

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

Проф. каф. мед. генетики
СПбГПМА

д.б.н. В. Н. Горбунова

Основной целью
медицинской генетики
является изучение роли
генетических составляющих
в этиологии и патогенезе
различных
заболеваний человека

Эти болезни делятся на 3 класса:

(1) *наследственные* болезни,

(2) болезни с наследственной
предрасположенностью, которые
называют *многофакторными*

или *комплексными* и

(3) *приобретенные* заболевания

Причиной развития наследственных болезней является присутствие в половых клетках родителей *патологических мутаций*, которые могут затрагивать хромосомы или отдельные гены. В соответствии с этим выделяют *хромосомные* и *генные* болезни

Суммарная частота наследственных заболеваний достигает **1,5%**, из них на долю хромосомных болезней приходится **0,5%** и на долю моногенных – до **1%**.

Наследственные болезни не обязательно являются врожденными или семейными

Отсутствие повторных случаев болезни у членов одной и той же семьи не исключает наследственного характера заболевания, поскольку наследуются не заболевания, а гены, точнее их аллельные состояния. Часто в семье может быть только один больной с моногенным заболеванием

Врожденные заболевания
могут быть как
наследственными, так и
приобретенными, например
под действием тератогенных
факторов или осложнений в
родах

Семейными называются болезни, присутствующие у нескольких членов одной семьи. Они могут быть наследственными или приобретенными, например, при неправильном питании или присутствии токсических соединений в окружающей среде

В этиологии многофакторных заболеваний наряду с действием неблагоприятных внешних факторов существенное влияние оказывают состояния не одного, а многих генов

Количество этих генов,
формирующих наследственную
предрасположенность к
заболеванию, иногда
исчисляется десятками или даже
сотнями. К многофакторным
заболеваниям относятся
большинство наиболее
распространенных болезней
человека

Основной этиологический механизм приобретенных заболеваний связан с неблагоприятными внешними воздействиями, такими как травмы или инфекции

Однако в последнем случае
часто не удается полностью
исключить влияния
генетических факторов,
определяющих
дифференциальную
чувствительность различных
индивидуумов к действию
инфекционных агентов

Многие химические соединения и физические воздействия способны оказывать *тератогенный* эффект на плод в процессе беременности, то есть способны индуцировать *врожденные пороки развития* (ВПР) не наследственной природы

В 2-3% случаев новорожденные имеют различные пороки развития. Не все ВПР могут быть диагностированы сразу после рождения. В результате более поздней диагностики некоторых ВПР частота этой патологии среди детей первого года жизни возрастает до 5-7%

ВПР нервной, мочеполовой, эндокринной систем, органов чувств и т.д. могут быть выявлены еще позже. Таким образом, истинная частота ВПР достигает 7-10%. Они составляют значительный удельный вес в структуре перинатальной и неонатальной смертности – более 40%.

ВПР могут возникнуть под действием инфекционных агентов, таких как цитомегаловирус, краснуха, токсоплазмоз, вирус герпеса и др., или физических воздействий (ионизирующее облучение, гипертермия, механические нарушения)

Токсоплазменная эмбриофетопатия



Частота генитального
хламидиоза у беременных
женщин составляет *25%*.

Риск передачи инфекции
ребенку равен *40-70%*.

Примерно *6-7%*
новорожденных оказывается
инфицированными
хламидиями

Большую угрозу для здоровья будущего ребенка представляет *краснуха*.

Если женщина перенесла это заболевание в первом триместре беременности, то риск рождения у нее ребенка с тугоухостью, катарактой и врожденным пороком сердца (триада Грэгга) составляет 50%

Этот риск остается достаточно высоким в случае заболевания женщины во втором (25%) и в третьем (7-10%) триместре беременности.

Практически всегда при этом наблюдается поражение головного мозга и отставание психического развития ребенка

Краснушная эмбриофетопатия



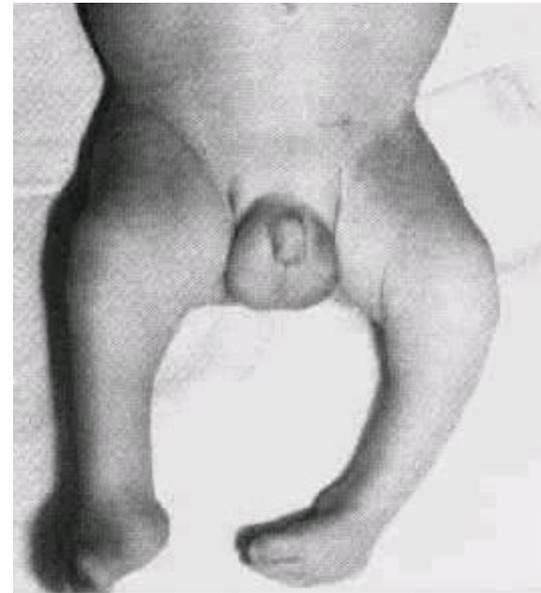
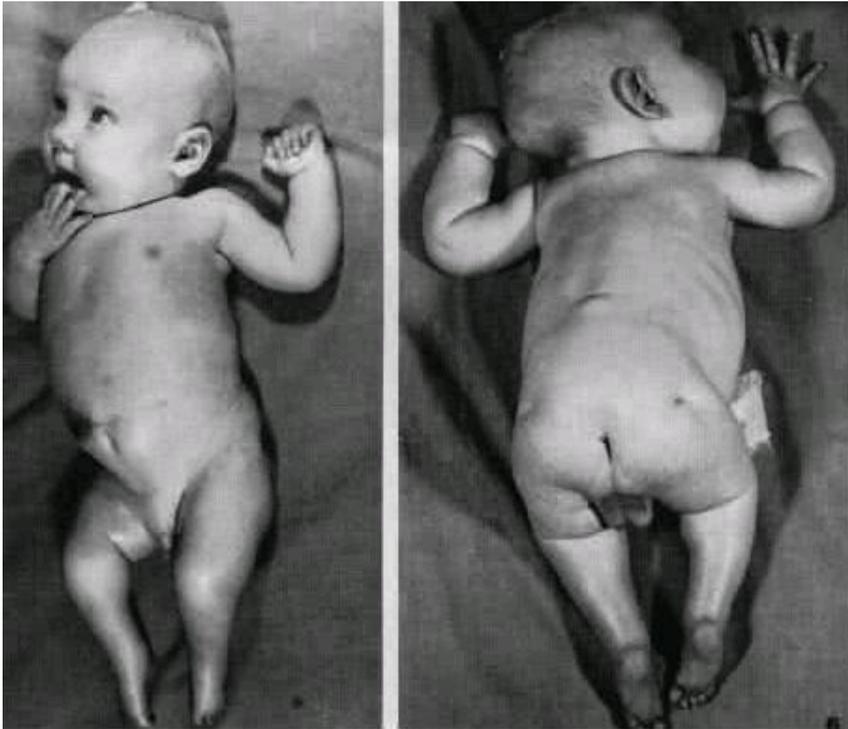
Тератогенным эффектом
обладают лекарственные
препараты цитостатического и
противосудорожного
действия, стероидные
гормоны, некоторые
антибиотики, соли ртути,
ретиноевая кислота, избыток
витамина А, варфарин и др.

Вальпроатная эмбриофетопатия



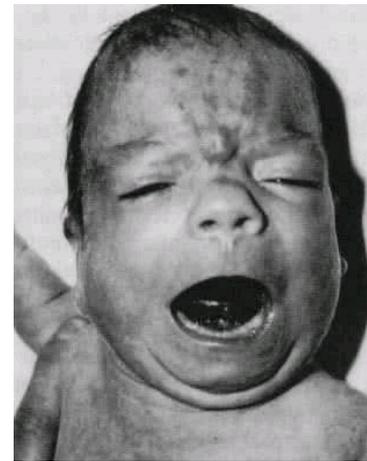
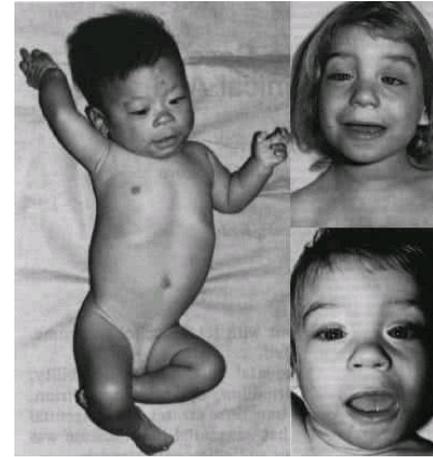
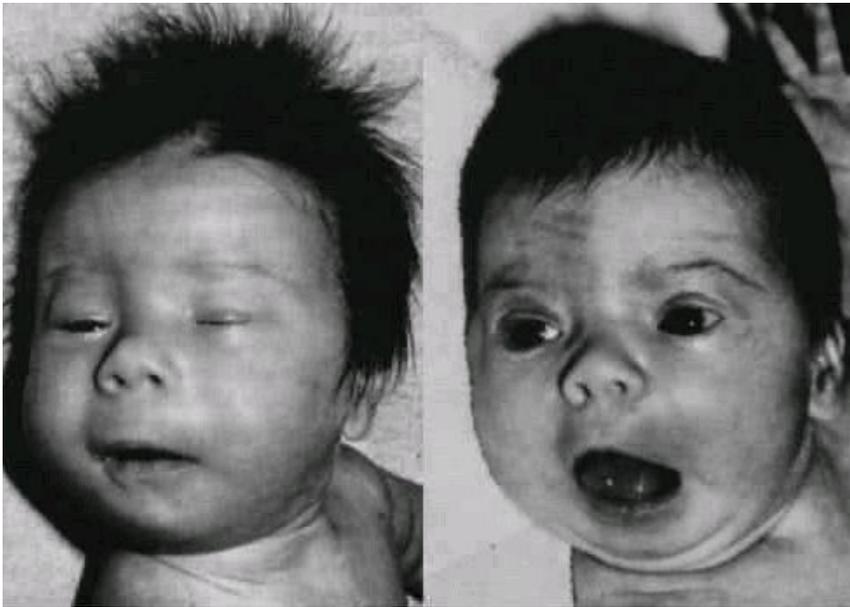
Повышена вероятность рождения детей с ВПР у матерей, страдающих аутоиммунными болезнями, сахарным диабетом, эпилепсией, гипотиреозом и некоторыми другими заболеваниями

