

Генные болезни



Генные болезни (ГБ):

- ▶ это большая группа врожденных наследственных болезней, обусловленных мутациями на генном уровне.
- ▶ наследуются в соответствии с законами классической генетики Менделя (полные формы).
- ▶ это наиболее широкая группа наследственных заболеваний. В настоящее время описано более 4000 вариантов моногенных наследственных болезней, подавляющее большинство которых встречается довольно редко (например, частота серповидноклеточной анемии — $1/6000$).

У человека описаны следующие виды генных мутаций: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, увеличение числа тринуклеотидных повторов, делеции, вставки.

Миссенс- мутации представляют собой изменение кодирующей последовательности, приводящее к замене одного функционального кодона на другой.

Нонсенс-мутация (син. мутация бессмысленная) — генная мутация, в результате которой измененный триплет теряет способность кодировать какую-либо аминокислоту.

Первичные эффекты мутантных генов могут проявляться в 4 вариантах:

- ▶ 1) отсутствие синтеза полипептида,
- ▶ 2) синтез аномального полипептида,
- ▶ 3) количественно недостаточный синтез полипептида,
- ▶ 4) количественно избыточный синтез полипептида. На основе первичного эффекта разворачивается весь сложный патогенез генной болезни, проявляющийся определенной клинической картиной.

Вещества, накапливающиеся в результате отсутствия или снижения активности ферментов, либо сами оказывают токсическое действие, либо включаются в цепи вторичных обменных процессов, в результате которых образуются токсические продукты. Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2-4%.

Патологические мутации могут реализовываться в разные периоды онтогенеза. Большая часть их проявляется внутриутробно (до 25% всей наследственной патологии) и в допубертатном возрасте (45%). Около 25% патологических мутаций проявляются в пубертатном и юношеском возрасте, и лишь 10% моногенных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет.

Генные болезни классифицируются:

- ▶ согласно **типам наследования** (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные и т.д.);
- ▶ **в зависимости от системы или органа**, наиболее вовлеченного в патологический процесс (нервные, глазные, кожные, эндокринные и др.);
- ▶ **по характеру метаболического дефекта** (болезни, связанные с нарушением аминокислотного, углеводного, липидного, минерального обменов, обмена нуклеиновых кислот и др.).

Классификация генных болезней (по типу наследования)



