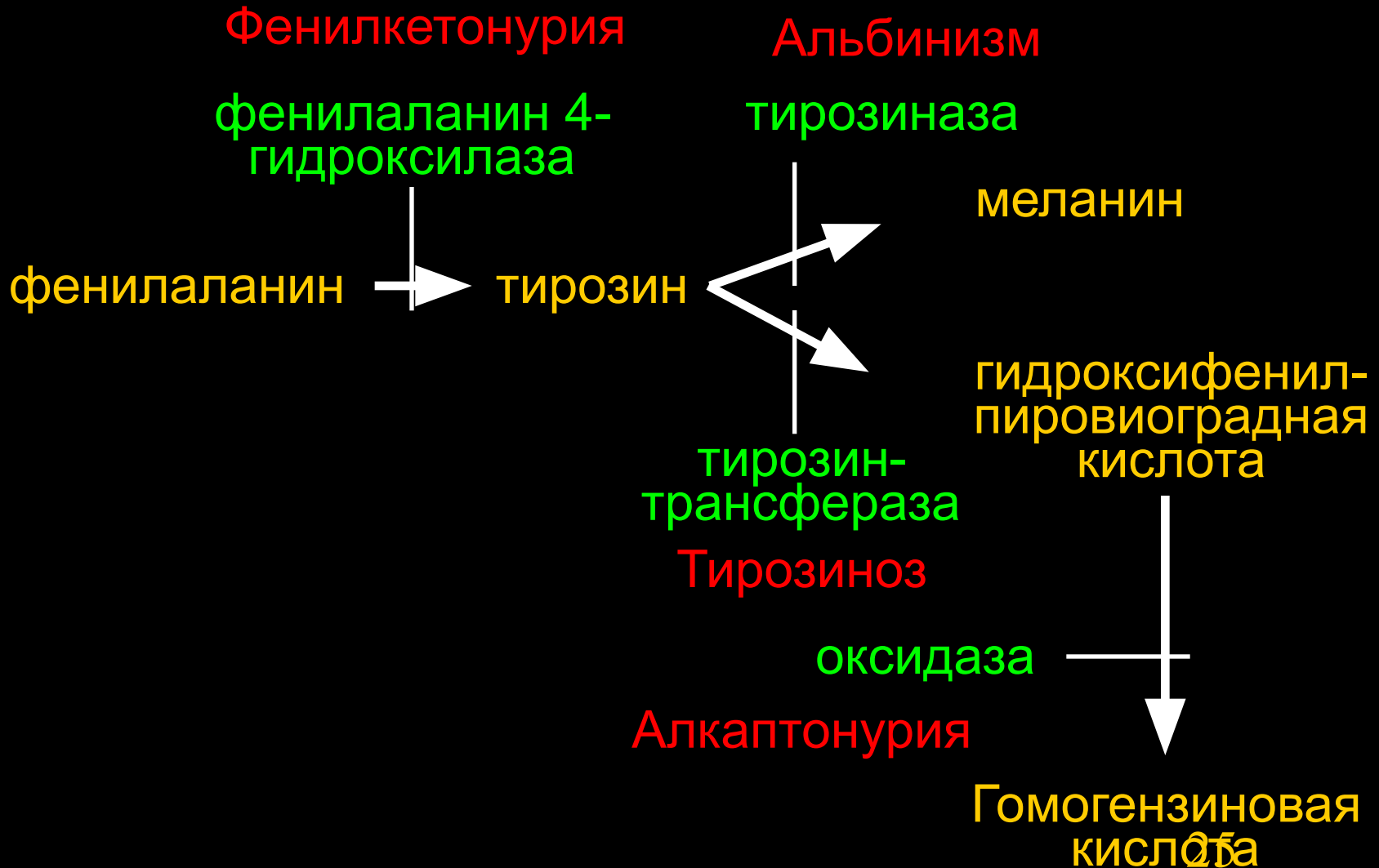
проявляется в:

1. возрасте манифестации
2. динамике проявления симптомов и синдромов
3. спектре симптомов и синдромо-комплексов
4. степени выраженности симптомов и синдромов
5. течении и исходе заболевания



# Генная патология

## Метаболические взаимосвязи



# Распространенность генных заболеваний (9 на 1000 новорожденных)

## Аутосомно-рецессивные (Всего = 2.00)

1. Муковисцидоз – 0.5
2. Фенилкетонурия – 0.1
3. Нейрогенные мышечные атрофии – 0.1
4. Серповидно-клеточная анемия – 0.1
5. Гиперплазия надпочечников – 0.1
6. Врожденная глухота – 0.2
7. Слепота, рецессивная форма – 0.2
8. Неспецифическая умственная отсталость – 0.5
9. Болезнь Тей-Сакса – 0.04
10. Мукополисахаридоз 1 типа – 0.02, 2 типа – 0.02
11. Лейкодистрофия – 0.02
12. Галактоземия – 0.02
13. Гомоцистинурия – 0.01
14. Цистинурия – 0.06
15. Цистиноз – 0.01

## Аутосомно-доминантные (Всего = 7.00)

# Распространенность некоторых генных заболеваний

(на 1000 новорожденных)

## Особенности:

### 1. Муковисцидоз

- на Гавайских островах - 1 : 90 000 у азиатов  
- 1 : 3 800 у европейцев
- на Африканском континенте  
- 1 : 90 000 у коренных жителей
- в Москве - 1 : 2 500 у коренных жителей

### 2. $\beta$ -талассемия - 1.5% в Туркмении

- 3.0% в Грузии, Армении
- 16% в Азербайджане

# Генная патология

## Классификация

1. Энзимопатии
2. Дефекты углеводного обмена
3. Дефекты липидного обмена
4. Дефекты обмена аминокислот
5. Дефекты обмена витаминов
- 6 . Дефекты обмена пуринов и пиримидинов
- 7 . Дефекты синтеза гормонов
- 8 . Наследственные дефекты ферментов эритроцитов
9. Наследственные дефекты циркулирующих белков (гемоглобинопатии)
10. Наследственные дефекты структурных белков (коллагеновые болезни)
11. Наследственные болезни с невыясненным первичным биохимическим дефектом

# Генная патология

## Энзимопатии

1. Мутации соответствующих генов влияет на структурно-функциональное состояние фермента различными путями.
2. Мутация может затрагивать биосинтез фермента как таковой, приводя к снижению его интенсивности.
3. Часто мутации, касаясь фермента, не влияют на его абсолютное содержание.

# Генная патология

## Энзимопатии

4. У гетерозиготных носителей мутации присутствие нормального аллеля сохраняет 50% активности фермента.
5. Большинство ферментов существуют в виде двух и более изоферментов. Мутации могут затрагивать один из них.

# Генная патология




## Энзимопатии

6. Разные мутации по данному ферменту, происходящие в разных кодонах гена, могут затрагивать его разные физико-химические свойства.
7. Для данной энзимопатии степень снижения активности фермента у разных больных коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Проявление каждой энзимопатии зависит от специфической функции фермента.

# Генная патология

## Энзимопатии

8. Биохимический патогенез энзимопатий определяется значением фермента в данном метаболическом пути:

-  накоплением субстрата (в крови, моче, клетках)
-  недостатком содержания продукта
-  активация минорных путей биосинтеза со сдвигом в активности ферментов.



# Генная патология

## Дефекты обмена аминокислот

1. Аутосомно-рецессивные
2. Патогенез обусловлен недостаточностью фермента, осуществляющего катаболизм или анаболизм аминокислот.
3. Известно 30 аминокислородопатий.
4. Диагностика путем прямого определения активности ферментов в культивируемых клетках.

# Генная патология

## Дефекты обмена аминокислот

5. Общие признаки аминоацидопатий служат ацидоз тканей и аминоацидурия. С этим сдвигом гомеостаза связаны рвота, обезвоживание организма, возбуждение, судорожные припадки или наоборот летаргические состояния.
6. Ряд аминоацидопатий характеризуется специфической симптоматикой.