Диабетическая эмбриофетопатия



Тератогенным эффектом
обладают большие дозы
никотина и алкоголя, а также
некоторые наркотические
вещества
(героин, кокаин и др.)

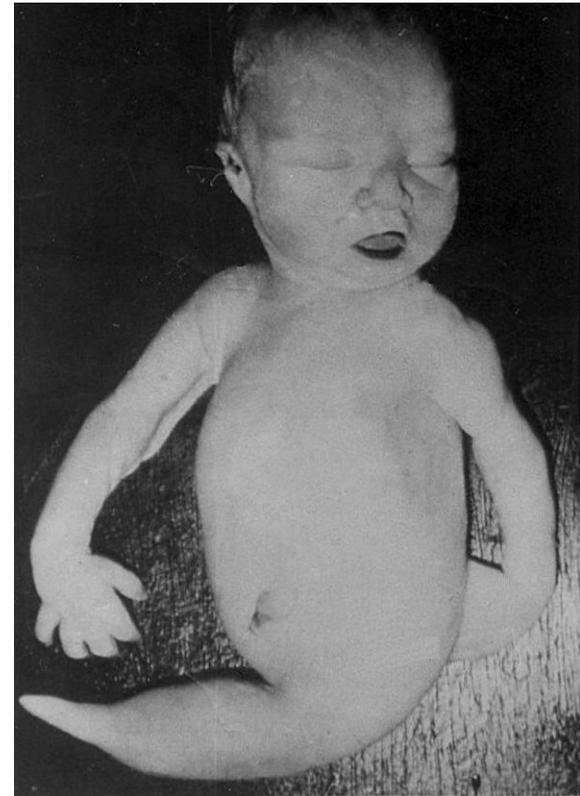
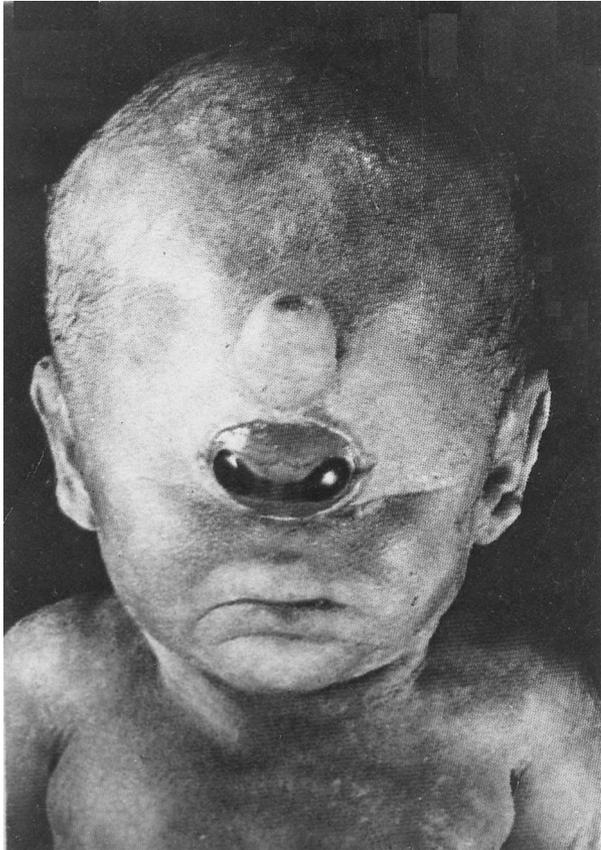
Алкогольная эмбриофетопатия



Эффект тератогенов
существенно зависит от
стадии эмбриогенеза, то есть
срока беременности, на
котором плод подвергается
такому воздействию

Первые две недели беременности являются критическим периодом для внутриутробного развития человека. При неблагоприятном воздействии в этот период на плод он или погибает в результате развития *бластопатии* или продолжает развиваться без формирования пороков

Летальные бластопатии (циклопия, сиреномелия)

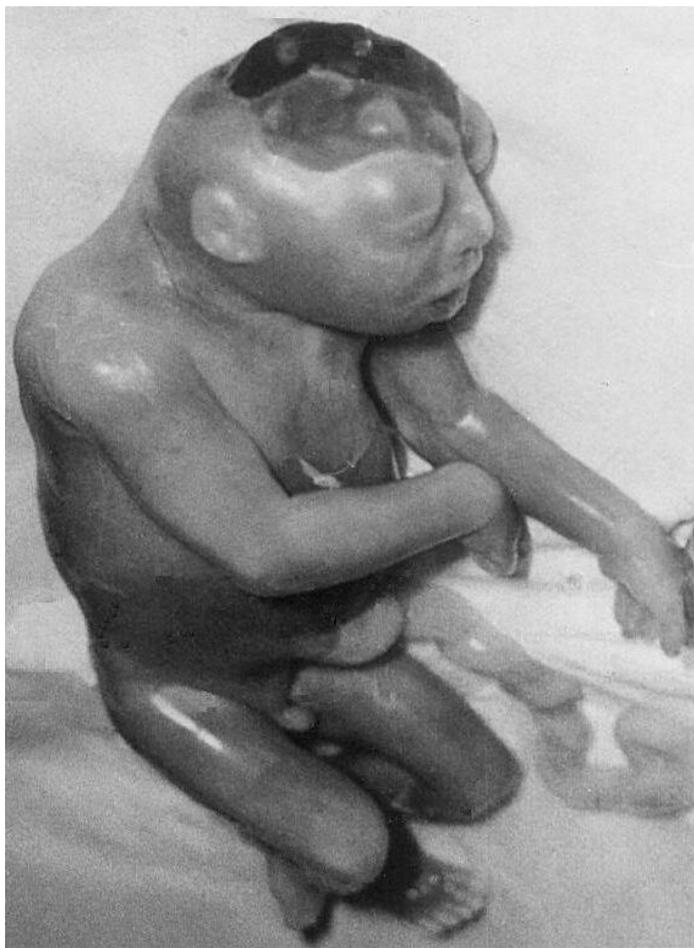


Следующий период активного органогенеза до 12 недели беременности является особенно чувствительным к действию тератогенов, которые могут вызывать не только гибель плода, но и быть причиной возникновения грубых пороков развития – *эмбриопатий*

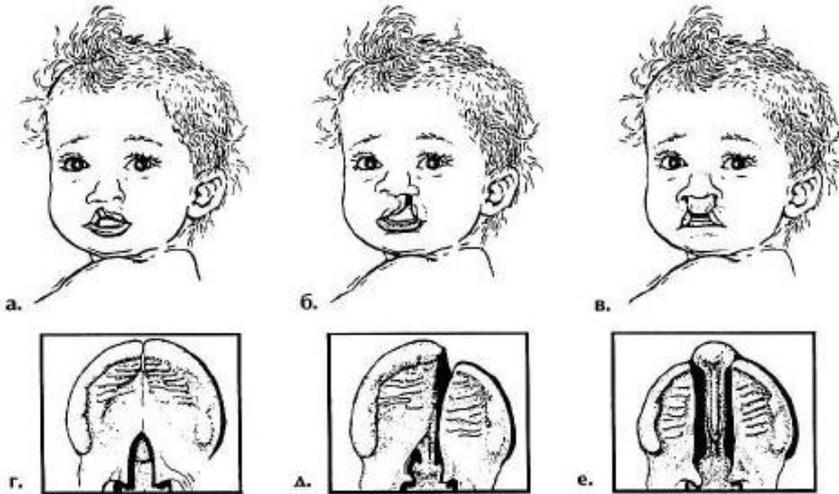
К эмбриопатиям относятся такие тяжелые ВПР как дефекты зародка нервной трубки (ДЗНТ) – анэнцефалия, черепномозговая грыжа – энцефалоцеле, спинно-мозговая грыжа, включая менингоцеле и миеломенингоцеле), пороки сердца и сосудистой системы, расщелины губы и/или неба и многие другие