Аутосомно-доминантные

Аутосомно-рецессивные

X-сцепленные доминантные

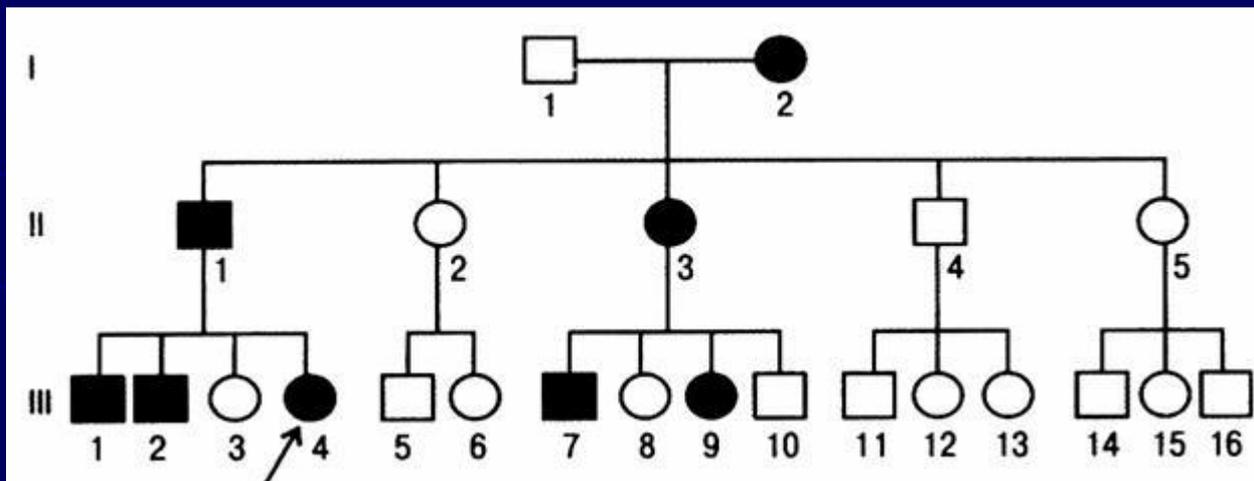
X-сцепленные рецессивные

Y-сцепленные

Митохондриальные

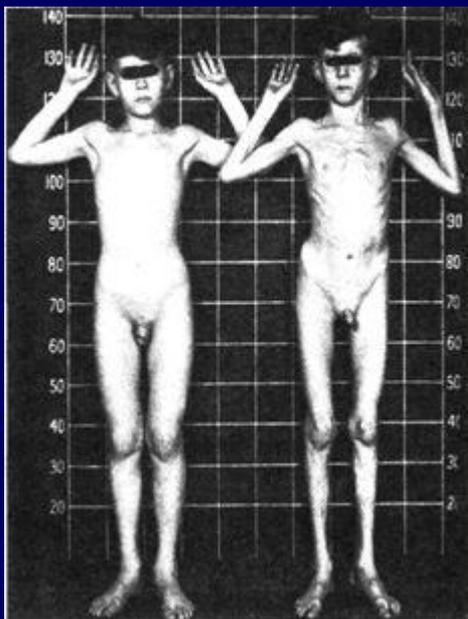


Аутомно-доминантный (АД) тип наследования



- ▶ 1. Болезнь встречается в каждом поколении родословной.
- ▶ 2. Соотношение больных мальчиков и девочек равное.
- ▶ 3. Болезнь у гомозигот протекает тяжелее, чем у гетерозигот.
- ▶ 4. Вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%.
- ▶ 5. Возможны случаи, когда болезнь носит стертый характер (неполная пенетрантность гена).

МАРФАНА СИНДРОМ



- ▶ Впервые описан в 1896 г.
- ▶ **Клинические признаки:** высокий рост, арахнодактилия, подвывих хрусталика, порок митрального клапана, плоскостопие, гипоплазия мышц.

Тип наследования – АД

развивается вследствие дефекта (изменения) в гене **FBN1** (локализация в хромосоме 15q21), который определяет структуру фибриллина. Мутантный фибриллин 1 тормозит образование нормальных микрофибрилл соединительной ткани.

Мутации разбросаны по гену, влияют на синтез, процессинг, полимеризацию, устойчивость. **Каждая мутация уникальна в семье.** Поэтому проводят анализ сцепления, если маркеры, тесно сцепленные с локусом FBN1, имеют очевидную связь с болезнью в семье пробанда.

(Частота наследования – 0,04 : 1000.

Нейрофиброматоз

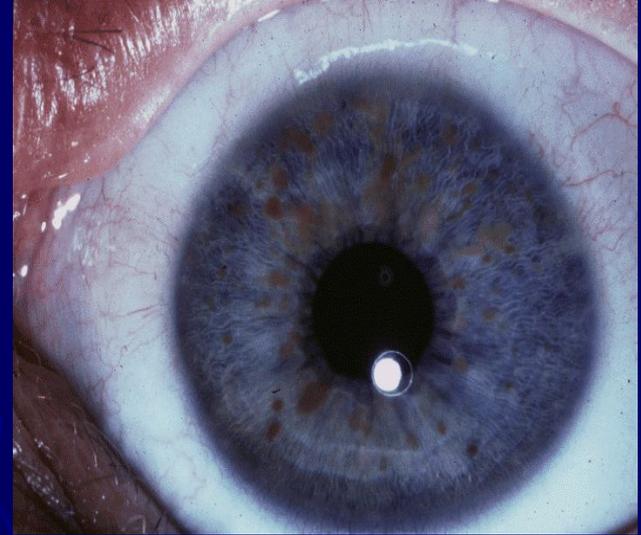


Для заболевания характерно появление множественных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком», доброкачественных новообразований — нейрофибром

Для заболевания характерно появление множественных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком», доброкачественных новообразований — нейрофибром, опухолей центральной нервной

Основные симптомы

- ▶ шесть и более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм — в постпубертатном;
- ▶ наличие двух и более обычных нейрофибром
- ▶ гиперпигментация (по типу «веснушчатых гроздьев» подмышечной и/или паховой области;
- ▶ глиомы зрительных нервов;
- ▶ два и более узелка Лиша;
- ▶ костные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, часто приводящего к формированию ложных суставовкостные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, часто приводящего к формированию ложных суставов, дисплазии



- ▶ Лocus - 17q11.2. В нём содержится информация, ответственная за синтез белка нейрофибромина.
- ▶ Этот белок участвует в инактивации белков Этот белок участвует в инактивации белков-промоторов (белка RAS и его аналогов), обеспечивая динамический контроль клеточного роста.
- ▶ Ген NF-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для примерно половины тканей организма, в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой белков RAS. Нейрофибромин также влияет на содержание в клетке аденозинмонофосфата (АМФ). АМФ в свою очередь опосредованно тормозит процессы клеточного деления.
- ▶ **мутации и перестройки** — транслокации — транслокации, делеции — транслокации, делеции, инверсии — транслокации, делеции, инверсии и точковые мутации.
- ▶ более 80 % мутаций ведут к синтезу нефункционального «усечённого» белка либо к полному отсутствию транскрипта (нонсенс-мутации, мутации в сайтах сплайсинга, делеции и инсерции со сдвигом рамки, крупные делеции, охватывающие весь ген или его значительную часть).

