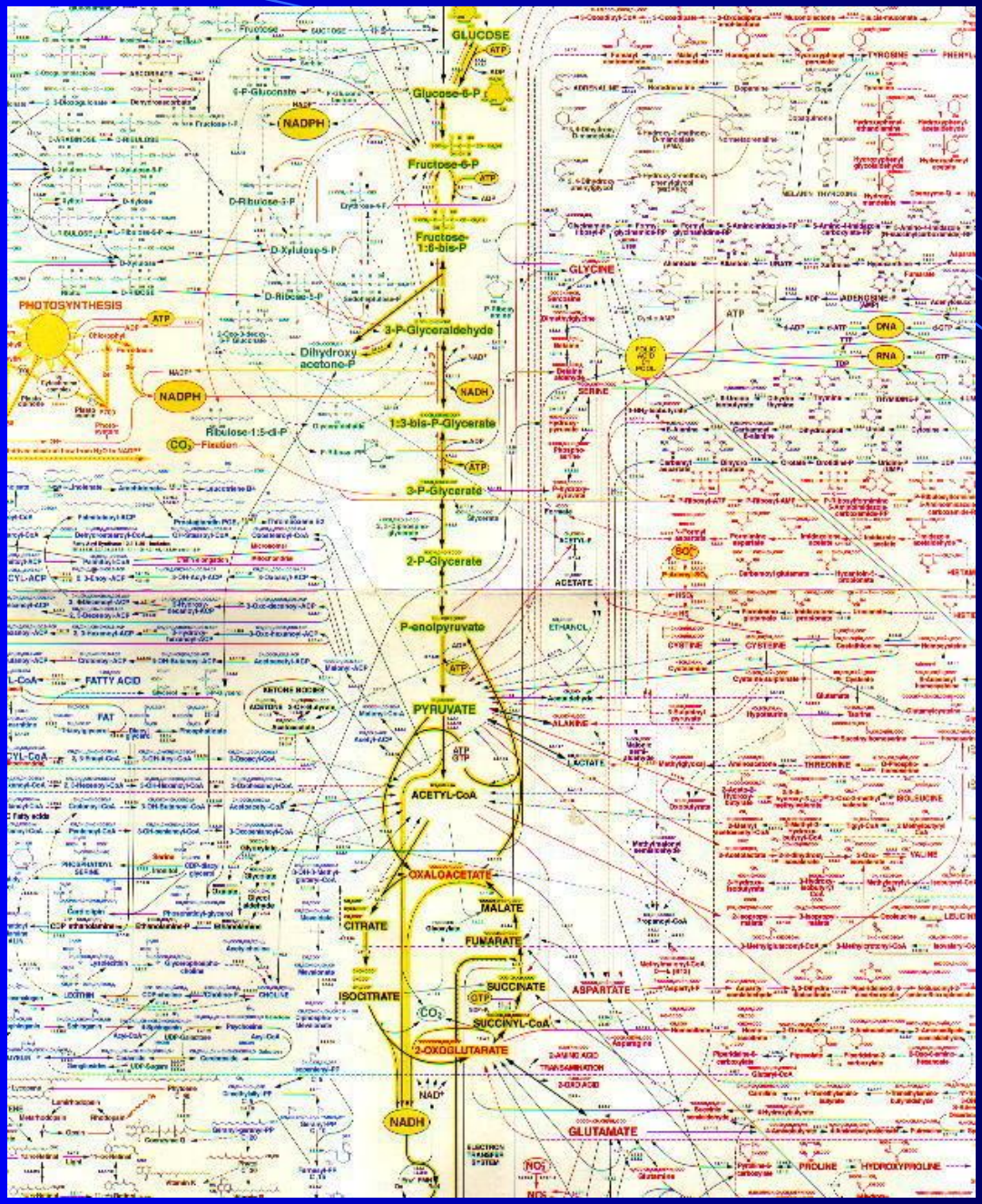
Наследственные болезни обмена веществ

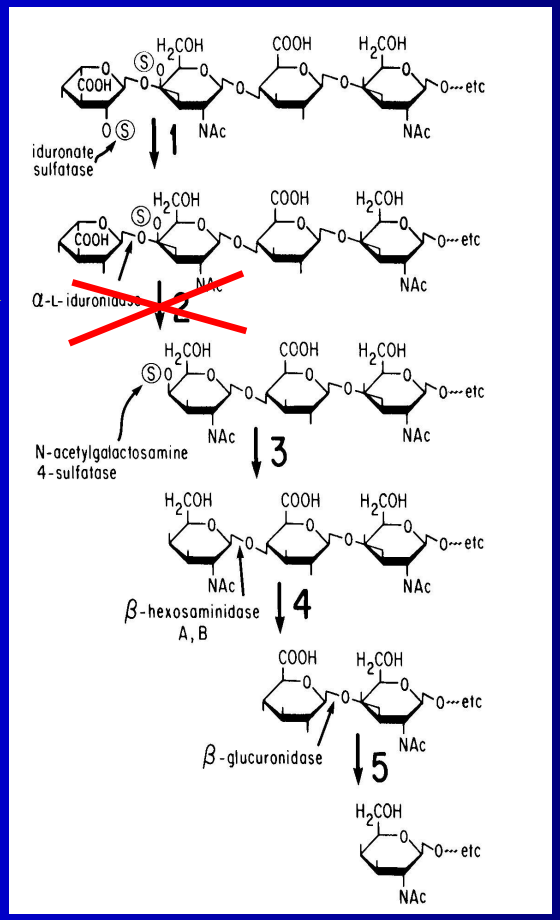


Метаболизм – совокупность взаимосвязанных биохимических процессов в организме.

