
Лекция 8

Классификация наследственной патологии человека

I. Наследственные болезни (болезни, причиной которых являются изменения наследственного материала).

1. Генные болезни.

А. Моногенные болезни:

- аутосомно-доминантные;**
- аутосомно-рецессивные;**
- X-сцепленные доминантные;**
- X-сцепленные рецессивные;**
- Y-сцепленные.**

Б. Полигенные болезни

(ретинобластома, нефробластома).

2. Хромосомные болезни.

А. Аутосомные синдромы:

- анеуплоидии;*
- хромосомные aberrации.*

Б. Гетерохромосомные синдромы:

- анеуплоидии;*
 - хромосомные aberrации.*
-

II. Болезни с наследственной предрасположенностью

(заболевания, которые развиваются в результате совместного действия генетических и средовых факторов. Неблагоприятный генетический фон создает наследственную предрасположенность к развитию заболевания, а неблагоприятное действие факторов внешней среды провоцирует развитие заболевания).

II. Болезни с наследственной предрасположенностью

А. Моногенные: непереносимость сульфаниламидов, непереносимость лактозы, непереносимость жирной пищи, непереносимость сыра и шоколада, патологическая реакция на тепло, холод, солнечный свет, вакцины и т.п.

Б. Полигенные (мультифакториальные): атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, псориаз, шизофрения и многие другие.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Профилактика и диагностика наследственной патологии

В настоящее время профилактика наследственной патологии проводится на четырех уровнях:

- 1) прегаметическом;**
- 2) презиготическом;**
- 3) пренатальном;**
- 4) неонатальном.**

1. Прегаметический уровень

Осуществляется:

1. Санитарный контроль за производством – исключение влияния на организм мутагенов.

2. Освобождение женщин детородного возраста от работы на вредном производстве.

3. Создание генетических регистров, т.е. перечней наследственных заболеваний, которые распространены на определенной территории, с указанием частоты встречаемости этих заболеваний. Создание таких регистров позволяет:

- а) изучить структуру наследственной патологии;**
- б) определить распространенность заболеваний;**
- в) своевременно уловить изменение частоты встречаемости наследственных заболеваний и принять необходимые меры.**

2. Презиготический уровень.

Важнейшим элементом этого уровня профилактики является медико-генетическое консультирование (МГК) населения.

МГК населения ставит своей целью информировать семью о степени возможного риска рождения ребенка с наследственной патологией и оказать помощь в принятии правильного решения о деторождении.

Различают два вида МГК:
проспективное и ретроспективное.

-
- **Перспективное МК** проводится относительно прогноза здоровья потомства еще до рождения больного ребенка в семье. Поводом к проведению перспективного МК может явиться:
 - близкородственный брак;
 - наличие у одного из супругов или его родственников наследственного заболевания;
 - воздействие на супругов мутагенных факторов.
 - **Ретроспективное консультирование** осуществляется относительно здоровья следующих детей после появления в семье больного ребенка.
-

Медико-генетическое консультирование включает четыре этапа:

1. Установление диагноза наследственного заболевания. На этом этапе врач использует все доступные и необходимые методы исследования.

2. На втором этапе определяется генетический риск рождения больного ребенка.

- Риск рождения ребенка с любыми наследственными аномалиями в здоровой супружеской паре составляет в среднем **1-2%**, что определяется случайными генеративными мутациями. Эта величина называется неспецифическим общепопуляционным риском. **Обратившихся в консультацию интересует больше специфический риск – это риск рождения ребенка с определенным наследственным заболеванием, уже встречавшимся в семье.**

3. На третьем этапе врач в доступной форме сообщает семье сведения о величине риска и оказывает помощь в принятии решения относительно деторождения.

4. На четвертом, заключительном этапе проводится оценка эффективности медико-генетического консультирования в ходе дальнейшего наблюдения за семьей.

3. Пренатальный уровень

Заключается в проведении пренатальной (дородовой) диагностики.

Пренатальная диагностика – это комплекс мероприятий, который осуществляется с целью определения наследственной патологии у плода и прерывания данной беременности.

К методам пренатальной диагностики относятся:

- **Ультразвуковое сканирование (УЗС)** – исследование плода с помощью ультразвука.
- **Фетоскопия** – метод визуального наблюдения плода в полости матки через эластичный зонд, оснащенный оптической системой.

- **Биопсия хориона.** Метод основан на взятии ворсин хориона, культивировании клеток и исследовании их с помощью цитогенетических, биохимических и молекулярно-генетических методов.
- **Амниоцентез** – пункция околоплодного пузыря через брюшную стенку и взятие амниотической жидкости. Она содержит клетки плода, которые могут быть исследованы цитогенетически или биохимически в зависимости от предполагаемой патологии плода.
- **Кордоцентез** – пункция сосудов пуповины и взятие крови плода. Лимфоциты плода культивируют и подвергают цитогенетическому исследованию.

4. Неонатальный уровень

На четвертом уровне проводится скрининг новорожденных на предмет выявления аутосомно-рецессивных болезней обмена в доклинической стадии, когда своевременно начатое лечение дает возможность обеспечить нормальное умственное и физическое развитие детей. Основывается на клиническом, генетическом и лабораторно-инструментальном обследовании пациентов.

Принципы лечения наследственных заболеваний

Различают следующие виды лечения.

- I. Симптоматическое** (воздействие на симптомы болезни).
- II. Патогенетическое** (воздействие на механизмы развития заболевания).

Симптоматическое и патогенетическое лечение не устраняет причины заболевания, т.к. не ликвидирует генетический дефект.