# Генная патология

## Дефекты липидного обмена

### Группы:

1. Липидозы или сфинголипидозы – возникают вследствие нарушений катаболизма структурных липидов, с изменением их содержания в клетках разных тканей и органов.
2. Гипо-гиперлипипротемии – обусловлены изменением содержания липопротеидов в крови с нарушением их транспорта.

# Генная патология

## Сфинголипидозы

Характеризуются прогрессирующими умственными и двигательными расстройствами вследствие изменений в головном мозге, костной ткани, паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки). Сфинголипиды являются важнейшим структурным компонентом клеточных мембран, миелиновых оболочек.

# Генная патология

## Гипо-гиперлипидемии

Липиды плазмы представляют большую группу соединений, в основном жирных кислот, триглицеридов и холестерина, входящих в состав липопротеидов. В зависимости от плотности они подразделяются на хиломикроны, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. Дисбаланс обычно приводит к агрегации холестерина на сосудистой стенке с ранним проявлением атеросклероза, ишемической болезни сердца.

# Генная патология

## Диагностика

1. Различные методы электрофореза и хроматографии (позволяют выявить нарушения метаболизма).
2. ДНК – методы.
3. Иммунологические методы.

# Генная патология

## Просеивающая диагностика

**Скрининг** - предположительное выявление недиагностированной ранее болезни или дефекта с помощью тестов, дающих быстрый ответ.

# Генная патология

## Просеивающая диагностика

### Скрининг характеризуется:

1. Слепым, безотборным подходом к обследованию.
2. Массовым характером обследования.
3. Профилактической направленностью.
4. Двухэтапной диагностикой.



# Генная патология

## Виды скрининга:

1. Сплошной – обследование всех новорожденных на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз.
2. Селективный – обследование группы риска, например, новорожденные с диспепсическими расстройствами, связанными с приемом материнского или коровьего молока.

# Генная патология

- **Фенилкетонурия** – недостаточность (дефект) фермента

фенилаланин-4-гидроксилазы



накопление фенилаланина



накопление фенилпировата



поражение ЦНС, умственная отсталость

(по России-1:10000, по Курской обл. -1:5500)

# Генная патология

## Патогенез фенилкетонурии:

- **дефект** фенилаланин-4-гидроксилазы



# Генная патология

- **Лечение фенилкетонурии**

1. Малобелковая диета

2. Белковые гидролизаты (без фенилаланина, но с тирозином) – фенил-фри, тетрафен, лофенолак