ПОЛИДАКТИЛИЯ



- ◆ **Клинические признаки:** существует два варианта:
- ◆ **тип А**, при котором дополнительный палец функционален, и **тип В**, когда дополнительный палец недоразвит и представляет собой кожный вырост.
- ◆ **Тип наследования: АД**
- ◆ **Популяционная частота – от 1:3000 до 1:650**

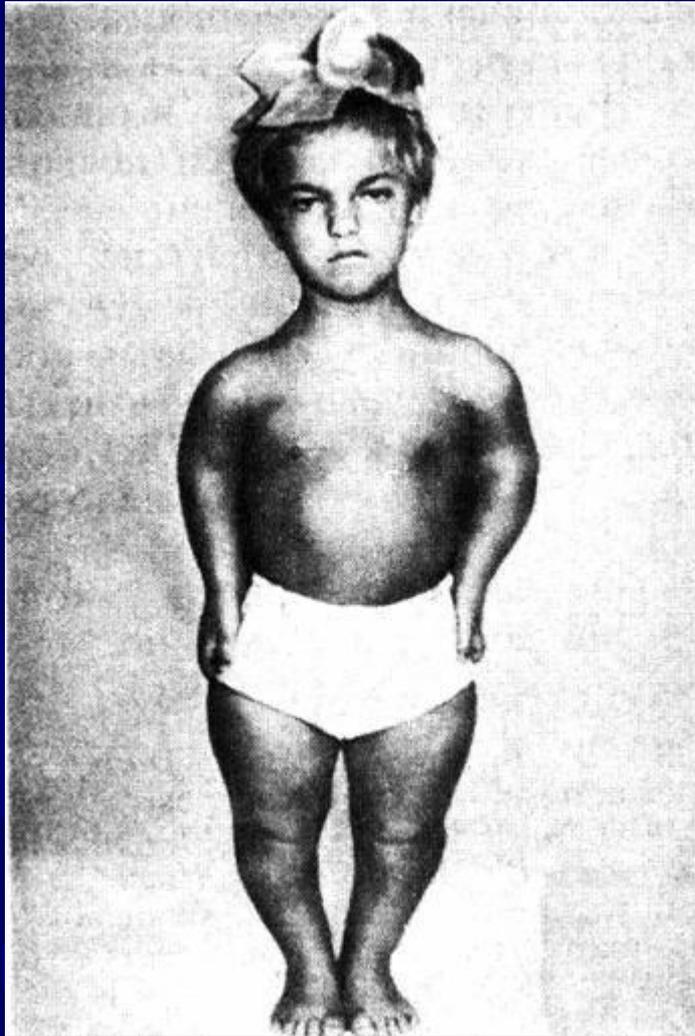


СИНДАКТИЛИЯ

- ▶ **Клинические признаки:**
синдактилия – это сращение различных пальцев кистей и стоп. На кистях чаще всего встречается между 3 – 4 пальцами, а на стопах – между 2 – 3.
- ▶ **Тип наследования: АД**
- ▶ **Популяционная частота – 1:2500 -3000**



АХОНДРОПЛАЗИЯ



- ▶ **Клинические признаки:**
диспропорциональная карликовость (рост 120-130 см) за счет укорочения конечностей, большой череп, кисти широкие и короткие, укорочение основания черепа, сдавление спинного мозга
- ▶ Наиболее частая причина- мутации в гене **FGFR3** (рецептор тирозинкиназы) : 1138G>A (>98%), 1138G> C(1-2%), обе приводят к замене Gly380Arg
- ▶ Активация FGFR3 тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке
- ▶ **Мутации происходят исключительно в отцовских половых клетках**
- ▶ Тип наследования: АД
- ▶ 1 : 15 000-40 000 живорожденных
- ▶ Возможна **неполная пенетрантность!**

АХОНДРОПЛАЗИЯ

FGFR3- трансмембранный рецептор тирозинкиназы. Мутации приводят к постоянной активации белка FGFR3, которая неправильно тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке и приводит к укорочению длинных трубчатых костей, а также аномальному формированию других костей.

Мутации гуанина в позиции 1138 в гене FGFR3-один из наиболее часто мутирующих нуклеотидов. 80% мутаций – *de novo*. Происходят исключительно в отцовских половых клетках и их частота увеличивается с возрастом отца (> 35 лет)

