

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
кафедра биологии

Болезни геномного импринтинга

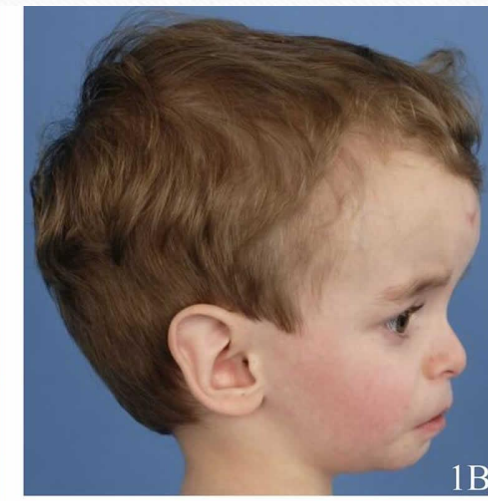
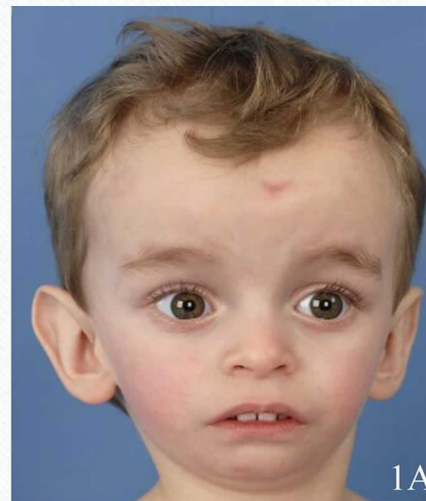
Выполнила: студентка 2 курса лечебного факультета
206 группы
Низаметдинова Софья

Геномный импринтинг

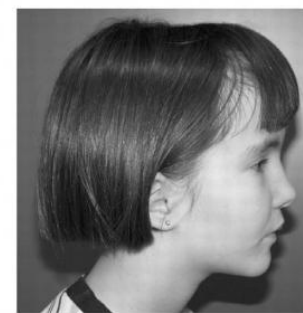
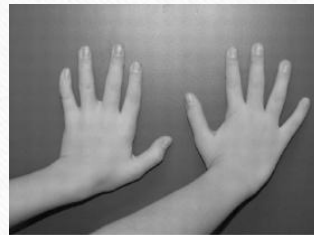
- В геноме человека отцовские и материнские гены могут обнаруживать дифференциальную активность уже на ранних стадиях онтогенеза. При этом наблюдается видимое искажение менделевских правил наследования отдельных признаков. В участках генома, подверженных импринтингу (от англ. imprint — отпечаток, запечатление), экспрессируется только одна аллель (аллель — альтернативное состояние гена) — отцовская или материнская. Иными словами, экспрессия импринтированного гена в организме-потомке определяется его родительским происхождением, то есть зависит от того, передается ли он геномом спермия или яйцеклетки.
- Он происходит при гаметогенезе, до оплодотворения, и отмечает отдельные гены как исходящие от матери или отца. После зачатия импринтинг регулирует экспрессию генов в пределах импринтируемой области в некоторых или всех соматических тканях эмбриона. Состояние импринтинга сохраняется и после рождения через сотни клеточных делений, приводя к тому, что в клетке экспрессируется только материнская или отцовская копия гена. В то же время импринтинг обратим: если аллель отцовского происхождения наследуется женщиной, он преобразуется в ее половых клетках, так что она может передать его потомству уже с материнским импринтингом.

Синдром Сильвера-Рассела

- Характеризуется выраженным пре- и постнатальным отставанием физического развития, при этом отставание в массе тела значительнее, чем в росте, и дисморфическими признаками, включающими латеральную асимметрию и/или гемигипертрофию лица, туловища и конечностей, треугольное лицо с широким выступающим лбом, маленькую нижнюю челюсть, опущенные уголки рта и клинодактилию 5-го пальца.
- Заболевание названо в честь врачей-педиатров, описавших его практически одновременно, но независимо друг от друга: Г. Сильвера (1953 г.) и А. Рассела (1954 г.).
- Встречается в большинстве случаев спорадически, однако описаны и единичные родословные с данной патологией. Предполагаются аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования.
- Частота встречаемости 1:30-100 000 новорожденных. Половых и национальных различий в распространенности не отмечено.
- Поражает сердечно-сосудистую, эндокринную, костно-мышечную, мочеполовую, нервную и др. системы



- Наиболее частой причиной развития синдрома Сильвера–Рассела является однородительская (материнская) дисомия по хромосоме 7. На хромосоме 7 идентифицированы три импринтированных локуса — GRB10, PEG1/ MEST и γ 2-COP.
- В области хромосомы 11p15. 5. находятся два центра импринтинга – ICR1 и ICR2. Центр ICR1 обеспечивает активность генов, играющих важнейшую роль в регуляции роста плода. В частности, это материнский ген H19 (ген скелетной мускулатуры) и отцовский – IGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2, ИФР2). Гипометилирование приводит к их инактивации и задержке роста. Известно, что генетические aberrации данного локуса также связаны с развитием синдрома Беквита-Видемана, напротив, характеризующегося макросомией.
- Радикальное излечение и полное выздоровление невозможно. Терапия носит поддерживающий характер, направлена на улучшение внешнего вида, предупреждение осложнений и повышение качества жизни. Пациентов с синдромом Сильвера-Рассела наблюдают врачи-эндокринологи, ортопеды, урологи, педиатры. Основные направления лечения включают:
 - 1) Нутритивную поддержку.
 - 2) Заместительную гормонотерапию.
 - 3) Симптоматическое лечение (фундопликация, ношение лечебной обуви, стелек, ортодонтическое лечение, мальчикам - хирургическая коррекция гипоспадии, крипторхизма)
 - 4) Реабилитационные мероприятия (общий массаж, физиопроцедуры, электрофорез, парафиновые аппликации, лечебная физкультура, гидрокинезиотерапия).