Каждая биохимическая реакция в организме катализируется ферментами

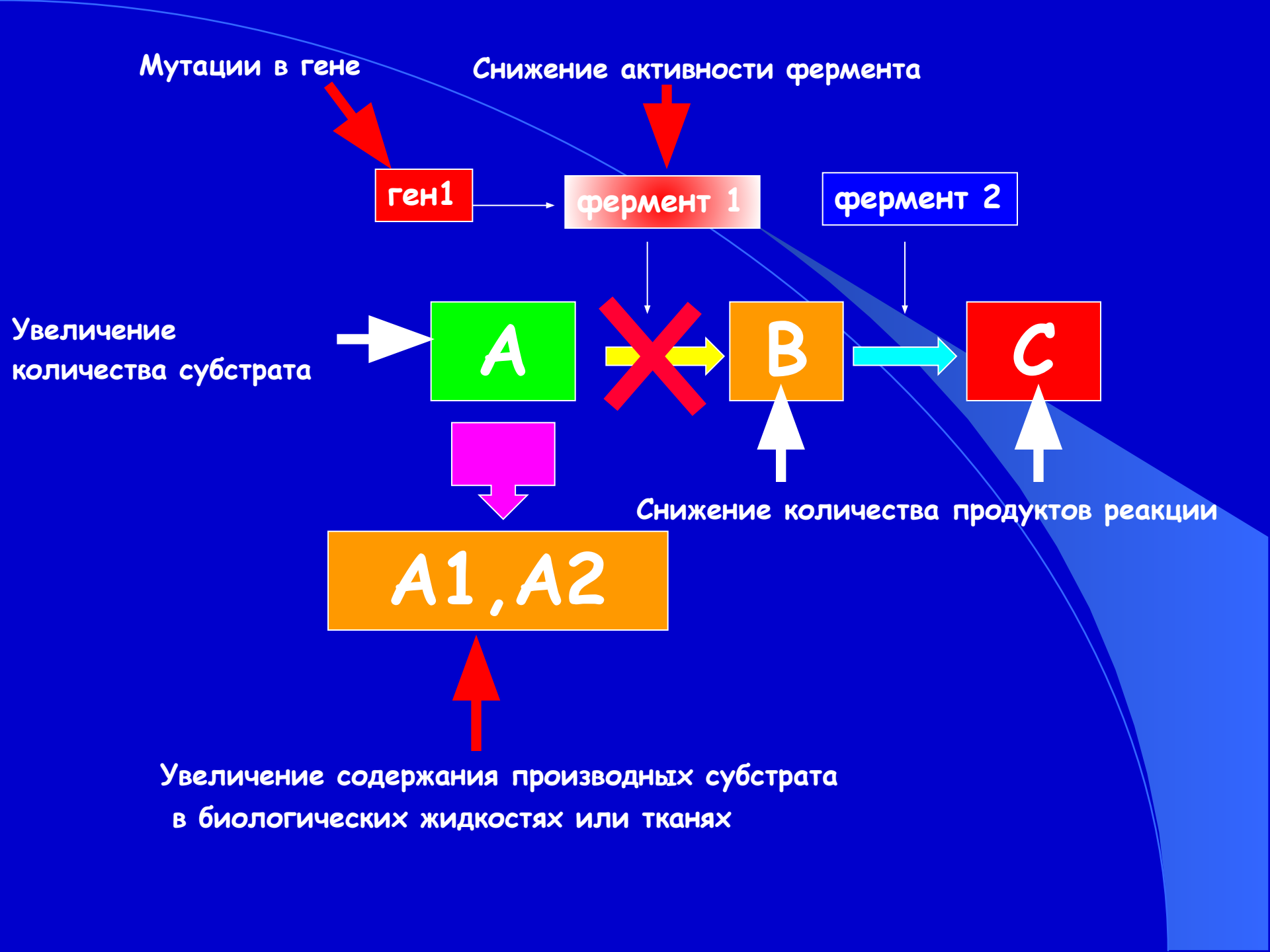
Наследственные нарушения метаболизма

MPS I



Мутации в гене, кодирующем фермент приводят к нарушению его работы

Метаболизм дерматансульфата


Мутации в гене
Снижение активности фермента
ген1
фермент 1
фермент 2
Увеличение количества субстрата
A
B
C
Снижение количества продуктов реакции
A1,A2
Увеличение содержания производных субстрата в биологических жидкостях или тканях

Классификация

22 подкласса в зависимости от пораженного метаболического пути

Подклассы:	**частота**
Аминоацидопатии	31%
Органические ацидурии	27%
Дефекты цикла мочевины	21%
Дефекты дыхательной цепи митохондрий	12%
Гликогенозы	8%
Дефекты митохондриального в-окисления	8%
Перокисомные заболевания	4%

Нарушения метаболизма- наследственные заболевания

1. Аутосомно-рецессивный (подавляющее большинство форм)
2. Х-сцепленный
3. Митохондриальный
4. Аутосомно-доминантный (редко)

Известно более 500 форм наследственных нарушений метаболизма

Наследственные нарушения метаболизма – редкие заболевания

Частота встречаемости

Заболевания	Частота
Аутосомно-рецессивный тип наследования	
Фенилкетонурия	1:8 000
Болезнь Тея-Сакса	1:120 000
(среди евреев-ашкенази)	1:3 000
Болезнь Гоше	1:40 000
Болезнь Краббе	1:100 000
Х-сцепленный рецессивный тип наследования	
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	1:40 000
Мукополисахаридоз тип II	1:70 000

Как проявляются наследственные нарушения метаболизма

- В большинстве случаев заболевания сопровождаются поражением многих систем органов
- Могут проявляться в любом возрасте от младенческого до взрослого, в зависимости от метаболического дефекта

Диагностика

- Клинические симптомы, как правило, неспецифичны
- Многие заболевания чрезвычайно сходны по клиническим проявлениям
- Точная диагностика возможна только с помощью лабораторных методов

Зачем выявлять НБО?

НБО – обширный класс редких моногенных болезней, суммарная частота которых высока (не менее чем 1:500 – 1:1000 живых новорожденных).

Многие из НБО поддаются лечению. Для некоторых возможно полная клиническая коррекция.