3. Ноотропные средства

4. Лекарства с промедиаторным действием

5. Тиреоидные гормоны

# Генная патология

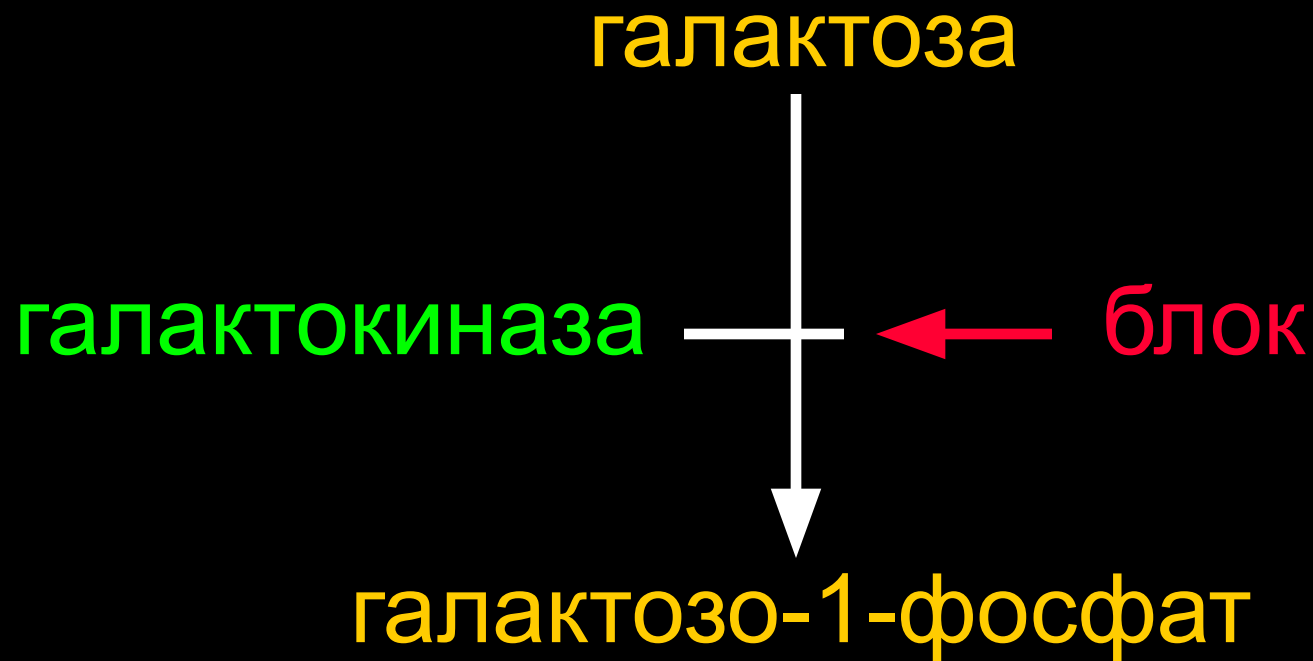
- **Галактоземия** – наследственная непереносимость галактозы  
1:15.000-20.000



При отсутствии молочных продуктов в пище клиники нет.