Дефекты зарощения нервной трубки

(анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле)

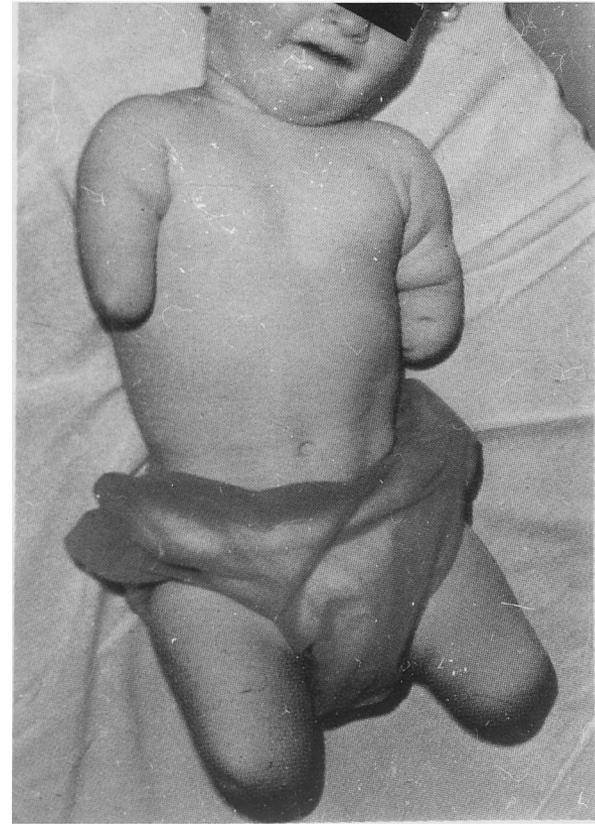
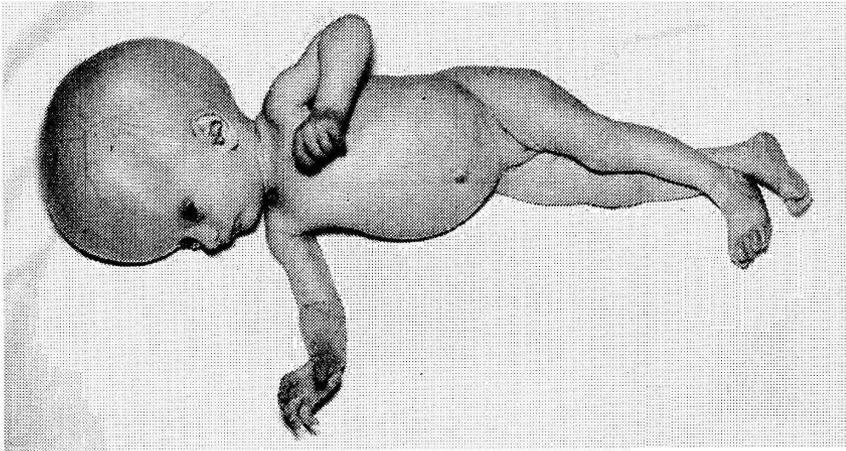


Различные варианты расщелины губы и неба



Опасность возникновения
ВПР под действием
тератогенов сохраняется и на
следующих стадиях
беременности, хотя тяжесть и
частота таких *фетопатий*
существенно снижаются по
мере развития зародыша

Примеры фетопатии (гидроцефалия, синдром амниотических перетяжек)



Причиной развития наследственных болезней является присутствие в половых клетках родителей *патологических мутаций*

Мутации могут быть *геномными*,
хромосомными и *генными*.

Числовые хромосомные мутации затрагивают целые хромосомы. К ним относятся полиплоидии – изменения гаплоидного набора хромосом и анеуплоидии – моносомии, трисомии, полисомии

Основная масса зародышей
(до 60%) с дисбалансом
хромосом погибает в ранний
период развития плода.
У половины таких абортусов
обнаруживаются трисомии, в
19% – числовые аномалии
половых хромосом и в 22% –
полиплоидии

У 5% детей, погибших в перинатальном периоде также обнаруживаются хромосомные аномалии. В 75% случаев – трисомии, в 20% – несбалансированные структурные перестройки и в остальных случаях – полиплоидии

В 34% случаев у детей с хромосомными нарушениями обнаруживаются анеуплоидии по половым хромосомам, в 30% - трисомии и в 36% - сбалансированные перестройки, то есть эти дети клинически здоровы

Трисомии среди живорожденных описаны лишь для шести хромосом, по остальным хромосомам они летальны. Из них наиболее значимыми являются *синдромы Дауна, Эдвардса и Патау* – трисомии по 21, 18 и 13 хромосомам соответственно