синдром Элерса-Данло

▶ Гиперподвижность

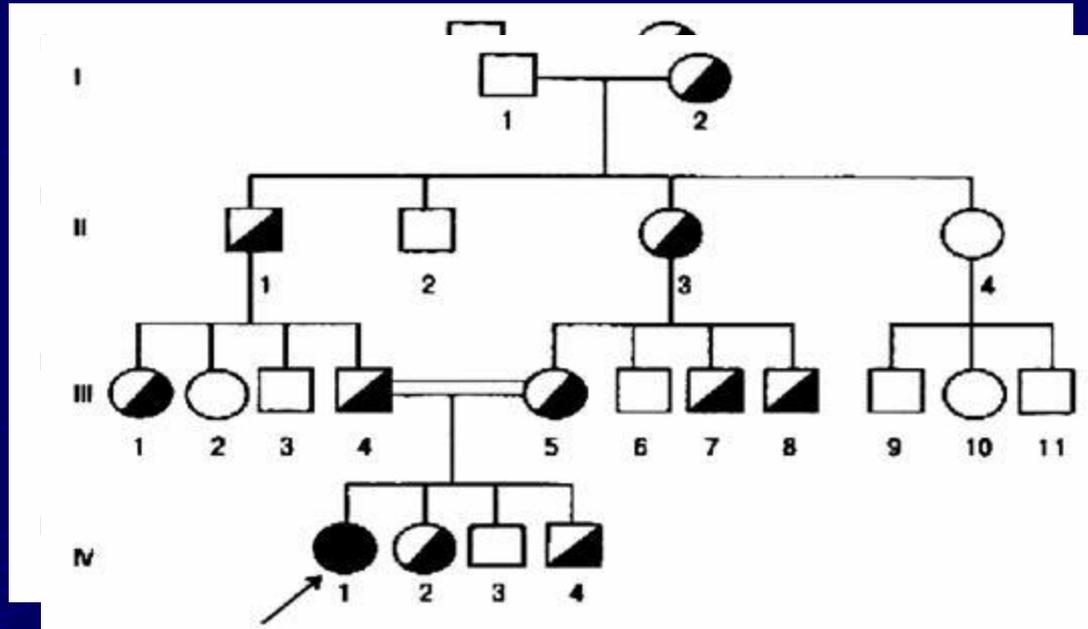
- ▶ Болезнь как правило поражает суставы, кожу и кровеносные сосуды, с симптомами такими как свободные (плохо прикреплённые), сильно гнущиеся суставы; гладкая или эластичная, легко повреждающаяся кожа; неправильное заживление ран и формирование шрамов; маленькие и хрупкие кровеносные сосуды. Все формы затрагивают суставы, вызывая гиперподвижность, они выходят за пределы нормального диапазона движений



- ▶ **Кожа:** сверхрастяжимость (щёки, под наружными концами ключиц, локти, колени), бархатистость, хрупкость, кровоточивость, тёмно-коричневые веснушки (более 20), рубцы (множественные, типа папиросной бумаги, келоидные), стрии в области поясницы, просвечивающие вены, расхождение послеоперационных швов.
- ▶ **Суставы:** пассивное разгибание мизинца на 90° и более, приведение большого пальца кисти к предплечью, переразгибание локтевого сустава на 10° и более, переразгибание коленного сустава на 10° и более, свободное касание ладонями пола при несогнутых коленях, переразгибание межфаланговых, запястных, голеностопных и других суставов, привычный вывих суставов, плоскостопие.
- ▶ **Глаза:** птоз, периорбитальная полнота, отслойка сетчатки, остатки эпиканта, разрыв глазного яблока.
- ▶ **Уши:** сверхрастяжимость.
- ▶ **Зубы:** частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес.
- ▶ **Грудная клетка:** сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины.
- ▶ **Живот:** грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация кишечника.
- ▶ **Конечности:** варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях.
- ▶ **Сердце:** пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония.
- ▶ **Внутренние органы:** птоз желудка, почек и матки.
- ▶ **Мозг:** аневризма сосудов мозга, субарахноидальное кровоизлияния.
- ▶ **Стремительные роды.**

- ▶ Генетика синдрома Элерса-Данло должна рассматриваться отдельно для каждого из 10 типов. Из них аутосомно-доминантно наследуются 1-4, 7 и 8-й, аутосомно-рецессивно - 6-й, X-сцепленно - 5-й и 9-й типы. Для 10-го типа закономерность наследования не установлена, поскольку он встречается крайне редко.
- ▶ **Синдром Элерса-Данло** - типичный пример **разнолокусной гетерогенности**. Все локусы, мутации в которых вызывают синдром, имеют отношение к синтезу белков волокнистых элементов соединительной ткани (главным образом коллагена). Коллагеновые волокна имеют неправильную форму и расположены неупорядоченно.

Аутосомно-рецессивный тип наследования



- ▶ 1. Больной ребенок рождается у клинически здоровых родителей.
- ▶ 2. Болеют сибсы, т.е. братья и сестра.
- ▶ 3. Оба пола поражаются одинаково.
- ▶ 4. Чаще встречается при кровно-родственных браках.
- ▶ 5. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.

▶ **Повышает риск АР-патологии:**

▶ 1. Кровное родство

Абсолютный риск наследственной патологии для кузенов – 3-5% (выше общепопуляционного риска 2-3%).

Повышена частота близкородственных браков в сельских областях Индии, других частях Азии, на Среднем Востоке, где 20-60% браков заключаются между кузенами.

▶ 2. Инбридинг

Индивиды из небольшой популяции стремятся выбрать себе пару из той же популяции по культурным, географическим, религиозным причинам. Родители не считаются родственниками, но имеют общее происхождение в нескольких прошлых поколениях.

Инбридинг увеличивает шансы гомозиготности для аллеля.