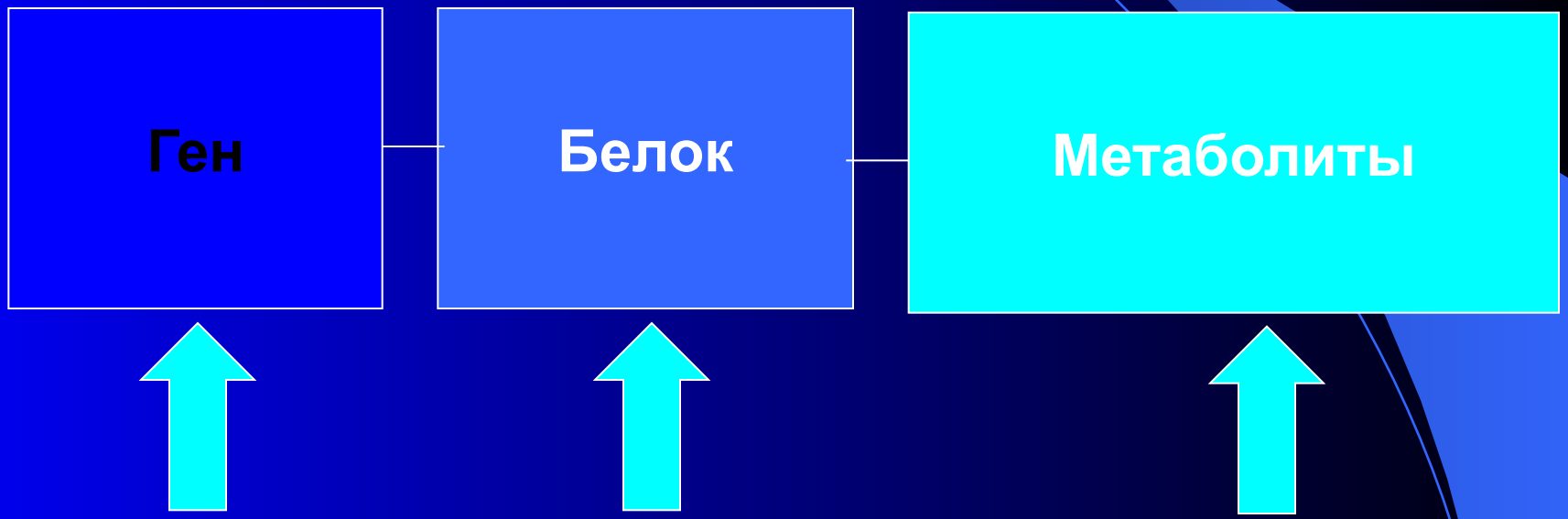
При точно установленном диагнозе возможно проведение дородовой (пренатальной) диагностики в семье.

НБО – небольшое число крайне редких моногенных заболеваний. Подавляющее большинство- неизлечимы

Основные методы точной диагностики НБО

- Биохимические
- Молекулярно- генетические

Диагностика НБО

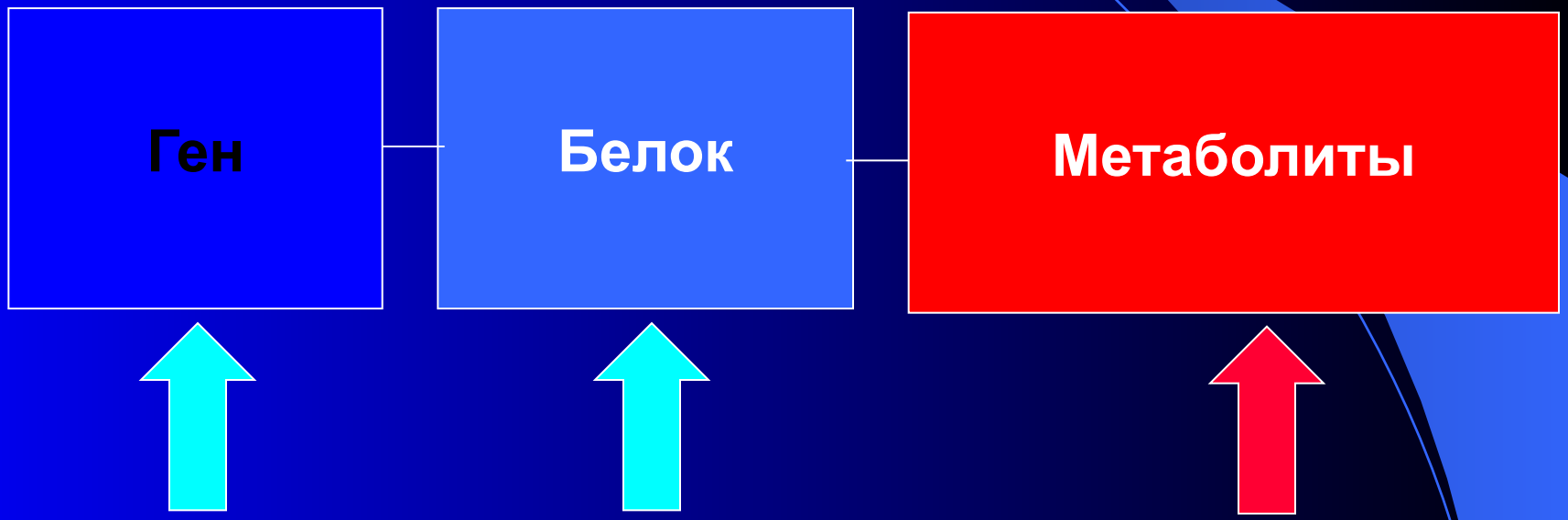


ДНК-диагностика

Энзимодиагностика и другие методы анализа белков

Хроматографические или другие количественные методы

Диагностика НБО



ДНК-диагностика

Энзимодиагностика и другие методы анализа белков

Хроматографические или другие количественные методы

Хроматографические методы, применяемые в диагностике НБО

Аминокислоты	АКА,ВЭЖХ	Аминоацидопатии
Органические кислоты	ГХ-МС	Органические ацидурии, Аминоацидопатии
Пурины/пиримидины	ВЭЖХ	Нарушения обмена пуринов/пиримидинов
ОДЦЖК, фитановая, кислота, плазмологены	ГХ-МС	Пероксисомные б-ни
Метаболиты холестерина	ГХ-МС	Синдром СЛО
Катехоламины, аминокислоты	ВЭЖХ	Болезни нейротрансмиттерного обмена
Моно- и дисахариды	ВЭЖХ	Нарушения углеводного обмена
гормоны	ВЭЖХ	Наследственные эндокринопатии
Карнитин и его эфиры	ГХ-МС	нарушения митохондриального в-окисления