Лицевые аномалии при синдроме Дауна

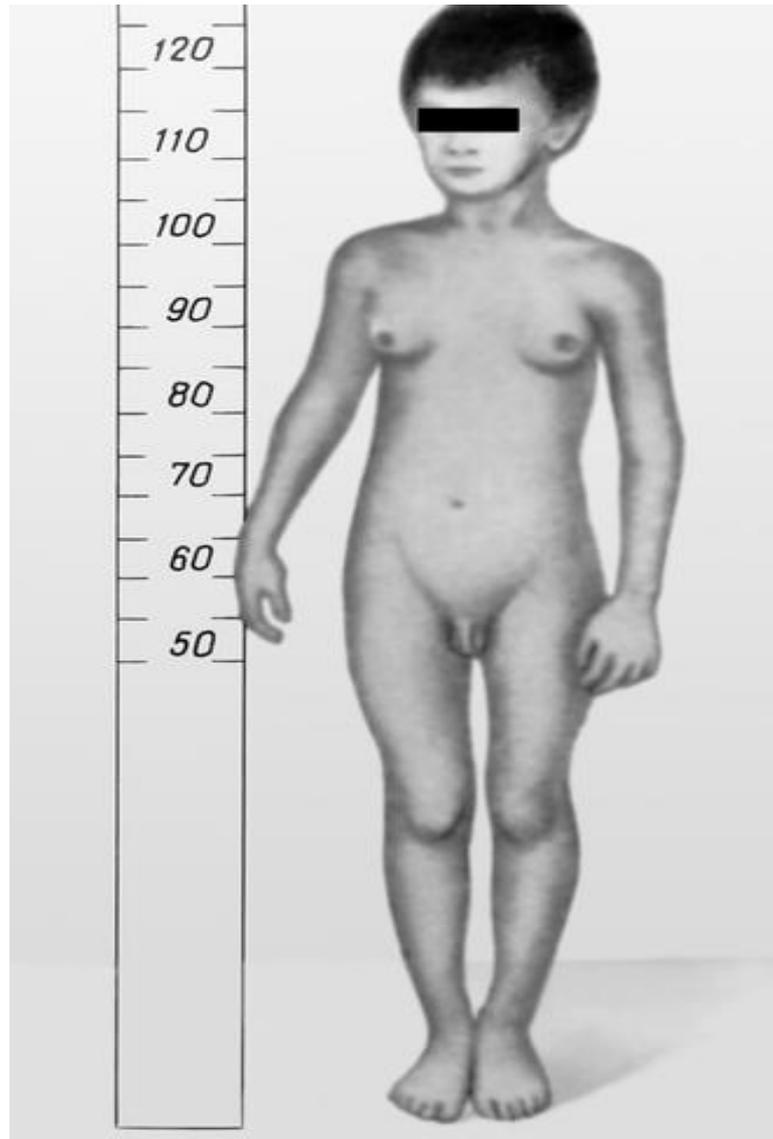


Больные синдромом Патау

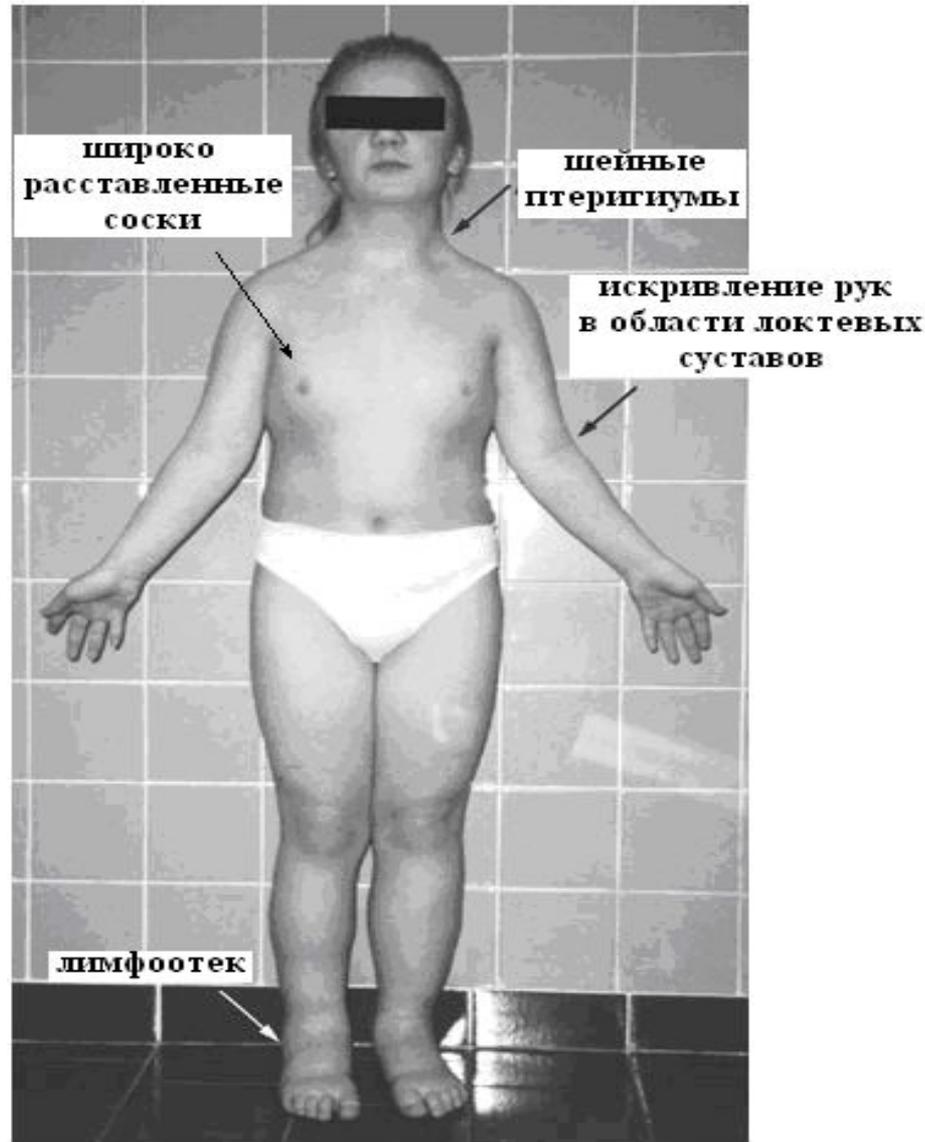


Часто числовые аномалии затрагивают половые хромосомы. Присутствие дополнительной X-хромосомы у мужчин приводит к *синдрому Клайнфельтера*, а отсутствие одной из X-хромосом у женщин – к *синдрому Шерешевского-Тернера*

Синдром Клайнфельтера



Синдром Шерешевского-Тернера



Моногенные болезни

обусловлены присутствием мутаций в одном гене.

Следствием мутаций может быть нарушение структуры или синтеза кодируемого геном белка, часто сопровождающееся изменением его количественного содержания вплоть до полного отсутствия

Число моногенных заболеваний достигает 5000. Наиболее частыми из них (1:2-3 до 1:10-20 тысяч) являются муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, адреногенитальный синдром, гемофилия А и В, миодистрофия Дюшенна, спинальная мышечная атрофия, гепатолентикулярная дегенерация и др.

Среди моногенных болезней
значительный процент
составляют ферментопатии,
различные формы умственной
отсталости, дефекты органов
слуха, зрения, скелетные
дисплазии, ВПР, болезни
нервной, эндокринной,
соединительно-тканной,
иммунной и других систем

Моногенные заболевания в редких случаях встречаются среди таких нозологических форм, которые в общем случае не являются наследственными. Так, описаны моногенные формы эпилепсии, гипертензии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, и многих других патологических состояний

Моногенные варианты
заболевания, как правило,
отличаются от спорадических
форм более тяжелым
течением и ранним дебютом

Несмотря на клиническое многообразие моногенных болезней, можно выделить некоторые общие черты, касающиеся возраста начала заболевания, характера его течения, семейного анамнеза, наличия редких специфических симптомов

Большинство моногенных болезней распознаются в перинатальном или раннем детском возрасте. Около 25% этих болезней развиваются в эмбриональном периоде и около 50% проявляются к 3 годам и примерно 90% всех моногенных болезней диагностируются к концу пубертантного периода

Некоторые моногенные
болезни, такие как
спиноцеребеллярные атаксии,
миодистрофия Ландузи-
Дежерина, хорея Гентингтона,
моногенные формы болезни
Альцгеймера и болезни
Паркинсона дебютируют во
второй половине жизни

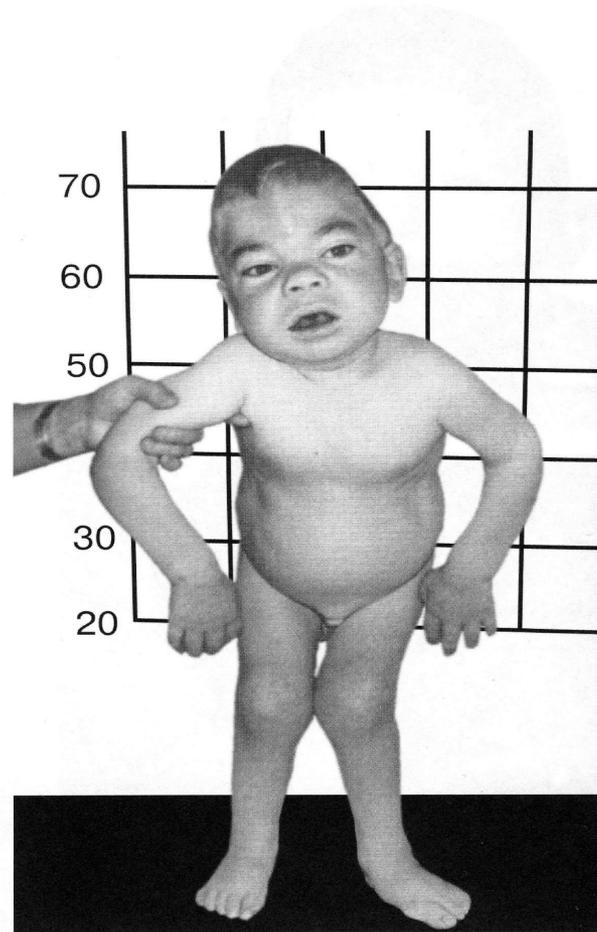
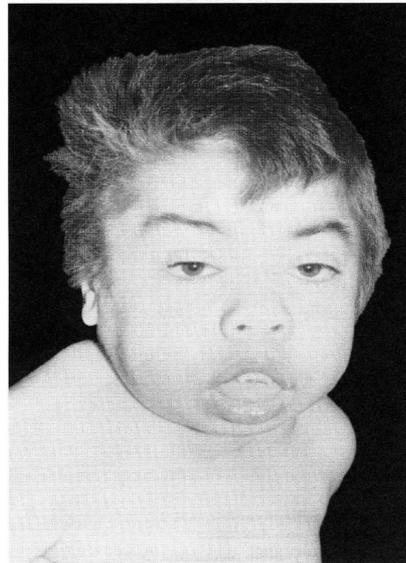
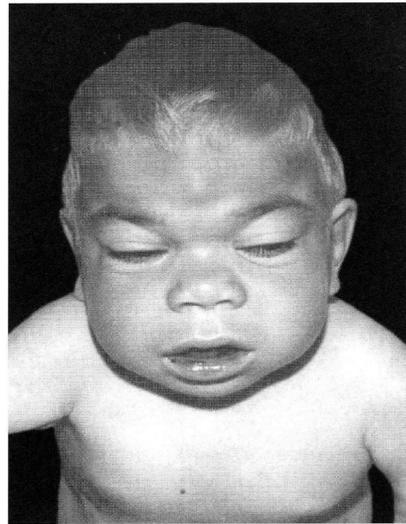
Типичными чертами многих наследственных заболеваний являются хронический характер и прогрессиентность течения

При некоторых моногенных
заболеваниях выявляются
редкие специфические
симптомы, проявления
которых не имеют
клинического значения, но
являются ключевыми при
постановке диагноза

Внешний вид больных часто столь специфичен, что делает их более похожими друг на друга, чем на своих родителей.