▶ 3. Новые мутации – все время появляются при гаметогенезе

Однако новые мутации – все-таки более редкое событие, чем ситуация, когда оба родителя гетерозиготные носители мутации

Фенилкетонурия

Заболевание связано с резким снижением или полным отсутствием активности печёночного фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который в норме катализирует превращение фенилаланина в тирозин. В результате резко возрастают уровни фенилаланина в крови и фенилкетона – производного фенилаланина – в моче.

Симптомы проявляются в раннем детстве и включают рвоту, шелушащуюся кожную сыпь, раздражительность и затхлый («мышинный») запах тела, обусловленный аномальным составом мочи и пота.

Симптомы со стороны центральной нервной системы -навязчивые движения, подергивания, судороги. Самое тяжелое осложнение заболевания – задержка психического развития, которая в отсутствие лечения практически неизбежна.



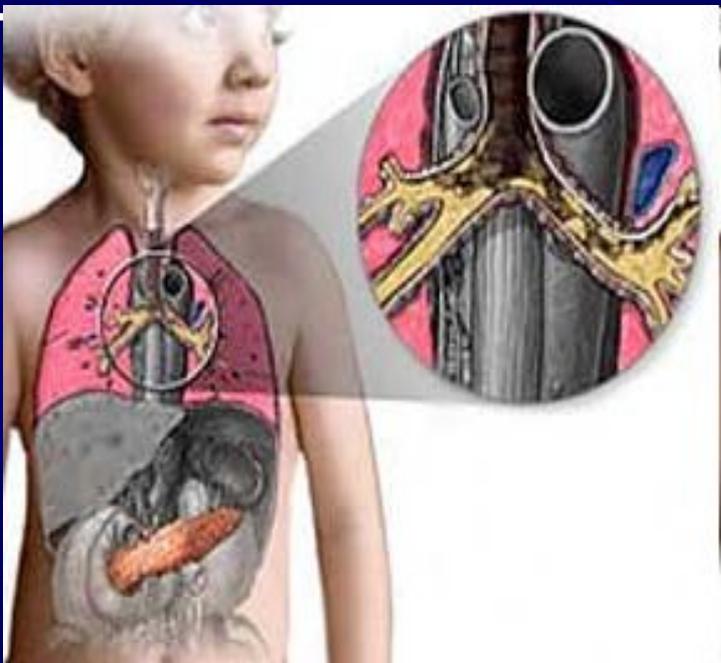
Рис. 12.8
Больной с фенилкетонурией.
Слабая пигментация кожи, волос,
радужной оболочки глаз,
умеренная степень олигофрении

12q 22-24

Частота 1:10 000

Муковисцидоз

наиболее частое аутосомно-рецессивное заболевание у белых детей (от латинского *mucus* слизь, *viscidus* - вязкий) самое распространенное рецессивное наследственное заболевание, при котором поражаются все органы, которые выделяют секреты (бронхолегочная система, поджелудочная железа, печень, потовые железы, слюнные железы, железы кишечника, половые железы). **Муковисцидоз практически неизвестен в азиатских популяциях. Редок у афроамериканцев.** В большинстве стран Европы регистрируется с частотой 1:2000 — 1:2500 новорожденных.



Каждый 20-й житель планеты является носителем дефектного гена.

Из-за дефекта (мутации) гена секреты во всех органах вязкие, густые, поэтому их выделение затруднено. В легких из-за вязкого, часто гнойного секрета (мокроты), трудноотделяемого и скапливающегося в бронхах, довольно быстро (иногда уже в первые месяцы жизни), развиваются воспалительные процессы - повторные бронхиты и/или пневмонии с постепенным формированием хронического бронхолегочного процесса.

Из-за недостатка ферментов поджелудочной железы у больных муковисцидозом плохо переваривается пища, поэтому такие дети, несмотря на повышенный аппетит, отстают в весе, у них обильный, жирный, зловонный стул, плохо смывающийся с пеленок или с горшка, бывает выпадение прямой кишки. Из-за застоя желчи у некоторых детей развивается цирроз печени, могут сформироваться камни в желчном пузыре. Мамы замечают соленый привкус кожи малыша, что связано с повышенной потерей натрия и хлора с потом. Историческое название- «синдром соленого ребенка».

Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы. 7q31-q32.

Известно более 1000 различных мутаций в данном гене. Наиболее распространенная мутация- делеция трех пар нуклеотидов ($\Delta F508$), удаляющая фенилаланин в 508 позиции белка присутствует приблизительно в 70% всех мутантных генов муковисцидоза в популяциях севера Европы, но никогда в нормальных аллелях в этом локусе.

Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Белок CFTR формирует канал транспорта хлоридов, ограничивает потерю ионов Na . 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. В диагностике муковисцидоза важнейшее значение имеет определение концентрации ионов Cl в поте.