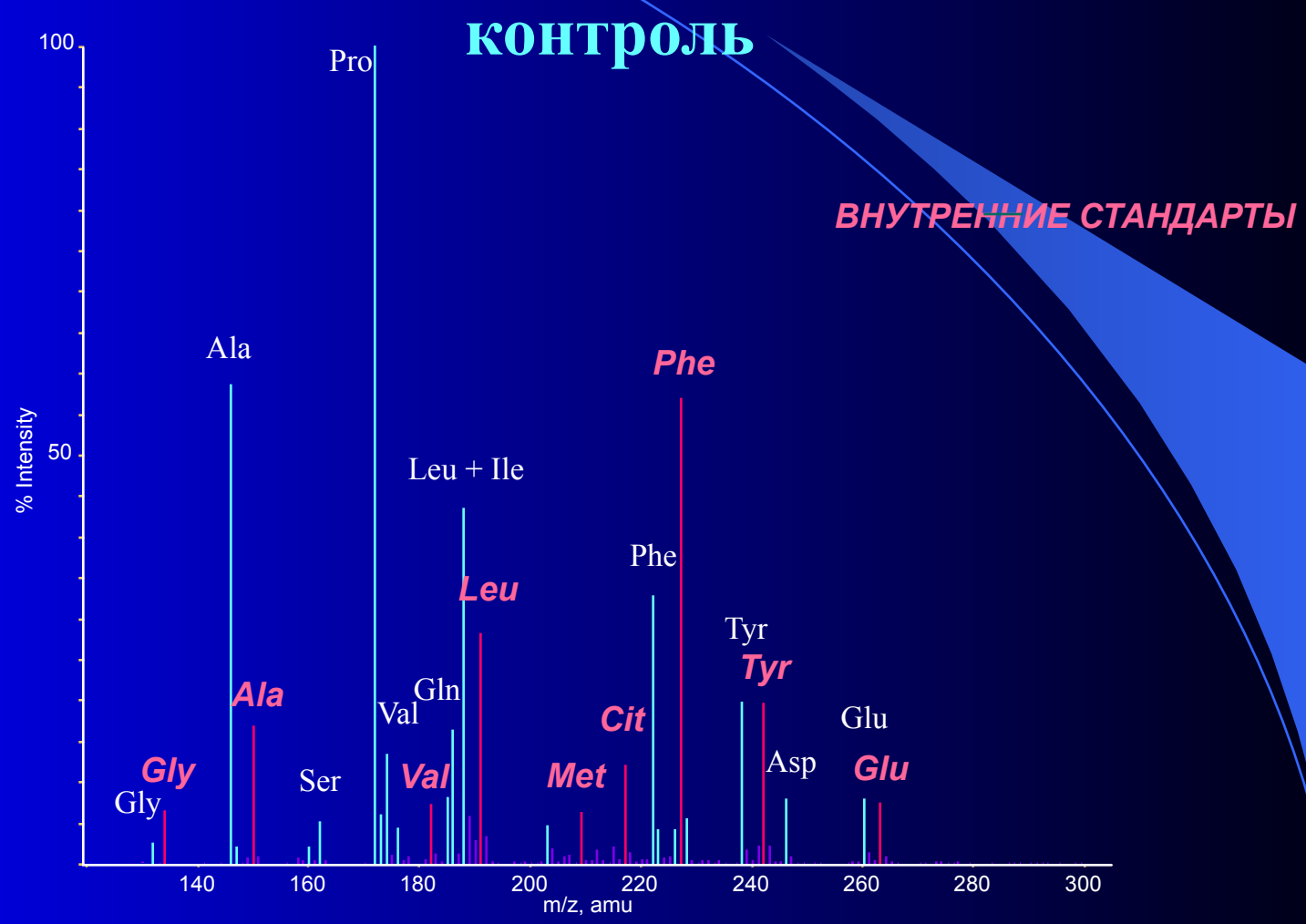
Тандемная масс спектрометрия- современная технология диагностики НБО

Позволяет анализировать большое число метаболитов, а значит выявлять большое число наследственных нарушений обмена веществ

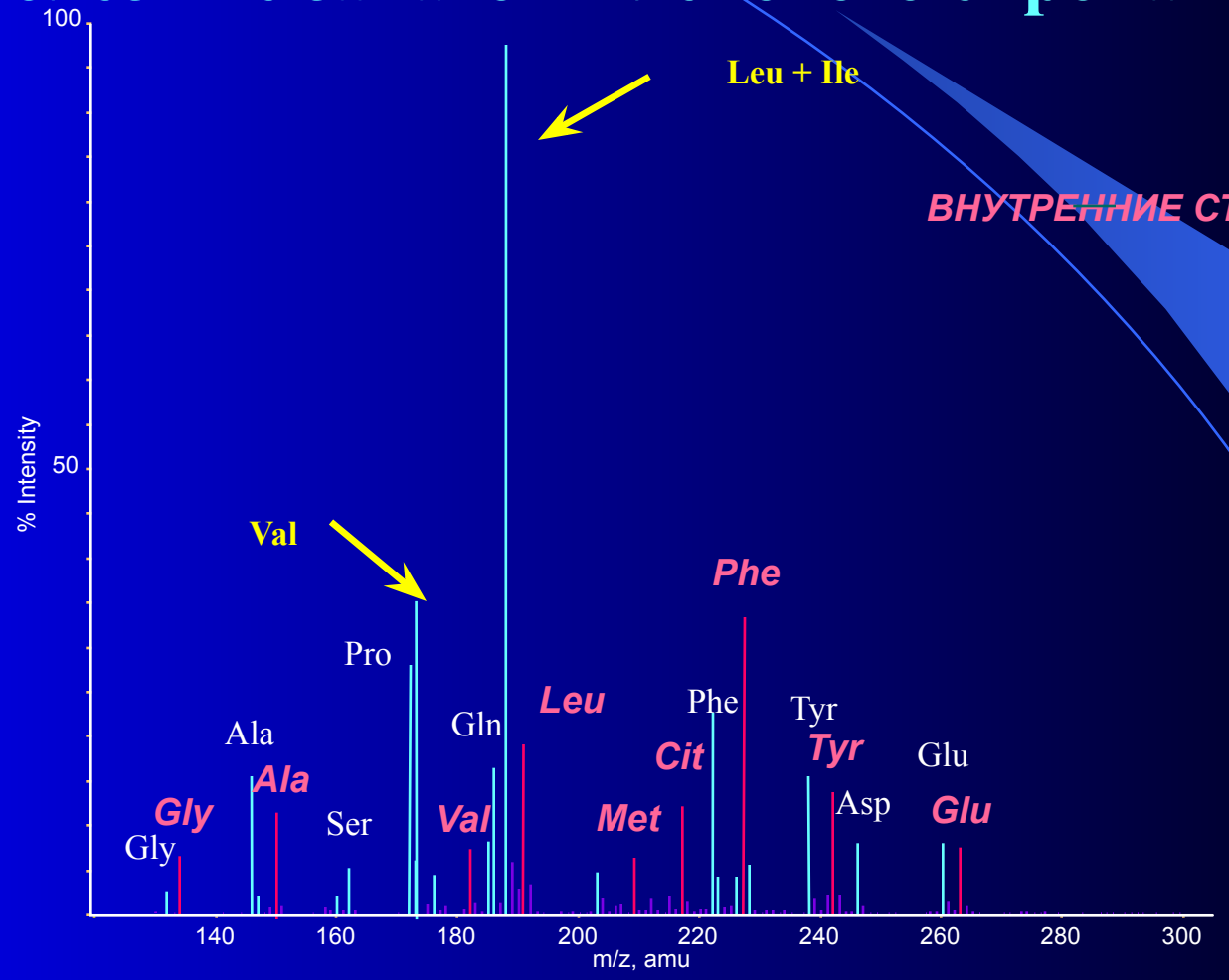
Время анализа одного образца- несколько минут