В лечении могут использоваться следующие приемы.

- **Исправление пороков развития хирургическими методами** (синдактилия, полидактилия, незаращение верхней губы и т.п.).
 - **Заместительная терапия**, смысл которой заключается во введении в организм отсутствующих или недостаточных биохимических субстратов.
 - **Индукция метаболизма** – введение в организм веществ, которые усиливают синтез некоторых ферментов и ускоряют процессы, в которых эти ферменты участвуют.
-

В лечении могут использоваться следующие приемы.

• **Ингибция метаболизма** – введение в организм препаратов, связывающих и выводящих аномальные продукты обмена из организма.

• **Диетотерапия (лечебное питание)** – устранение из пищевого рациона веществ, которые не могут быть усвоены организмом.

III. Этиологическое лечение ставит своей целью исправление наследственного дефекта.

Этот вид лечения еще не разработан, сегодня сформулированы лишь исследовательские программы на перспективу. Они основаны на идеях генной инженерии.

Генная инженерия – область молекулярной биологии и генетики, ставящая своей задачей конструирование генетических структур по заранее намеченному плану, т.е. создание организмов с новой генетической программой.

В процессе создания организмов с новой генетической программой можно выделить три основных этапа:

- **Синтез искусственного гена или выделение необходимого гена из клетки донора.**
- **Сшивание полученного гена с направляющей (векторной) молекулой ДНК.**
- **Введение полученной рекомбинантной молекулы ДНК в клетку-реципиент.**

1 этап

Синтез искусственных генов вне организма возможен двумя способами: **химическим и ферментативным.**

- **Химический синтез** – создание гена с известной нуклеотидной последовательностью.

Впервые искусственный ген был синтезирован в 1970 г. индийским ученым Г. Кораной. Это был ген аланиновой т-РНК. Он состоял из 72 нуклеотидов и включал только структурную часть. Регуляторная часть гена отсутствовала, поэтому ген был функционально не активным. В 1976 г. Корана осуществил химический синтез другого гена – гена тирозиновой т-РНК кишечной палочки, который включал промотор и терминатор, т.е. регуляторные части.

- **Ферментативный синтез** искусственных генов – это синтез ДНК на матрице и-РНК в процессе обратной транскрипции. Ферментативный синтез искусственных генов стал возможным после открытия в 1970 г. ферментов обратной транскрипции – **обратных транскриптаз**. ДНК, полученная в процессе обратной транскрипции, называется ДНК-копией. Полученные путем ферментативного синтеза гены не имеют регуляторных участков, поэтому для обеспечения работы этих генов необходимо присоединять промотор, взятый из генома бактериальной клетки. Так были получены гены, отвечающие за синтез некоторых гормонов: инсулина, соматотропина, глобиновые гены.

2 этап

Состоит в сшивании полученного гена с векторной, молекулой ДНК. В качестве направляющих молекул могут использоваться:

- а) **бактериальные плазмиды**, т.е. кольцевые молекулы ДНК в бактерии;
- б) **фаги** (фаг лямбда);
- в) **вирусы** (вирус SV 40).

Плазмидную ДНК выделяют и расщепляют **ферментом рестриктазой**, превращая кольцевую молекулу в линейную. После разрезания одна из цепей оказывается длиннее другой на несколько нуклеотидов, формируются «липкие концы». Эти нуклеотиды могут свободно спариваться с комплементарными нуклеотидами другого фрагмента ДНК с липкими концами. Благодаря этому ДНК из различных источников могут объединяться, образуя рекомбинантные молекулы. Рекомбинантную конструкцию вводят затем в бактерию, где она реплицируется.

3 этап

Состоит в проникновении гибридной молекулы ДНК в клетку-реципиент и встраивании в ее геном. Способ введения в клетку гибридных молекул зависит от вектора.

- Если в качестве вектора используется плазмида, то введение происходит по типу *трансформации*;
- если в качестве вектора используется фаг или вирус – по типу *трансдукции*.

Достижения генной инженерии могут быть использованы по следующим направлениям.

1. Введение генов эукариот в бактерии и создание таких микроорганизмов, которые могут в промышленном масштабе синтезировать биологически активные вещества: антибиотики, витамины, гормоны.

Например, были синтезированы гены, отвечающие за синтез инсулина, введены в геном кишечной палочки, которая стала продуцировать инсулин. Сегодня возможно получение соматостатина, соматотропного гормона (СТГ), брадикинина и ряда других веществ.

2. Генотерапия – получение лечебного эффекта с помощью введения в организм чужеродных генов. Клинические испытания по доставке функционально активных молекул ДНК в клетки человека были начаты в 1990 г. и касались таких заболеваний, как гемофилия, серповидно-клеточная анемия, различные ферментопатии.

В настоящее время допускается лечение не только моногенных заболеваний, но и мультифакториальных (диабет, атеросклероз, онкологические и психические заболевания).

В зависимости от способа введения экзогенной ДНК в геном пациента генная терапия может проводиться либо в культуре клеток (*ex vivo*), либо непосредственно в организме (*in vivo*).

- **Клеточная генная терапия *ex vivo*** предполагает:
 - выделение и культивирование специфических типов клеток (например, опухолевых);
 - *введение в них чужеродных генов;*
 - отбор клеток с рекомбинантными молекулами ДНК;
 - *трансплантацию этих клеток тому же пациенту.*
- **Генная терапия *in vivo*** основана на прямом введении клонированных и упакованных последовательностей ДНК в ткани больного.