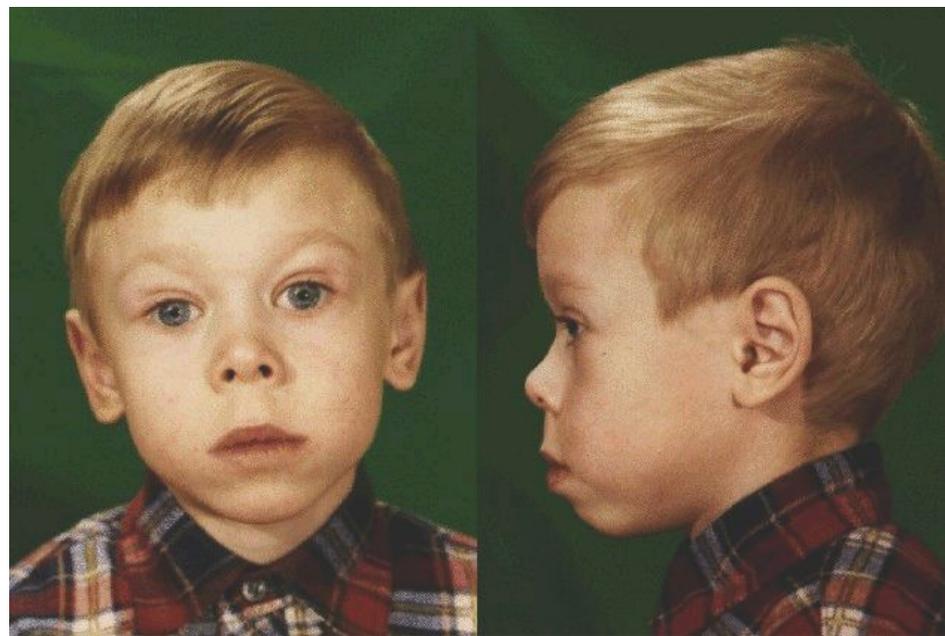
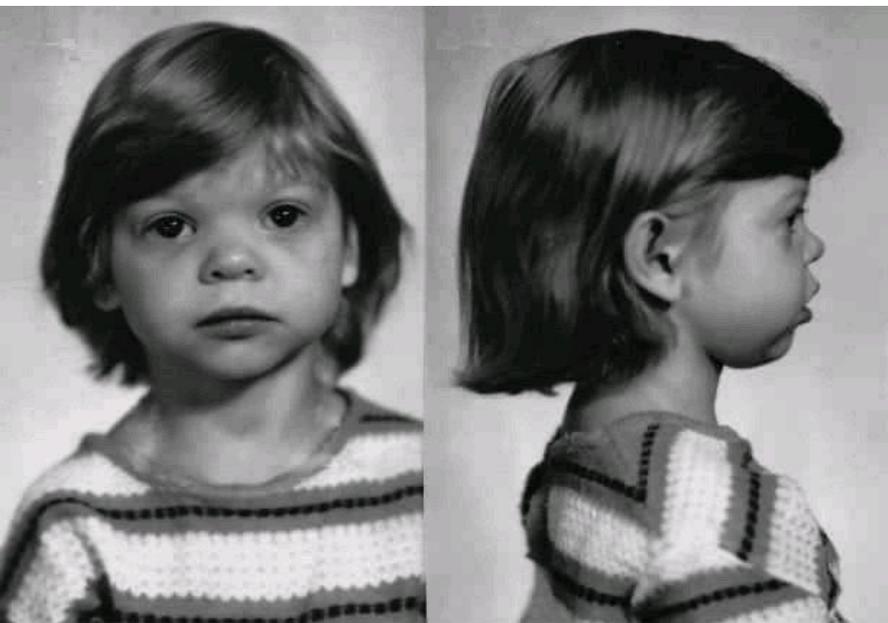
Например, при мукополисахаридозах пациенты имеют гротескные черты лица с толстыми губами, гипертрихоз и маленький рост

Мукополисахаридоз I типа



При синдроме Вильямса
необычное лицо «эльфа»
создается коротким носом,
эпикантом, длинным
фильтром и полными щеками

Синдром Вильямса



Черепно-лицевые особенности при синдроме Рассела-Сильвера



Моногенные заболевания
классифицируют по типам
наследования, которые в
большинстве случаев
соответствуют законам
Менделя

Наследование моногенных заболеваний зависит от характера доминирования и нахождения гена в аутосоме или в половой хромосоме.

В соответствии с этим выделяют

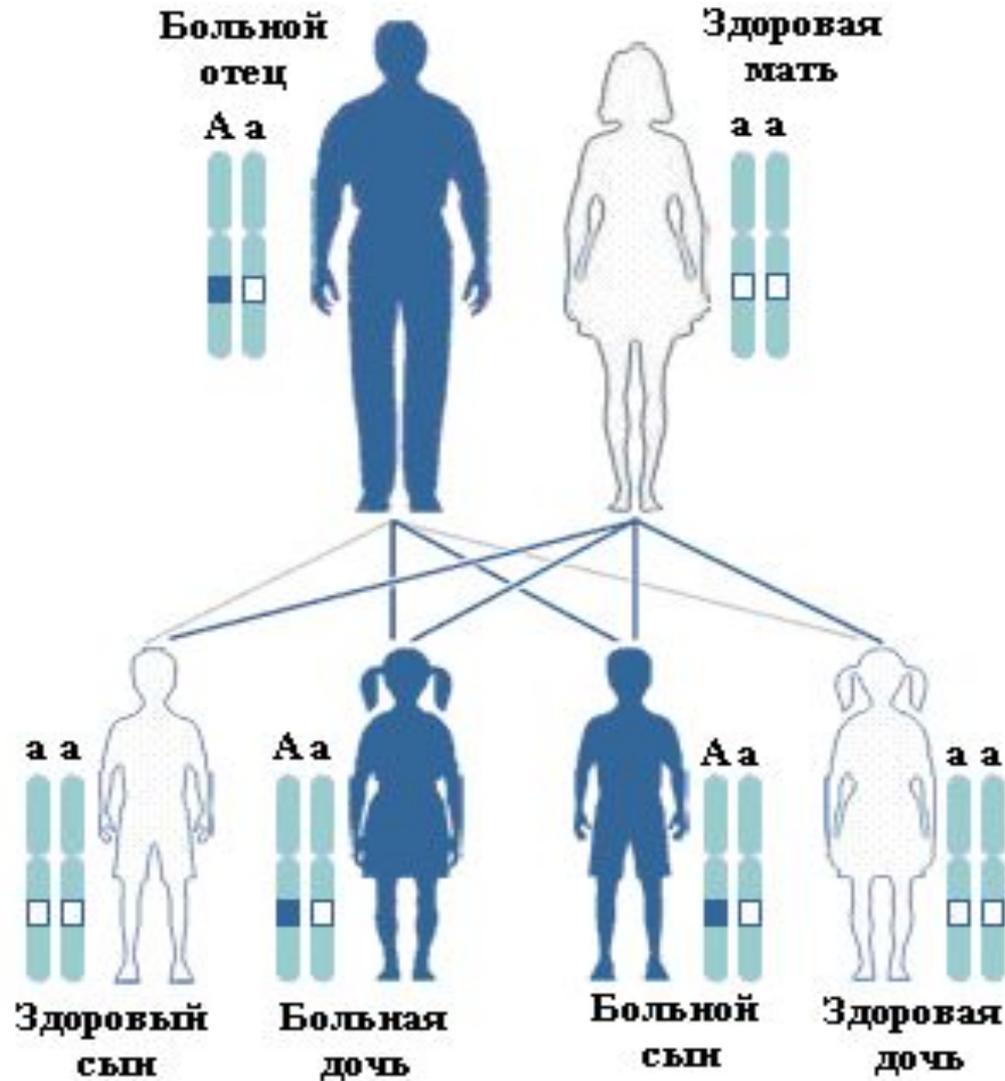
аутосомно-доминантный,

аутосомно-рецессивный и

сцепленный с полом

ТИПЫ наследования

Аутомно-доминантный тип наследования



Особенности аутосомно-доминантного наследования

- Болеют в равной степени мужчины и женщины
- Как правило, больные являются гетерозиготными носителями мутации
- В семье, в которой болен один из родителей, вероятность рождения больного ребенка составляет 50%
- Здоровые дети в таких семьях не имеют шансов родить больного ребенка
- В 70-90% аутосомно-доминантные заболевания являются результатом мутации *de novo*
- Частота доминантных мутаций в популяции равна частоте больных

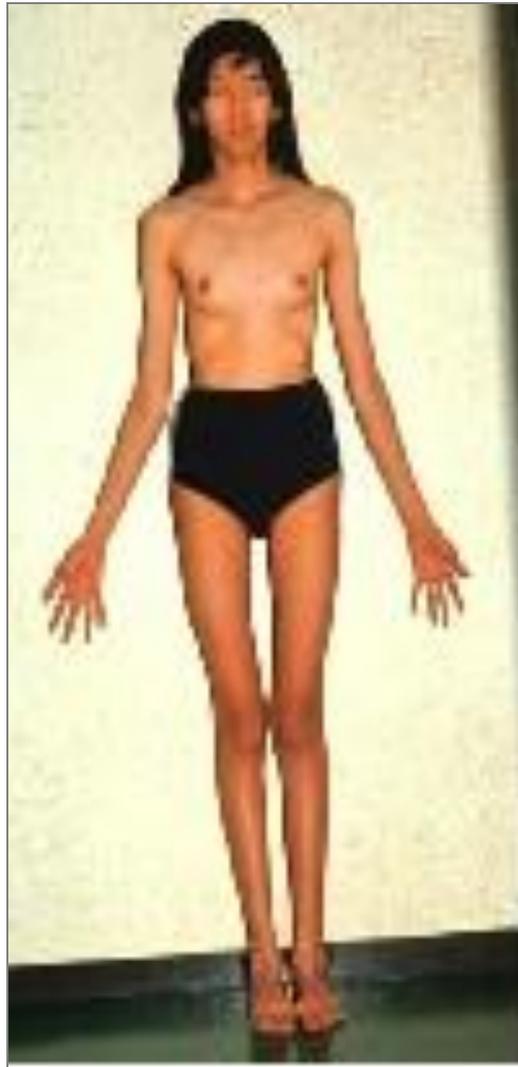
Около 50% врожденных пороков развития относятся к аутосомно-доминантным заболеваниям. По аутосомно-доминантному типу наследуются синдром Марфана, большинство наследственных коллагенопатий, факоматозы и др. заболевания

Однако самой многочисленной группой аутосомно-доминантных заболеваний являются *наследственные опухолевые синдромы*. Их суммарная частота в популяциях составляет около 1%.