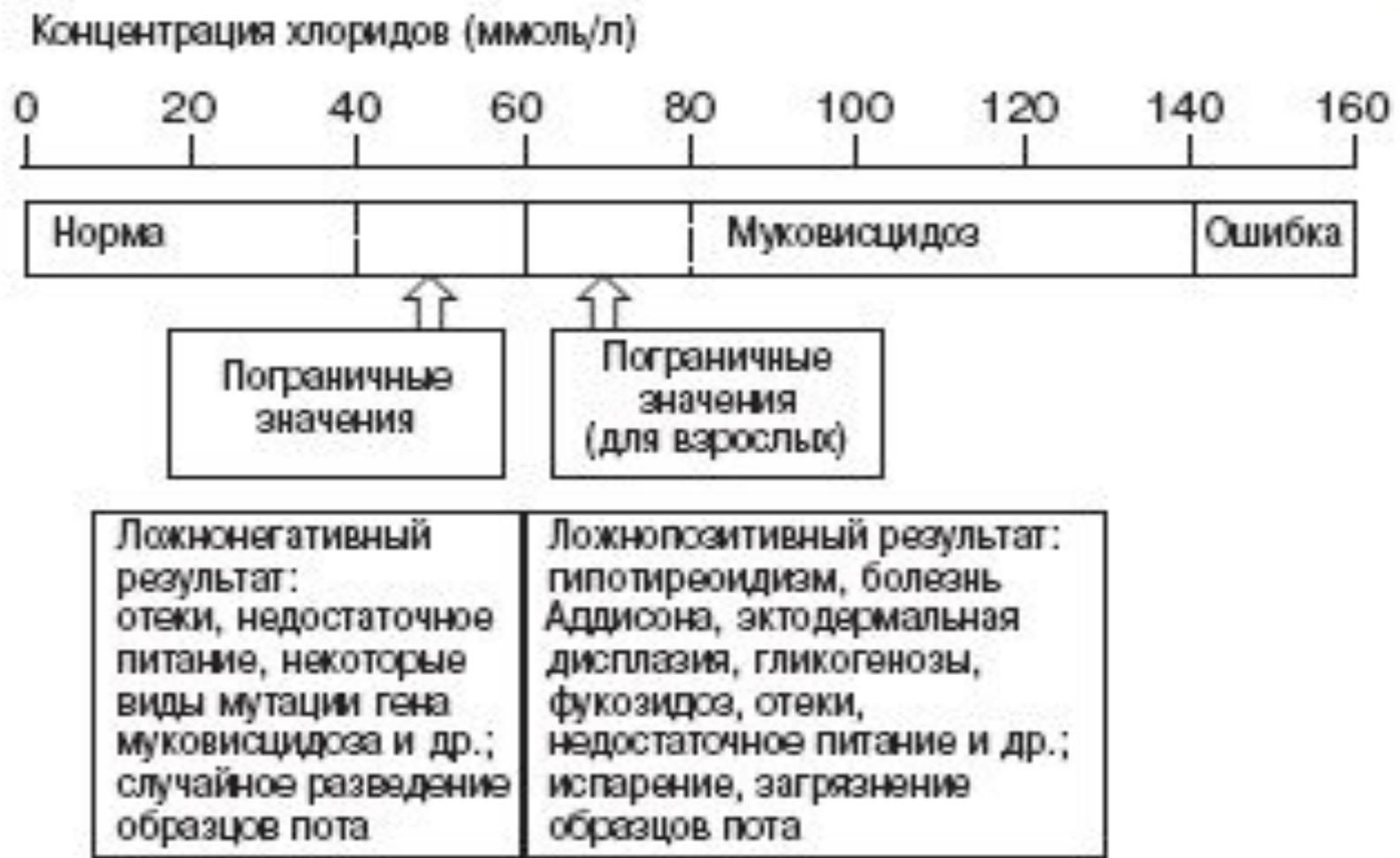


Рис. 1. Концентрация хлоридов потового отделяемого при диагностике муковисцидоза [17]

- ▶ Синдром вызван врожденной гиперплазией коры надпочечников. Возможен дефект в любом из большого числа ферментов, значительно чаще других выявляется недостаточность 21-гидроксилазы. Недостаточность этого фермента блокирует нормальный путь синтеза глюко- и минералокортикоидов. Это приводит к накоплению их предшественников, которые переходят в биосинтез андрогенов.
- ▶ Ген картирован на хромосоме 6p21.3.
- ▶ Ген CYP21OHV состоит из 10 экзонов, имеет длину 6,3 т.п. н. 30% обнаруженных мутаций составляет делеция гена, 35% мутация сайта сплайсинга во втором интроне. Данные мутации ответственны за развитие сольтеряющей формы заболевания.

Редкие генетические заболевания в генетических изолятах

Генетические изоляты -отделяются от соседей географическими, религиозными, лингвистическими барьерами.

Шанс встречи с носителем конкретного рецессивного заболевания также высок, как и в браке двоюродных кузенов.