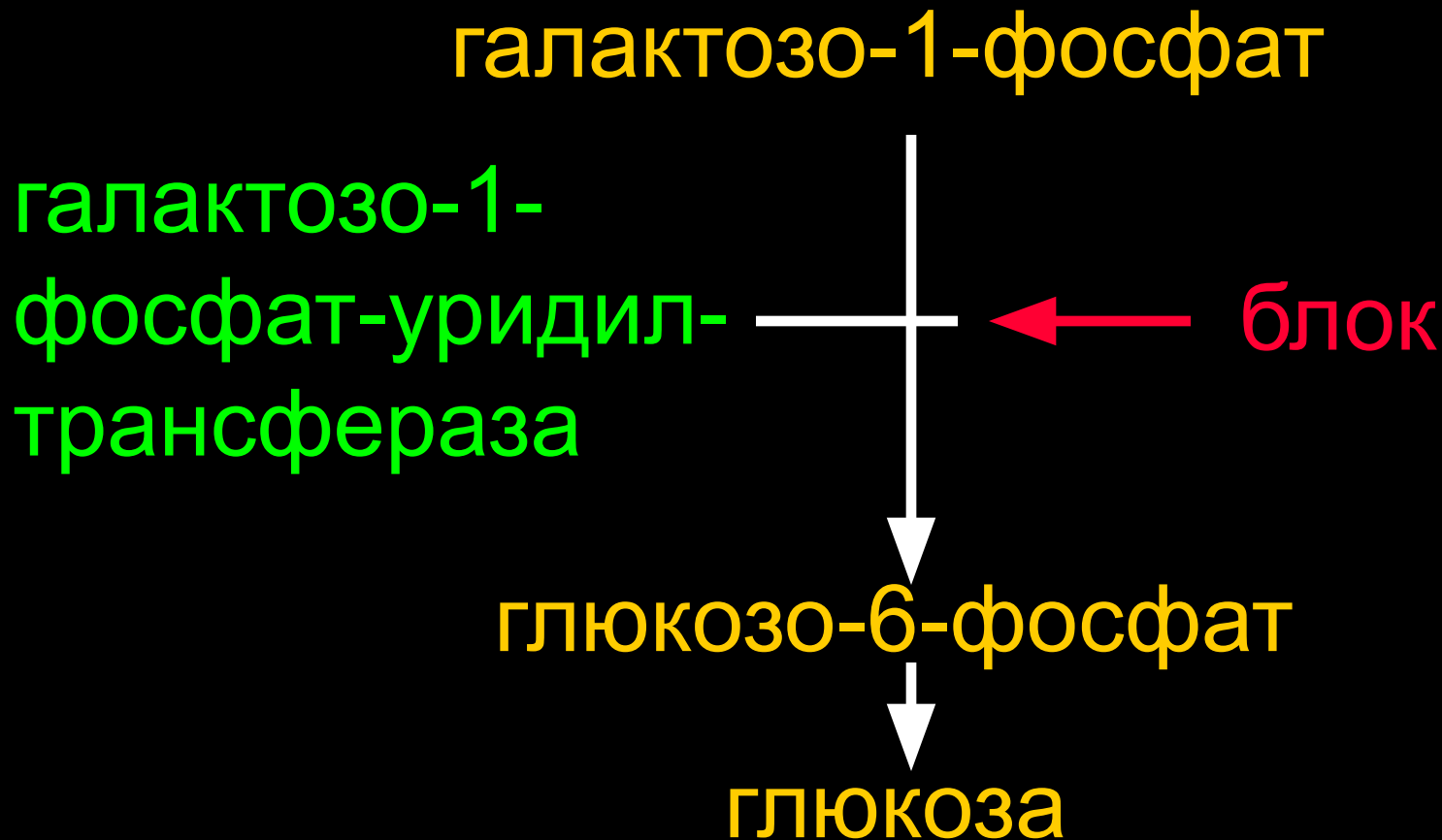
# Генная патология

- Патогенез галактоземии 1 типа



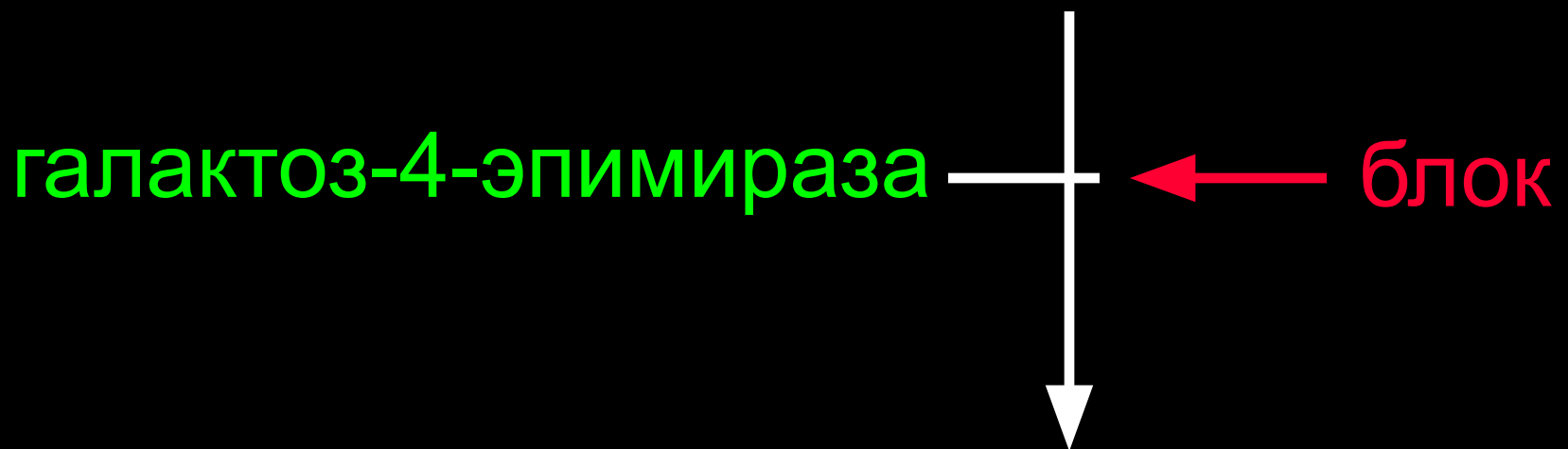
# Генная патология

- Патогенез галактоземии 2 типа



# Генная патология

- Патогенез галактоземии 3 типа  
неактивная форма галактозо-1-  
фосфат-уридил-трансферазы