Единственным клиническим проявлением наследственных опухолевых синдромов является повышенная вероятность возникновения онкологических заболеваний, которая с возрастом может достигать 80-100%.

Наиболее известным аутосомно-доминантным заболеванием является *синдром Марфана*, при котором у больных наблюдается одновременное поражение трех систем: опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и органа зрения

Характерными клиническими проявлениями синдрома Марфана являются высокий рост, в сочетании с выраженным сколиозом или лордозом, арахнодактилия, гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика, миопия, аневризма аорты, пролапс митрального клапана

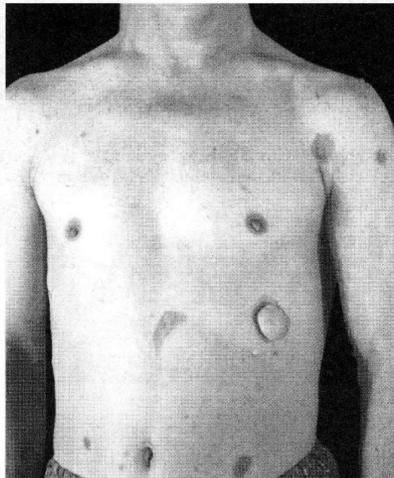
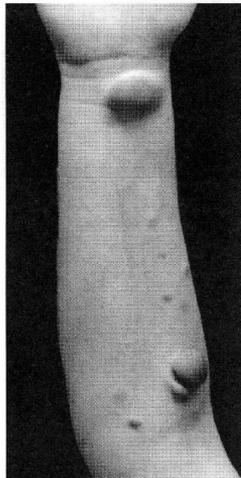
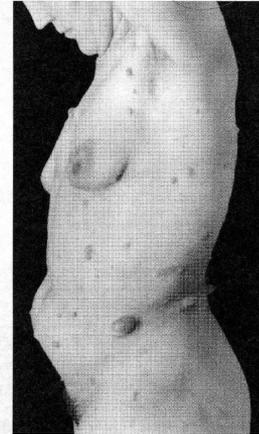
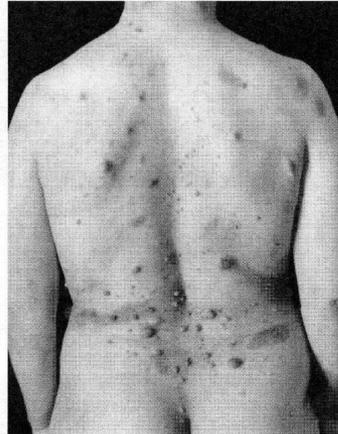
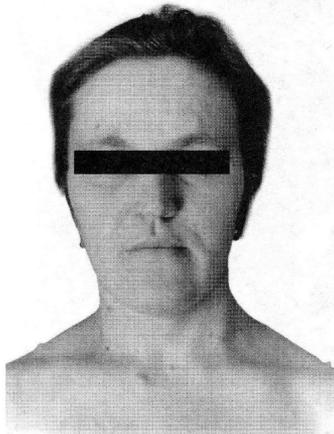
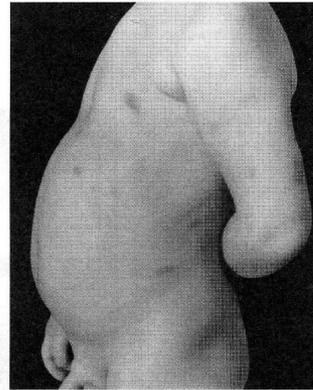
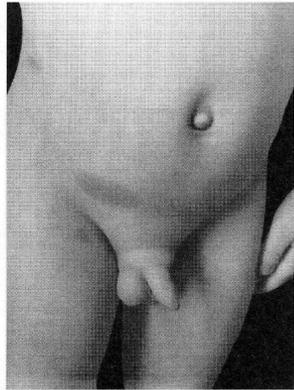


Предполагали, что заболевание обусловлено мутациями в одном из коллагеновых генов. Однако оказалось, что при синдроме Марфана первичным биохимическим дефектом является нарушение структуры *фибрилина 1* – каркасного белка микрофибриллярных волокон внеклеточного матрикса

Факоматозы

характеризуются сочетанным поражением нервной системы, кожных покровов и внутренних органов. Среди них самым известным является *нейрофиброматоз I типа* или *болезнь Реклингхаузена-Уотсона*

Характерными клиническими проявлениями нейрофиброматоза I являются доброкачественные опухоли кожи и подкожной клетчатки – нейрофибромы. Часто наблюдаются опухоли нервных стволов и окончаний



В группу *наследственных
коллагенопатий*,
обусловленных мутациями в
генах коллагенов и ферментов
их биосинтеза, входят более
70 нозологических форм

Коллагены составляют более 30% общей массы белков тела млекопитающих. Разнообразие коллагеновых белков достаточно велико (всего 27 типов). Но все они состоят из трех разных или одинаковых альфа-цепей, образующих форму трехгранного шнура

Все коллагеновые альфа-цепи имеют коллагеновый домен, на протяжении которого каждая третья аминокислота является глицином. Такое расположение глицина очень важно для правильного формирования триплекса

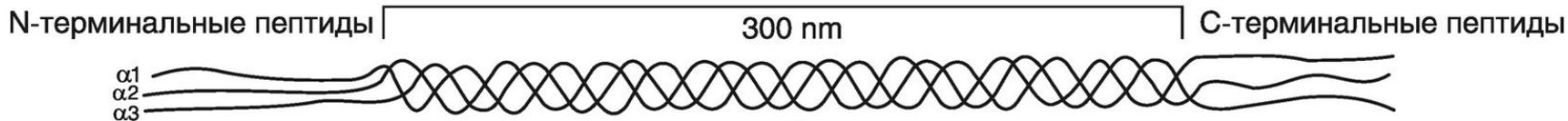
1. Структура коллагеновых полипептидов



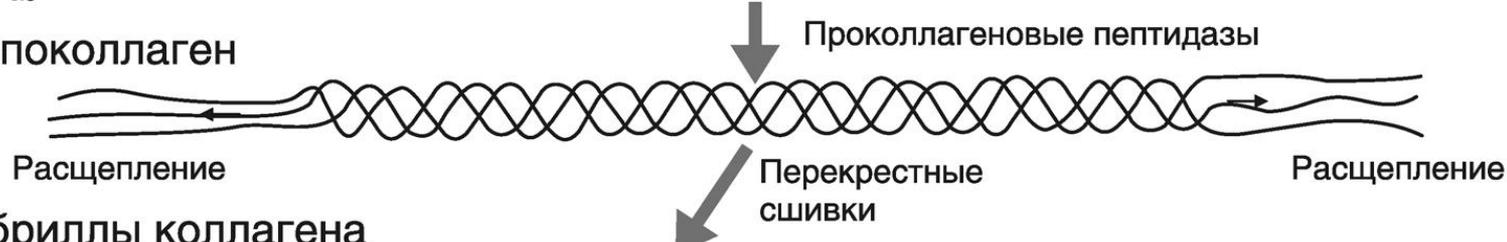
2. Коллагеновый триплекс



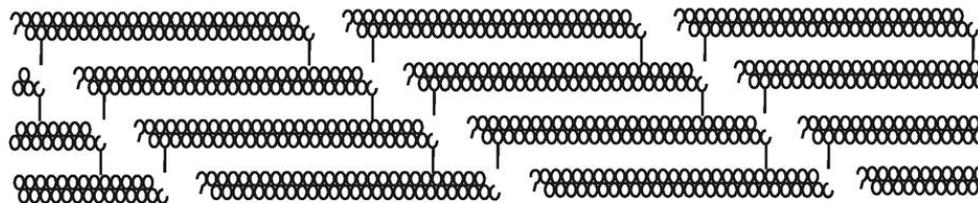
3. Проколлаген



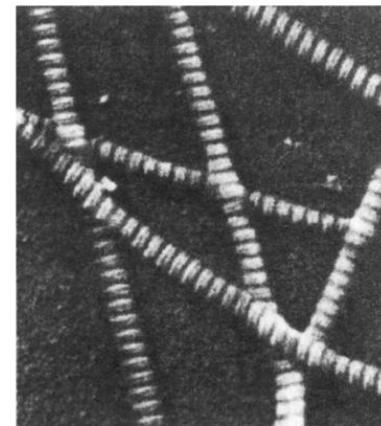
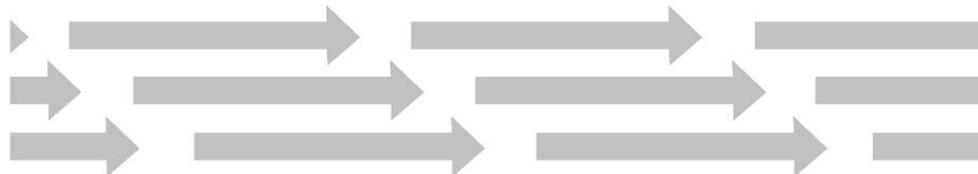
4. Тропоколлаген



5. Фибриллы коллагена



6. Структура фибрилл



7. Фибриллы коллагена при электронной микроскопии

Более 90% коллагеновых
волокон образованы
мажорными фибриллярными
коллагенами I, II и III типов

Коллаген I типа экспрессируется повсеместно, но особенно обильно представлен в костной системе, сухожилиях и коже.