Требуется небольшое количество биологического материала (пятно высушенной крови)

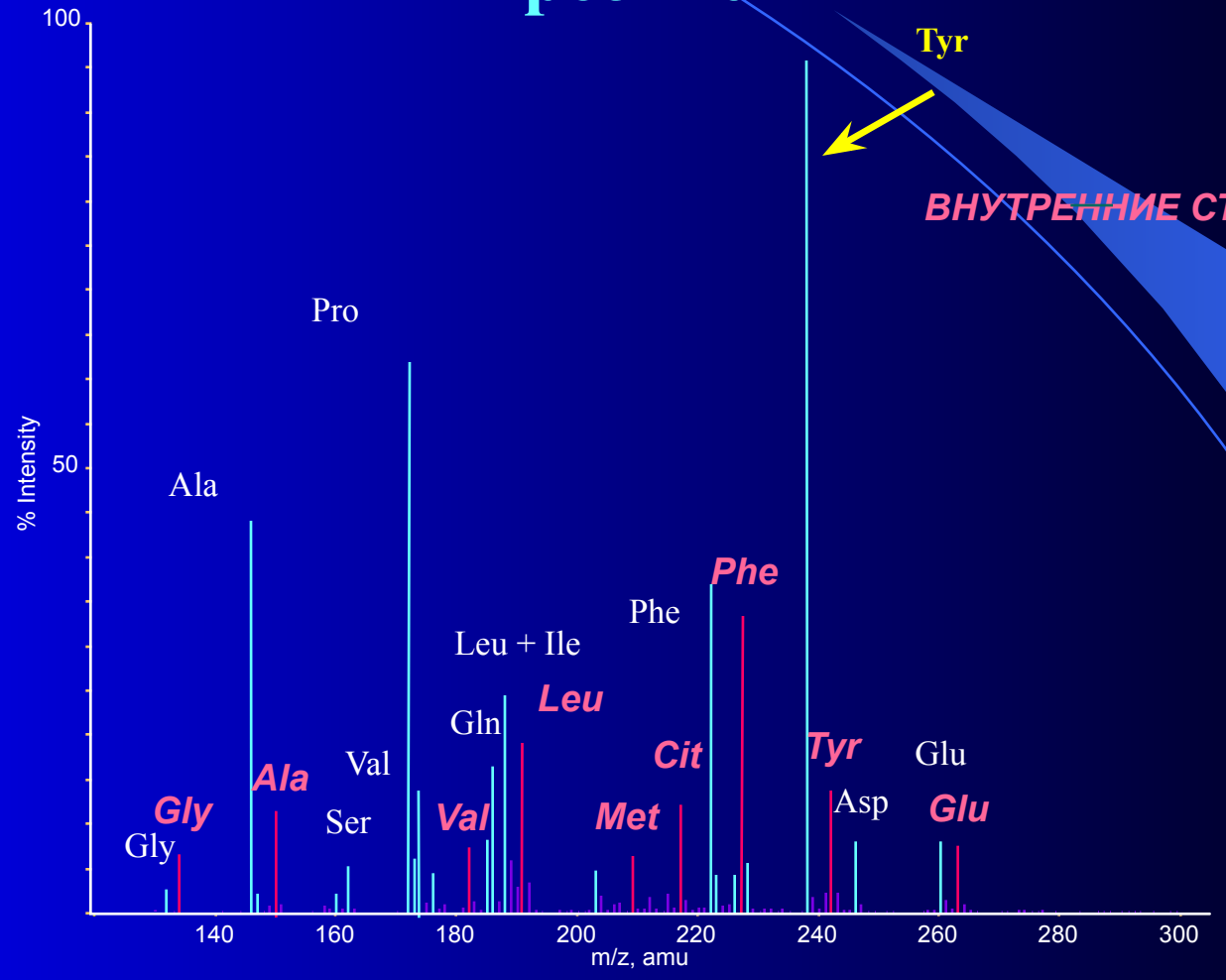
Аминокислоты



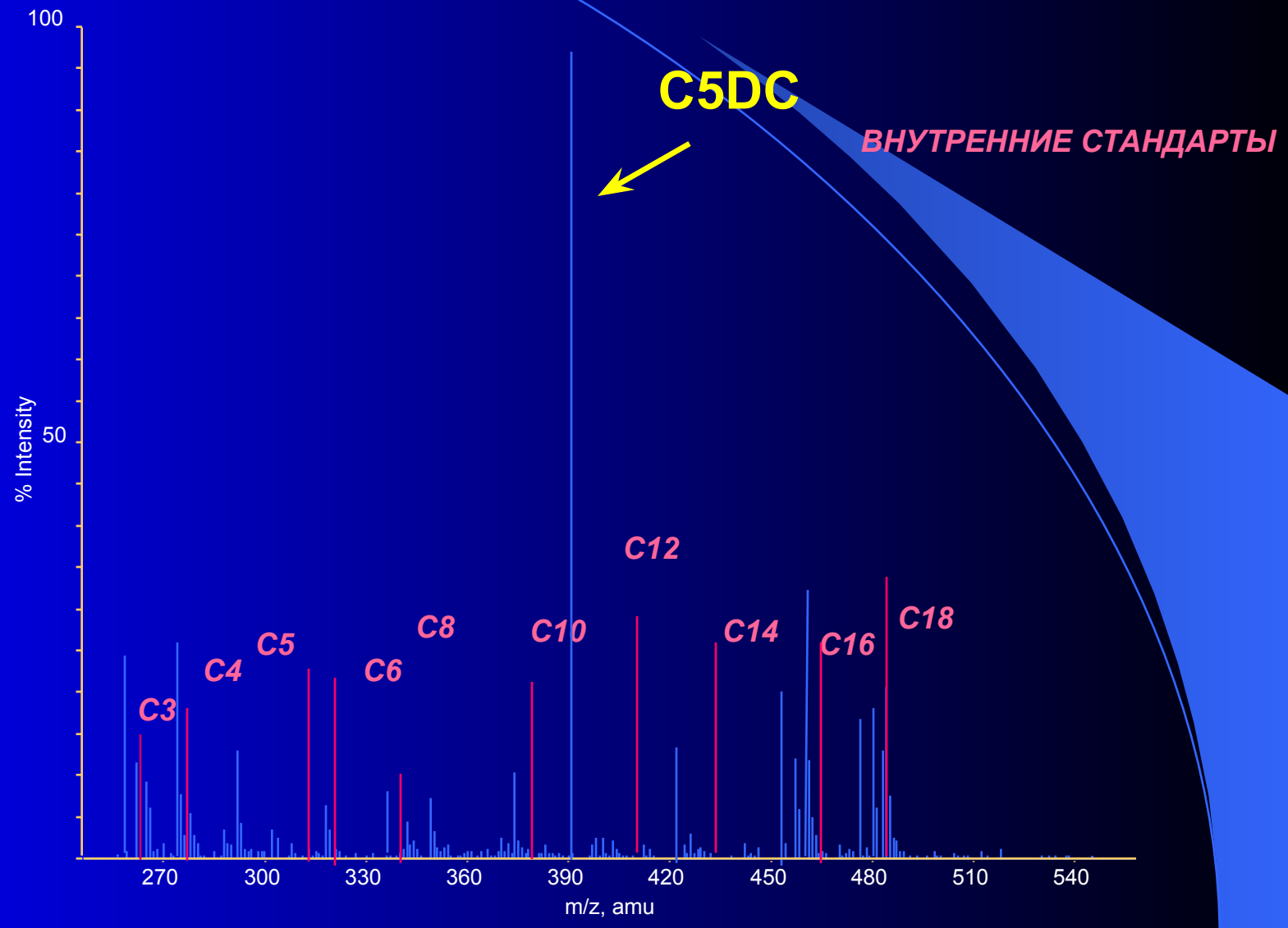
Болезнь с запахом кленового сиропа мочи



тирозинемия



Глутаровая ацидурия тип 1



Тандемная-масс спектрометрия

Аминоацидопатии

Лейциноз (1:185 000)
ФКУ (1:8000)
Тирозинемия тип 1 (1:100 000)
Некетотическая Гиперглицинемия (1:55 000)
Цитрулинемия (1:250 0000)

Органические ацидурии

Глютаровая ацидурия тип 1 (1:30 000)
Пропионовая ацидемия (1:50 000)
Метилмалоновая ацидурия (1:48 000
Изовалериановая ацидурия (1:50 000