активная форма галактозо-1-  
фосфат-уридил-трансферазы



# Генная патология

- **Лечение галактоземии**

1. Диета, не содержащая молочных продуктов (смеси на основе сои) – безлактозная диета
2. Стимуляторы ЦНС
3. Гепатопротекторы
4. Антиоксиданты
5. Оперативное лечение катаракты

# Генная патология

- **Гомоцистинурия** – наследственное нарушение обмена метионина  
1:50.000-250.000



Черепно-лицевые и костно-мышечные дисморфии

# Генная патология

- Гомоцистинурия



Астеническое телосложение, высокий рост, арахнодактилия, зубо-челюстные нарушения<sup>51</sup>

# Генная патология

- Патогенез гемоцистинурии:

блок в-цистатионинсинтазы

усиление синтеза сульфатированных  
протеогликанов

вторичные изменения соединительной ткани

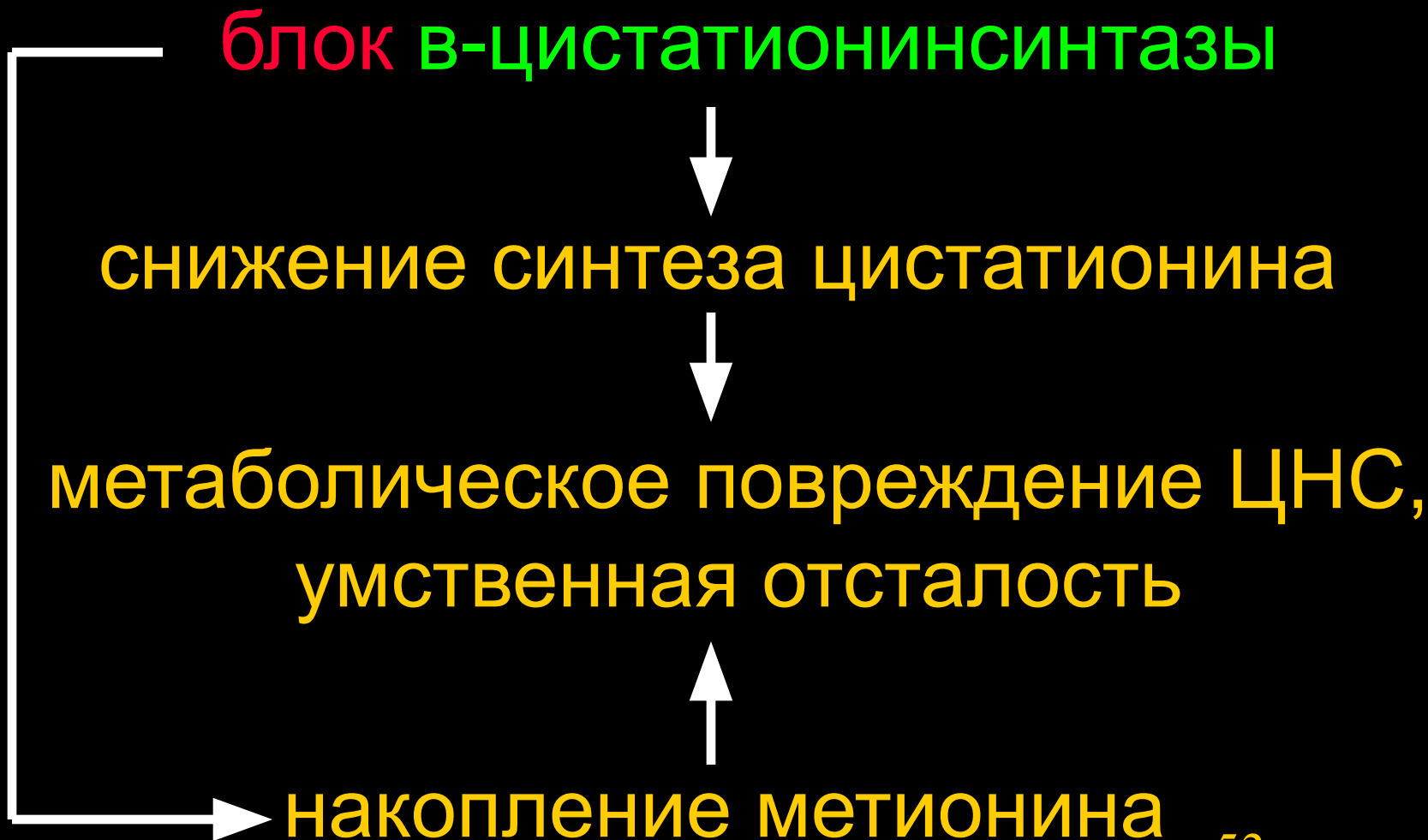
патология  
ССС

костные  
деформации

подвывих  
хрусталика

# Генная патология

- Патогенез гомоцистинурии:



# Генная патология

- Патогенез гемоцистинурии:

появление гемоцистина в тканях и жидкостях организма



повреждение  
интимы сосудов



активация фактора  
Хагемана



тромбозы и дегенеративно-некротические изменения органов и тканей

# Генная патология

- **Лечение гомоцистинурии:**
  1. Диета с ограничением белков животного происхождения
  2. Витамин B6
  3. Гепатопротекторы
  4. Антикоагулянты
  5. Ноотропные препараты

# Генная патология

- **Синдром Марфана** – системное наследственное заболевание соединительной ткани (1:10.000-15 000)