Болезнь Тея-Сакса



Гексоаминидаза А -

лизосомальный фермент, состоящий из двух субъединиц. Альфа субъединица кодируется геном HEXA в хромосоме 15, бета-субъединица - геном HEXB в хромосоме 5. Мутации вызывают накопление ганглиозида GM₂ в лизосомах и смерть нейронов. Ганглиозиды накапливаются в головном мозге (преимущественно) и внутренних органах. Концентрация превышает норму в 100-300 раз.

- Появляются трудности кормления из-за нарушения глотания
- Развиваются генерализованные атонические параличи.
- После 1,5 лет прогрессируют глухота, слепота, судороги, мышечный тонус повышается до появления спастических параличей вплоть до децеребрационной ригидности.
- У многих больных описывают «кукольное» лицо: бледная кожа, легкий румянец, длинные ресницы, хорошие волосы.
- В 90% случаев на глазном дне определяется симптом вишневой косточки.
- Больные дети умирают на 2-4 году жизни от интеркуррентных заболеваний при полном распаде психики

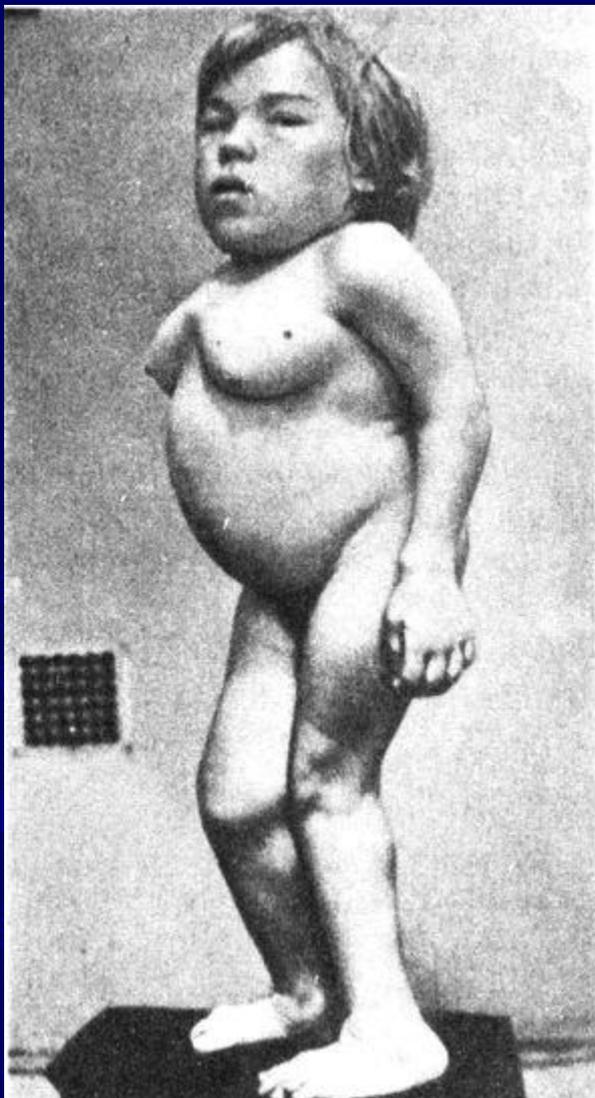
Неврологическое дегенеративное заболевание встречается у евреев ашкенази Северной Америки, французских канадцев, каджунов в Луизиане, амишей в Пенсильвании

КОККЕЙНА СИНДРОМ

- ▶ Впервые описан в 1946 г.
- ▶ **Клинические признаки:** низкорослость, микроцефалия, умственная отсталость, дегенерация сетчатки, деформации суставов, килевидная грудная клетка, тремор, анорексия, крипторхизм.
- ▶ **Тип наследования: АР**
- ▶ **Популяционная частота неизвестна**