Дефекты β-окисления

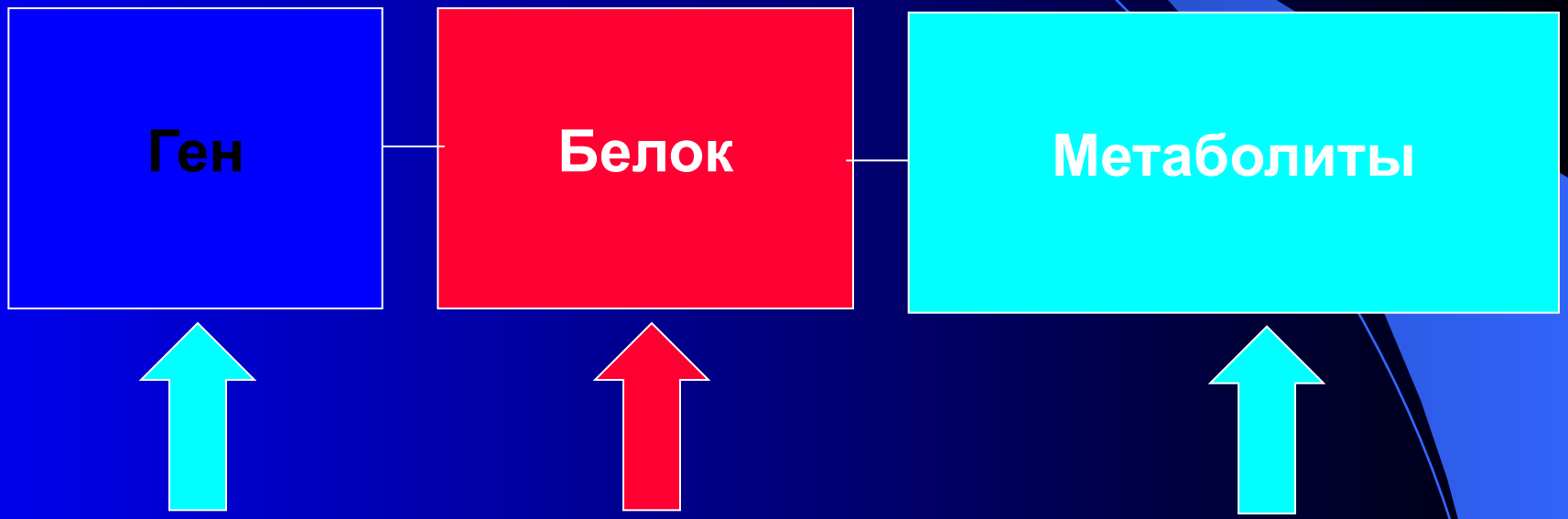
Недостаточность SCAD
Недостаточность MCAD (1:8000)
Недостаточность VLCAD
Недостаточность LCAHD
Недостаточность CPT1
Недостаточность CPT2
Другие дефекты β-окисления

Наследственные нарушения метаболизма возможно выявить до начала клинических проявлений

Массовый скрининг новорожденных

- Во всех странах проводится массовое обследование новорожденных на некоторые из НБО (фенилкетонурия)
- В некоторых странах скрининг включает 30 форм НБО
- Современные технологии позволяют проводить скрининг на многие из НБО