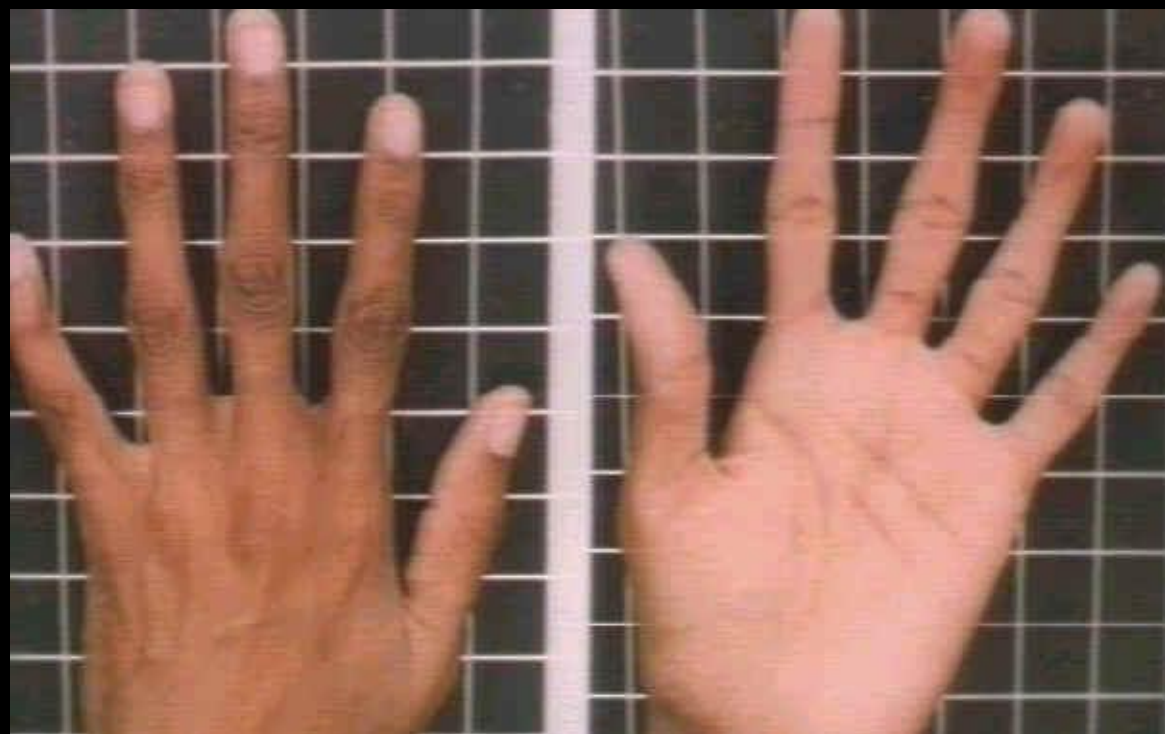


Черепно-лицевые дизморфии, подвывих хрусталика<sup>56</sup>



# Генная патология

- Синдром Марфана



Высокий рост, длинные конечности, арахнодактилия

# Генная патология

- Синдром Марфана

Высокое небо,  
зубной дизостоз



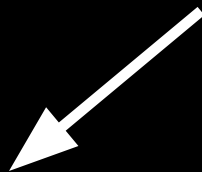
# Генная патология

- Патогенез синдрома Марфана:

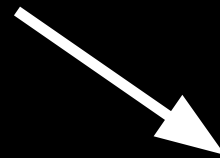
функционирование **патологического**  
**гена**



**диэнцефальные нарушения**



**высокий рост**



**расстройства  
психики**

# Генная патология

- Патогенез синдрома Марфана:

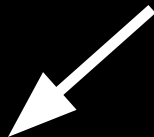
функционирование **патологического гена**



неполноценность соединительной ткани



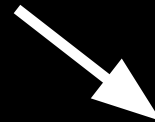
изменения скелетной и мышечной ткани



аракнодактилия



патология ЖКТ



подвывих хрусталика

# Генная патология

- Патогенез синдрома Марфана:

функционирование **патологического гена**

↓  
неполноценность соединительной ткани

↓  
изменения скелетной и мышечной ткани

↙  
кифоз, сколиоз

↓  
разболтанность

суставов

↘  
спонтанный  
пневмоторакс

# Генная патология

- Патогенез синдрома Марфана:

функционирование **патологического гена**

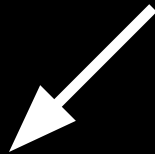


недостаточность коры надпочечников



↑ экскреция с мочой хондроитинсерной и  
глюкуроновой кислот

расщепление  
эластических  
волокон



поражение сосудов  
с формированием  
аневризм

# Генная патология

- **Лечение синдрома Марфана :**
  1. Диета с высоким содержанием жира (блокада секреции СТГ) с детского возраста
  2. В-адреноблокаторы
  3. Препараты калия
  4. Витамины
  5. Хирургическая коррекция, массаж

# Генная патология

**Муковисцидоз** — системное наследственное поражение экзокринных желез, как слизиобразующих (респираторного и кишечного тракта), так и серозных (слюнных, потовых, слезных, ферментативных).  
Частота - 1:2.500.



# Генная патология

- Патогенез муковисцидоза:  
дефект гена транспортного белка



нарушение транспорта Na и Cl



увеличение осмотического давления и  
вязкости секрета экзокринных желез



полиферменто-  
патии



обструкция малых  
выводных протоков,  
кисто-фиброз желез

# Генная патология

- Патогенез муковисцидоза:

увеличение вязкости секрета

экзокринных желез

слипание каловых  
масс, кишечная  
непроходимость,  
мальабсорбция

потеря солей  
организмом,  
солевой шок

хронические  
бронхиты и  
пневмонии

непроходимость  
семявыносящих  
протоков, аспермия

# Генная патология

- **Лечение муковисцидоза :**

1. Диета с повышенным содержанием белков, овощей и NaCl, ограничением жиров
2. Пищеварительные ферменты
3. Витамины
4. Антибиотики (по показаниям)
5. Муколитики (по показаниям)