Гетерозиготные мутации в генах коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*) найдены у больных с различными формами

несовершенного остеогенеза

Клиническая картина
несовершенного остеогенеза
характеризуется повышенной
ломкостью костей и
патологическими изменениями
ряда других тканей, богатых
коллагеном I типа, таких как
кожа, связки, хрящи, фасции,
склеры, зубы, ткани среднего и
внутреннего уха

Наблюдается высокий
клинический полиморфизм
заболевания от летальных
неонатальных до взрослых
форм, при которых
множественные переломы костей
дебютируют в 4-6 декаде жизни,
при этом часто сопровождаются
потерей слуха

Неонатальная форма несовершенного остеогенеза



Девочка 18 лет с тяжелой
формой несовершенного
остеогенеза



Оказалось, что при тяжелых формах заболевания часто обнаруживаются миссенс-мутации, изменяющие положения глицина. При этом происходит неправильное формирование триплекса и нарушается фибриллярная структура коллагена

При легких формах частыми являются нонсенс-мутации.

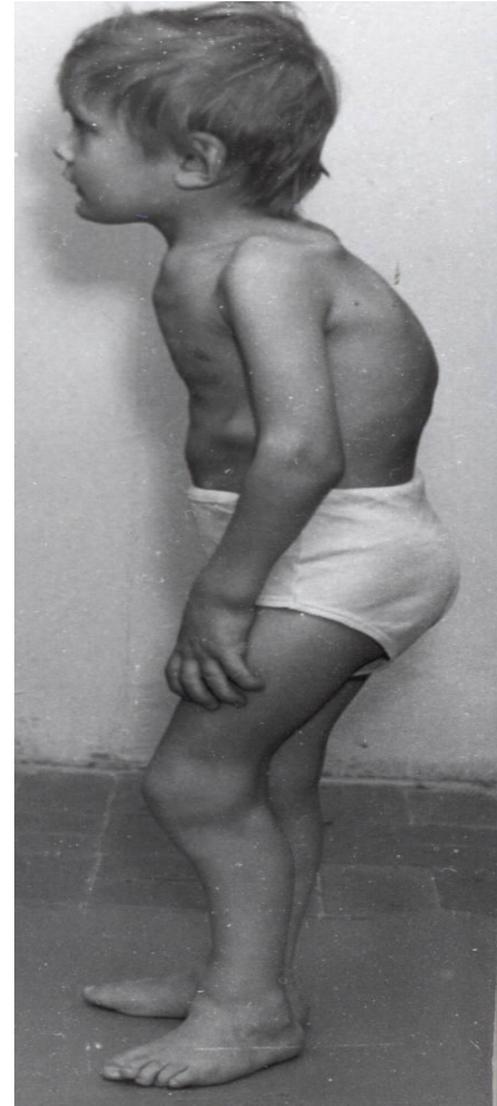
При этом мутантная альфа-цепь деградирует и не участвует в формировании триплекса.

В результате снижается скорость образования коллагена, но его структура остается нормальной

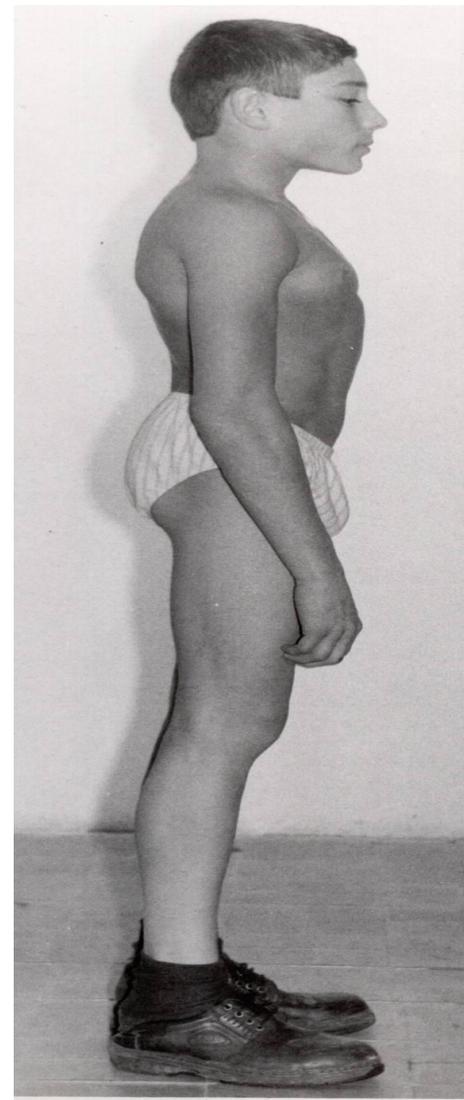
Коллаген II типа является
мажорным хрящевым
коллагеном и составляет основу
стекловидного тела.

Гетерозиготные мутации в гене
коллагена II типа (*COL2A1*)
приводят к клинике
хондродисплазий, которые могут
сопровождаться
офтальмопатиями и дефектами
слуха

Спондилоэпиметафизарная дисплазия



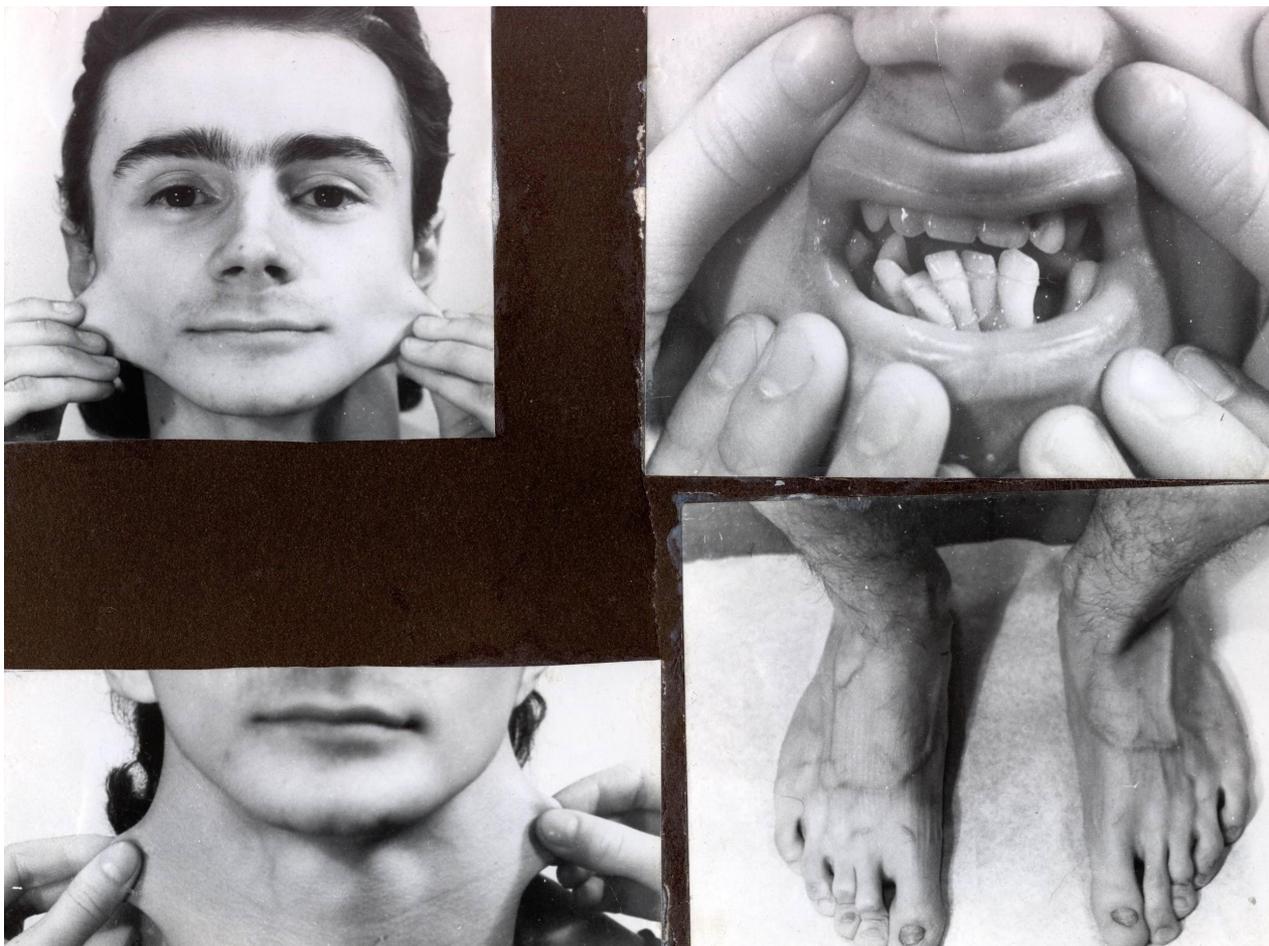
Спондилоэпиметафизарная дисплазия (два брата)