Диагностика НБО



ДНК-диагностика

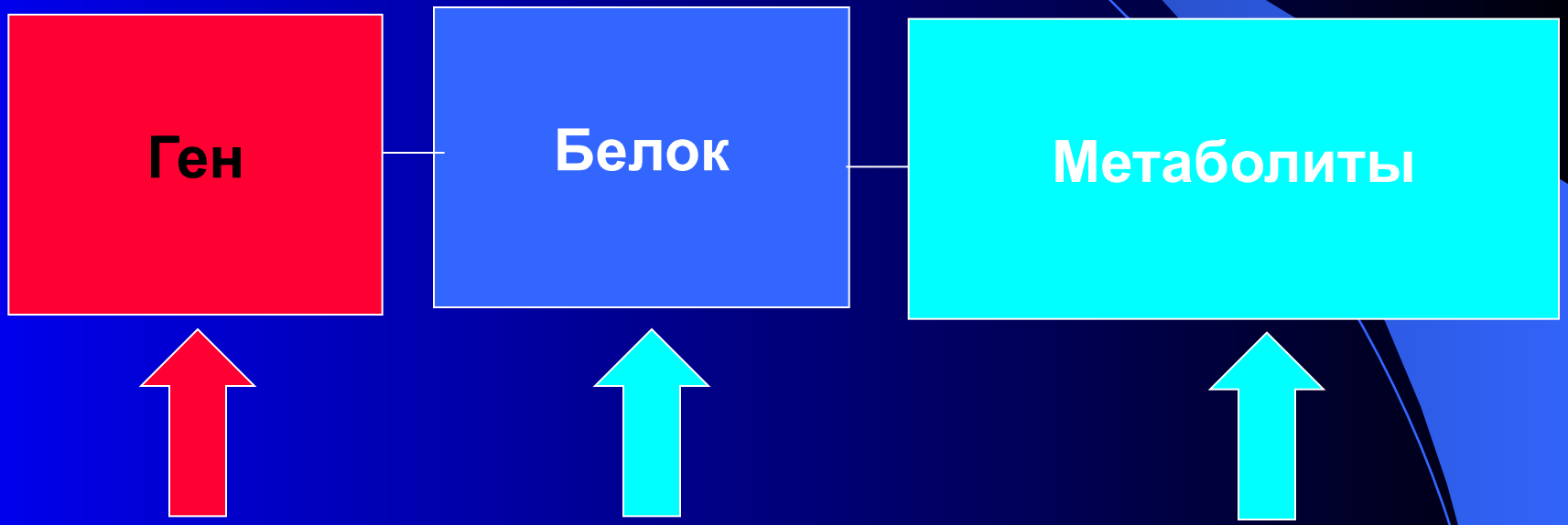
Энзимодиагностика и другие методы анализа белков

Хроматографические или другие количественные методы

Определение активности ферментов

- Биологический материал: лейкоциты периферической крови, плазма крови, культура кожных фибробластов, пренатальная диагностика – ворсины хориона
- Субстраты – флуорогенные , хромогенные и радиоактивные

Диагностика НБО



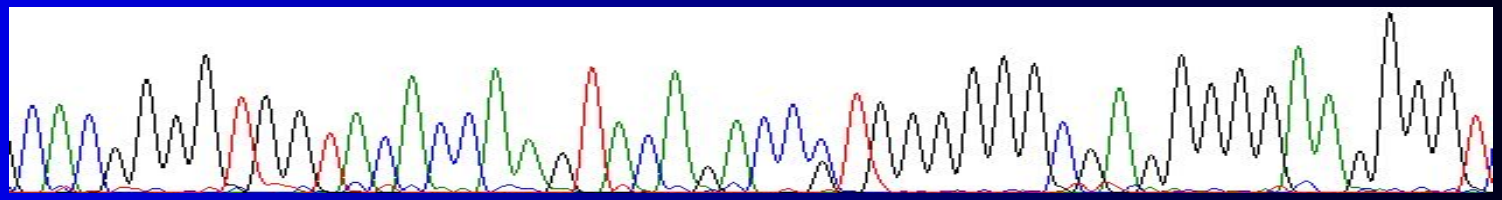
ДНК-диагностика

Энзимодиагностика и другие методы анализа белков

Хроматографические или другие количественные методы

ДНК-диагностика

- Простой и быстрый анализ (выявление определенной, обычно частой мутации в гене)
- Длительный и сложный анализ (для поиска редких мутаций)



ДНК-диагностика

- Диагностика носительства заболеваний (крайне важно для Х-сцепленных форм болезней и заболеваний частых в определенных этнических группах)
- Диагностика заболеваний с неизвестным первичным биохимическим дефектом
- Диагностика заболеваний при которых биохимические методы сложные и требуют проведения инвазивных процедур (например биопсия печени)
- Пренатальная диагностика
- Предимплантационная диагностика

Диагностика в России
(лаборатория НБО ГУ МГНЦ РАМН)

- Диагностика возможна для 150 форм заболеваний
- Для 40 форм проводится ДНК-диагностика
- Разрабатываются методы диагностики для 20 форм НБО

Массовый скрининг новорожденных

- На некоторые из заболеваний проводится обследование всех новорожденных в России (НБО: галактоземия, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия другие болезни: муковисцидоз, гипотиреоз)