Синдром Биквета-Видемана

- Синдром Беквитта-Видемана — панэтнический синдром, обычно спорадический, но иногда может наследоваться как аутосомно-доминантный. Частота встречаемости - 1 : 13 700 живорожденных.
- Главными клиническими признаками, выявляемыми в неонатальный период, являются макрогlossия, омфалоцеле и гигантизм. Отмечаются также аномалии черепа и лица с развитием гемангиом и пигментных невусов, вертикальные бороздки на мочках и кожные вдавления на задней поверхности ушных раковин, висцеромегалия, цитомегалия коры надпочечников и гипогликемия. Больные имеют предрасположенность к развитию эмбриональных опухолей, включая нефробластому, рабдомиосаркому, карциному коры надпочечников и гепатобластому.
- Наиболее частой формой хромосомного дисбаланса при синдроме Беквитта–Видемана является частичная трисомия сегмента 11p15.5 с дупликацией отцовского происхождения. У 20 % больных выявляется мозаичная отцовская изодисомия хромосомы 11. Реже развитие синдрома обусловлено эпигенетическими нарушениями, в результате которых происходит потеря импринтинга и, как следствие, биаллельная экспрессия импринтированного гена IGF2. В этом случае у больных не выявляется ОРД или какие-либо хромосомные перестройки.



- В ходе гаметогенеза и в раннем зародышевом развитии у мужчин и женщин устанавливаются различные типы метилирования ДНК в генах *KCNQOT1* и *H19*. Аномальный импринтинг при синдроме Беквитта-Видемана легче всего обнаружить при анализе метилирования ДНК в специфических участках CpG в генах *KCNQOT1* и *H19*. У 60% лиц с синдромом Беквитта-Видемана обнаруживают гипометилирование материнского аллеля *KCNQOT1*. У других 2-7% больных гиперметилирование материнского гена *H19* снижает его экспрессию, что приводит к избыточной экспрессии *IGF2*. Несоответствующая экспрессия обоих родительских аллелей *IGF2* может объяснить избыточный рост, наблюдаемый при синдроме Беквитта-Видемана. Аналогично снижение экспрессии материнской копии *CDKN1C* удаляет ограничение роста плода.
- Оказание помощи детям с синдромом Беквитта-Видемана включает лечение имеющихся симптомов, например коррекцию омфалоцеле и гипогликемии. Макрогlossия может потребовать специальных методов вскармливания или занятий с логопедом. При крупных дефектах брюшной стенки, асимметрии длины ног и при пороках развития почек может оказаться необходимым хирургическое вмешательство. Если имеется гиперкальциурия, может быть назначена терапия, направленная на уменьшение выделения кальция. Важно периодическое обследование на эмбриональные опухоли, поскольку они отличаются быстрым ростом и злокачественностью. Текущие рекомендации для исключения опухолей — УЗИ брюшной полости каждые 3 мес. в течение первых 8 лет жизни и измерение сывороточного АФП каждые 6 нед. в течение первых нескольких лет жизни.



Транзиторный неонатальный сахарный диабет

- Частота встречаемости - 1:300-400 тыс. новорожденных. Возникает во всех этнических группах, мальчики и девочки подвержены в равной степени. Наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно или возникает спорадически.
- Впервые сахарный диабет у новорожденного описал Kistel в 1852 году.
- Транзиторный неонатальный сахарный диабет является редкой формой патологии, выявляемой на первых месяцах жизни новорожденного. Это заболевание может сочетаться с задержкой внутриутробного развития, низким ростом, макроглоссией и гипергликемией, требующей инсулинотерапии.
- У 20 % больных обнаружена отцовская ОРД по хромосоме 6, а также дупликация района 6q22-24, наследуемая от отца. Описан пациент с неонатальным диабетом, макроглоссией и черепно-лицевыми аномалиями, у которого была выявлена частичная изодисомия по сегменту 6q24-qter отцовского происхождения, что свидетельствует о митотической рекомбинации в дистальном участке длинного плеча хромосомы 6 и наличии импринтированного локуса в пределах данного участка.



- Детям с персистирующим НСД показана заместительная инсулинотерапия, которая дополняется высококалорийным питанием. Терапевтическая схема подбирается индивидуально для каждого ребенка на основе чувствительности к инсулину и уровня глюкозы в крови. Заместительная инсулинотерапия показана на протяжении всей жизни. У больных с транзиторной формой неонатального сахарного диабета инсулинотерапия используется только при высоких уровнях гликемии, эксикозе, выраженном нарушении общего состояния, дефиците массы тела и ее медленном наборе. На протяжении первых 6-12 месяцев потребность в сахароснижающих препаратах уменьшается, а затем пропадает – наступает полная ремиссия. Контроль над уровнем глюкозы крови и коррекция доз препаратов в зависимости от динамики НСД может проводиться каждые 7 дней или 1 раз в месяц у эндокринолога и педиатра или семейного врача.