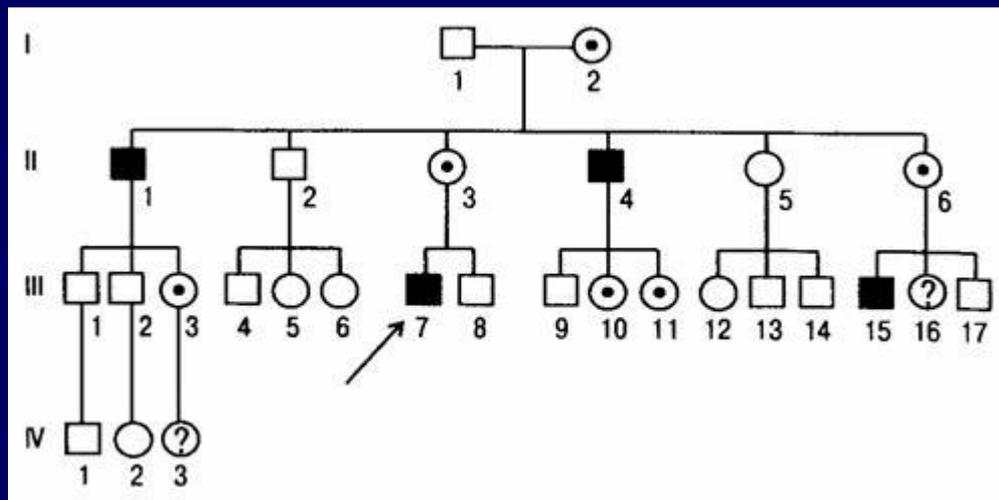


МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ



- ▶ **Синдром Моркио** описан в 1929 г.
- ▶ **Клинические признаки:** отставание в росте, деформация позвоночника и грудины, деформация коленных суставов, короткая шея и гипертрофия нижней части лица, большой живот. Смерть чаще от сердечной патологии до 20 лет.
- ▶ **Тип наследования: АР**
- ▶ **Популяционная частота неизвестна**

X-СЦЕПЛЕННЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ



- ▶ 1. Болеют мальчики по линии матери.
- ▶ 2. Родители пробанда здоровы.
- ▶ 3. Больной мужчина не передает заболевание, но все его дочери являются носительницами.
- ▶ В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей и 50% сыновей больны.

X-сцепленные доминантные заболевания

Мышечная дистрофия Дюшенна

Клиника: Слабость мышц, высокий уровень креатинкиназы сыворотки, небольшая интеллектуальная недостаточность, кардиологические отклонения. Диагностируют в 3-5 лет аномалии походки, к 12 годам основная часть больных обездвижены в инвалидном кресле. Средний возраст смерти -18 лет (от нарушения легочной функции и пневмонии).

Ген DMD (X-хромосома) кодирует белок дистрофин, экспрессирующийся в гладких, скелетных и сердечной мышце, а также некоторых нейронах мозга. Мутации в гене DMD, вызывающие миодистрофию Дюшенна, включают крупные делеции (60-65%), крупные дупликации (5-10%) и небольшие делеции, инсерции или замены нуклеотидов (25-30%).

Болеют в основном мальчики. Редко –девочки (если активна X-хромосома, несущая мутацию DMD)

ГЕМОФИЛИЯ

Клинические признаки:

- ▶ под- и внутри кожные кровотечения, кровоизлияния в крупные суставы, подкожные и межмышечные гематомы, гематурия, сильное кровотечение при травмах. Причина: дефицит антигемофильного глобулина.
- ▶ **Тип наследования:**
Х- рецессивный
- ▶ **Популяционная частота – 1 :**
2500 (мальчиков)



Наследование гемофилии



Рис. 64. Схема наследования гемофилии

- ▶ **Гемофилия А** (рецессивная мутация в X-хромосоме) вызвана генетическим дефектом, отсутствием в крови необходимого белка — так называемого фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80-85 % больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5-20 %.
- ▶ **Гемофилия В** вызвана дефектным фактором крови IX (рецессивная мутация в X-хромосоме). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.
- ▶ **Гемофилия С** вызвана дефектным фактором крови XI (аутосомная рецессивная мутация), известна в основном у евреев-ашкеназов.

Гемофилия В

Королева Виктория



Царевич Алексей



Клинический полиморфизм генных болезней

Проявляется в виде широкой вариабельности сроков начала заболевания, выраженности симптоматики, продолжительности одной и той же болезни, а также толерантность к терапии.

Генетические причины клинического полиморфизма могут быть:

1. Характер мутации в конкретном локусе (например, при полной блокаде гена дистрофина- миопатия Дюшенна, при частичной – более легкая миопатия Беккера)
2. Доза генов (гомозиготы болеют тяжелее, чем гетерозиготы)
3. Влияние генотипа в целом (гены-модификаторы)
4. Влияние внешней среды (например, симптоматика фенилкетонурии у ребенка более тяжелая, если во время его внутриутробного развития в рационе матери было много продуктов, богатых фенилаланином.



В 1929 г. советский генетик, невропатолог С.Н. Давиденко организовал первую в мире медико-генетическую консультацию. Он первым в мире поставил вопрос о необходимости составления каталога генов человека, сформулировал понятие о генетической гетерогенности наследственных болезней человека.

Генетическая гетерогенность означает, что клиническая форма генной болезни может быть обусловлена мутациями в разных генах, кодирующих ферменты одного метаболического пути, или разными мутациями в одном гене, приводящими к возникновению разных его аллелей (множественные аллели).

Например, синдром Элерса-Данло (11 форм) нейрофиброматоз (6 форм)

Источником г.г. является множественный аллелизм и генетические компаунды (это сочетание двух разных патологических аллелей одного локуса у индивида).

Пенетрантность

- ▶ -вероятность, что ген может иметь фенотипические проявления («все или ничего»).
- ▶ Неполная пенетрантность в родословных может привести к пропуску поколений, что усложняет консультирование.

Экспрессивность

- ▶ - тяжесть экспрессии фенотипа среди пациентов с одним патологическим генотипом
- ▶ Когда тяжесть течения заболевания отличается среди людей, имеющих один фенотип, говорят о **вариабельной экспрессивности**