Семья

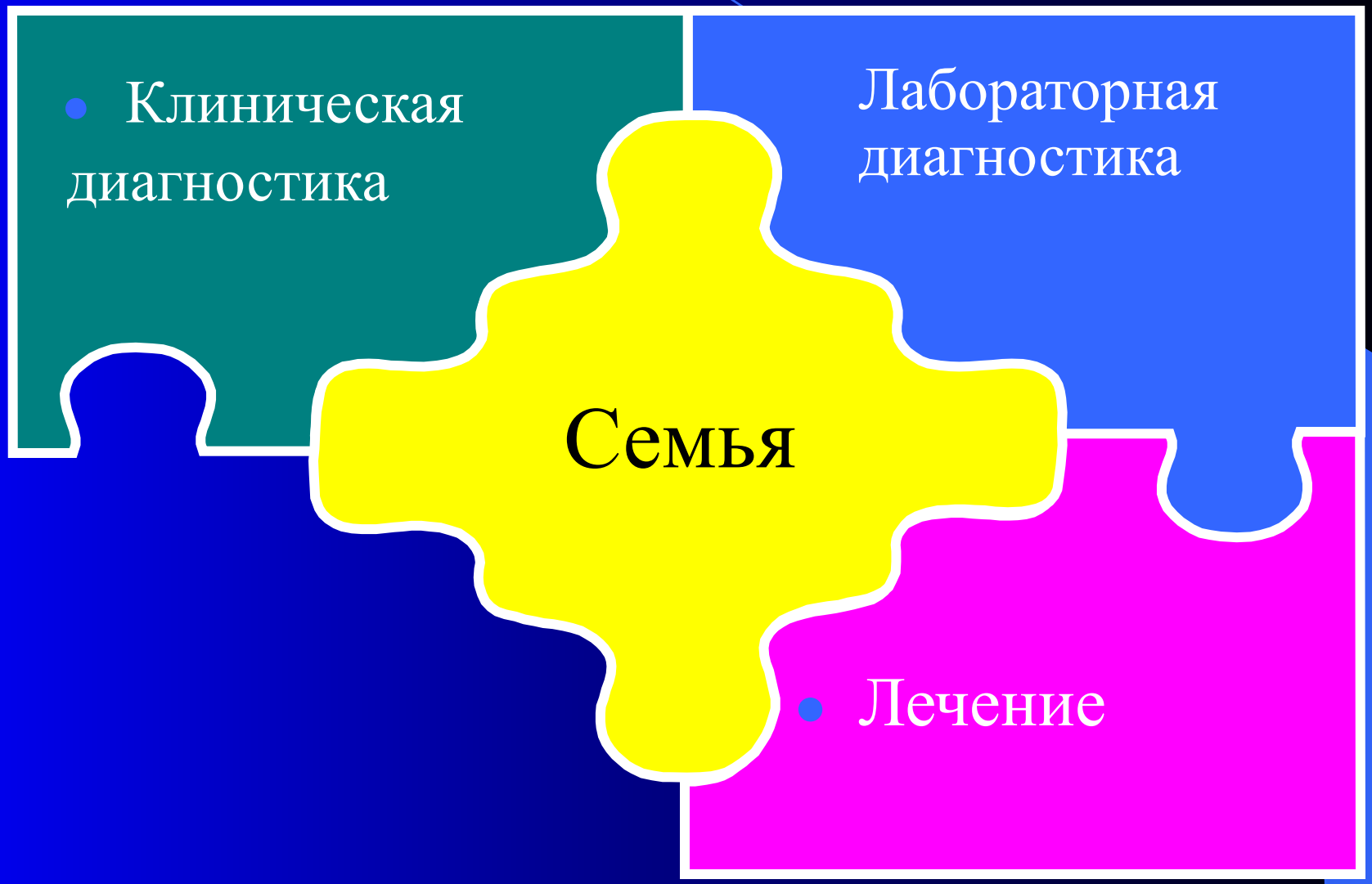
- Клиническая диагностика

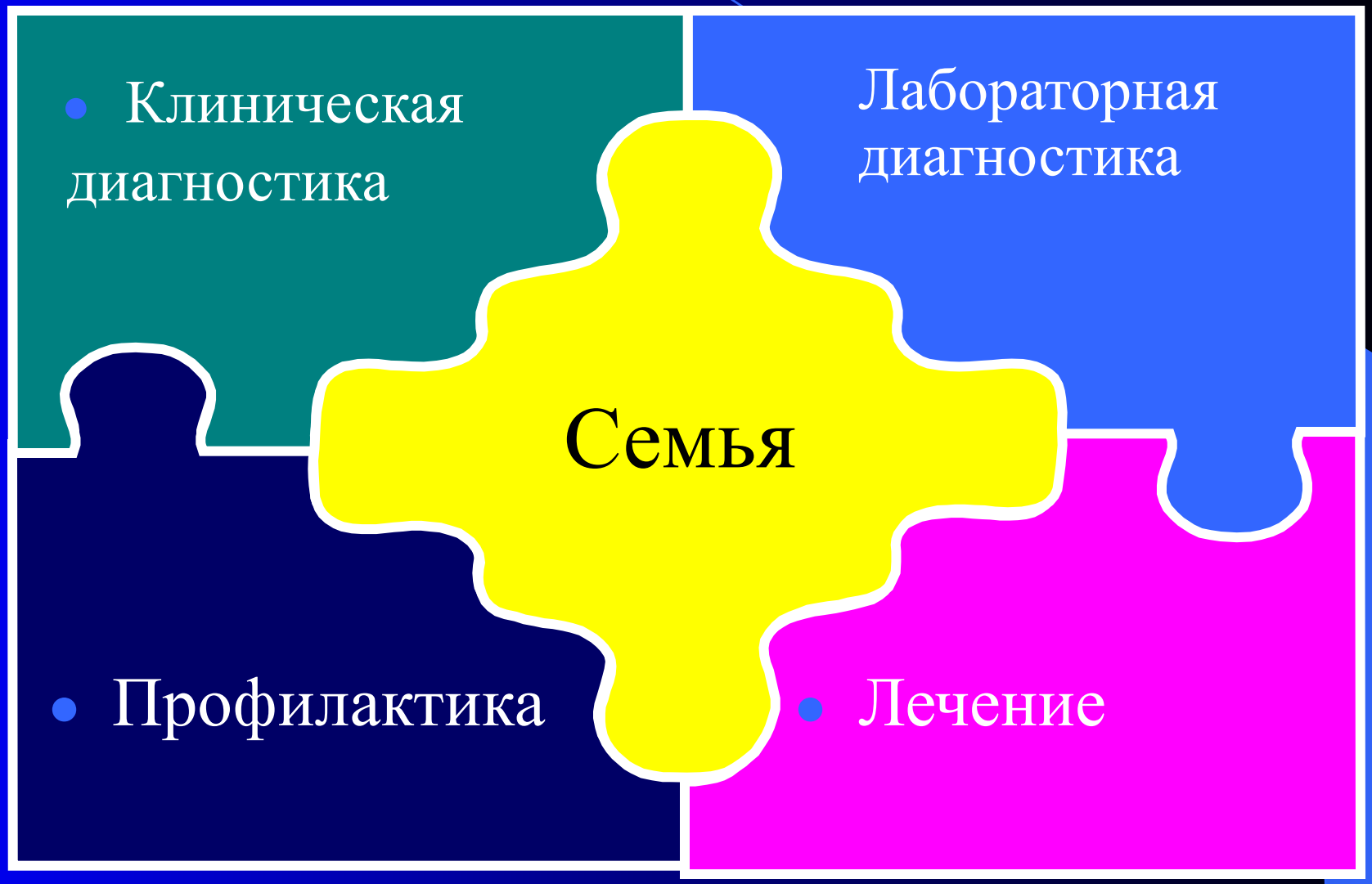
Семья

- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья


Клиническая диагностика
Лабораторная диагностика
Семья
Лечение


Клиническая диагностика
Лабораторная диагностика
Семья
Профилактика
Лечение

Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН

Москва, ул. Москворечье д.1,
Тел. (495) 324 2004
labnbo@med-gen.ru
labnbo@yandex.ru