Синдром Элерса-Данло

характеризуется
гиперрастяжимостью и
истончением кожи,
гипермобильностью суставов,
скелетными аномалиями,
неровным ростом зубов,
деформацией ногтей и
другими аномалиями

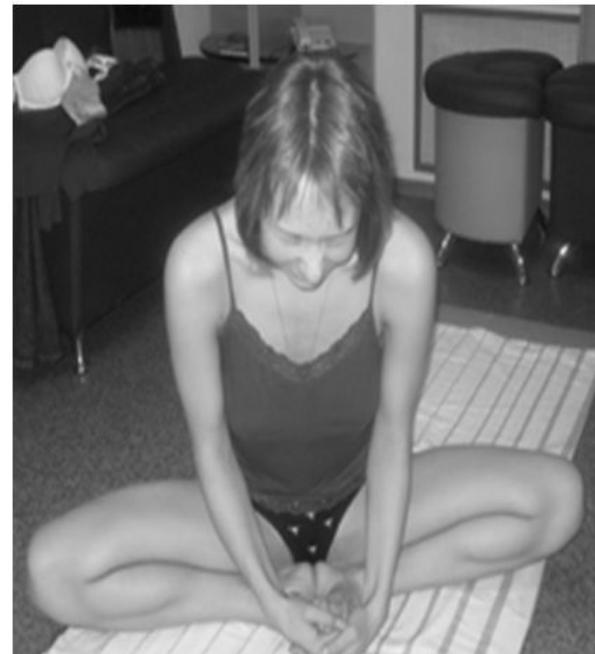
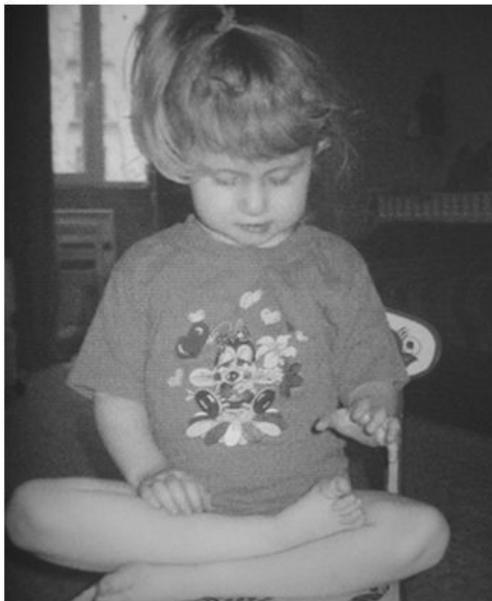
Клинические проявления синдрома Элерса-Данло



Скелетные аномалии при синдроме Элерса-Данло



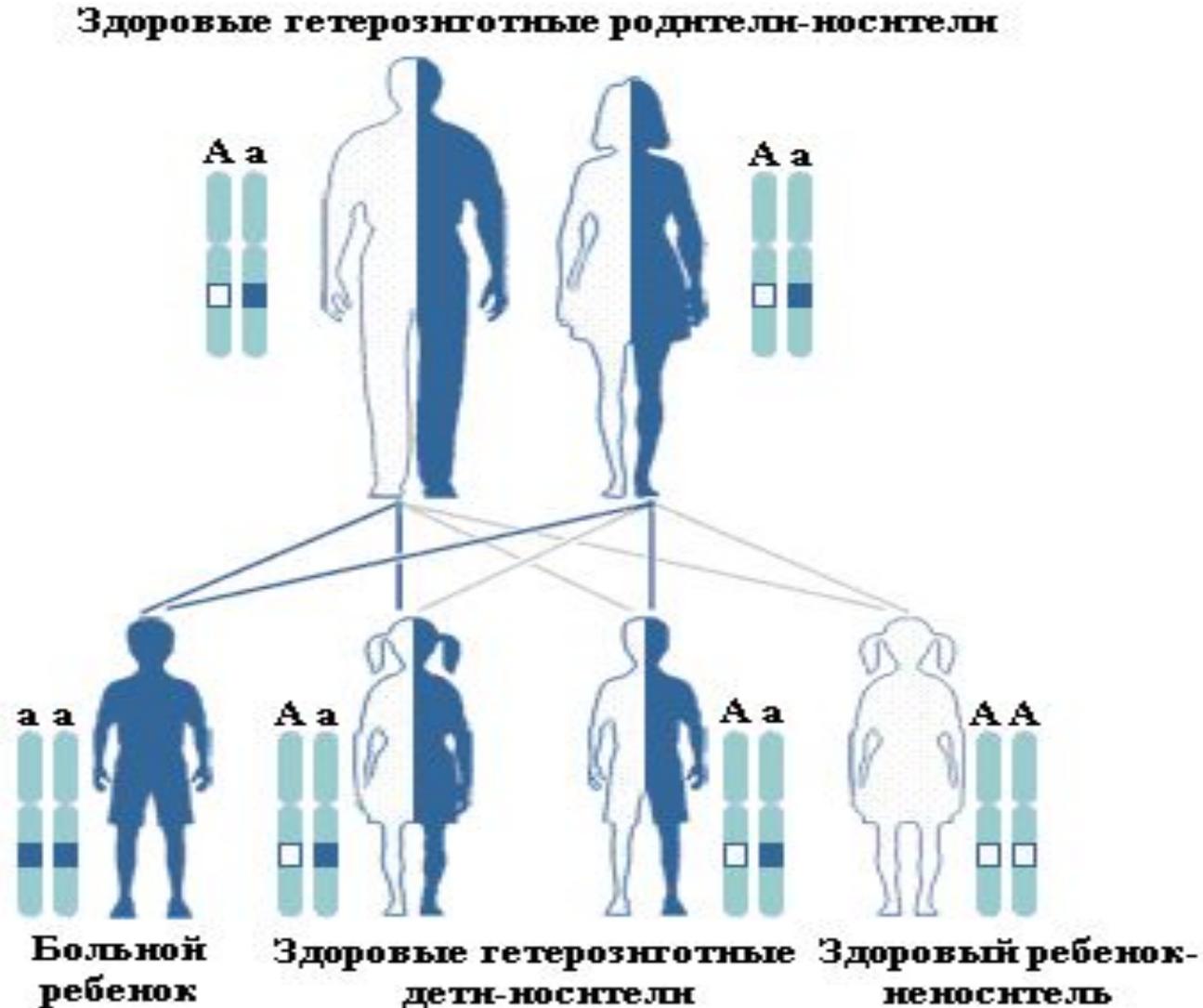
Семейный случай синдрома Элерса-Данло



Описано около 10 наследственных вариантов синдрома Элерса-Данло. Классические формы заболевания обусловлены дефектами коллагена V типа.

Самая тяжелая «артериальная» форма синдрома Элерса-Данло, которая может сопровождаться разрывами артерий и перфорацией внутренних органов, обусловлена присутствием гетерозиготных мутации в гене коллагена III типа, обильно представленного в стенках сосудов и кишечника

Аутосомно-рецессивный тип наследования



Особенности аутосомно-рецессивного наследования

- Больные дети являются гомозиготными носителями мутаций
- Они рождаются с вероятностью 25% у здоровых родителей, носителей гетерозиготных мутаций в одном и том же гене
- Частота рождения больных детей повышена при родственных браках
- Частоты рецессивных мутаций в популяциях в тысячи раз выше частот больных
- У каждого человека в 10-12 генах имеются такие гетерозиготные мутации, которые в гомозиготном состоянии приводят к аутосомно-рецессивным заболеваниям

Частоты гетерозигот по
рецессивным заболеваниям с
распространенностью:

1 на 2-20 000 – *1:20-70*,

1 на 30-100 000 – *1:80-170*,

1 на миллион – *1:500*

Поэтому выдвигавшиеся в начале XX века евгенические предложения по стерилизации больных с рецессивной патологией с современных позиций *несостоятельны*

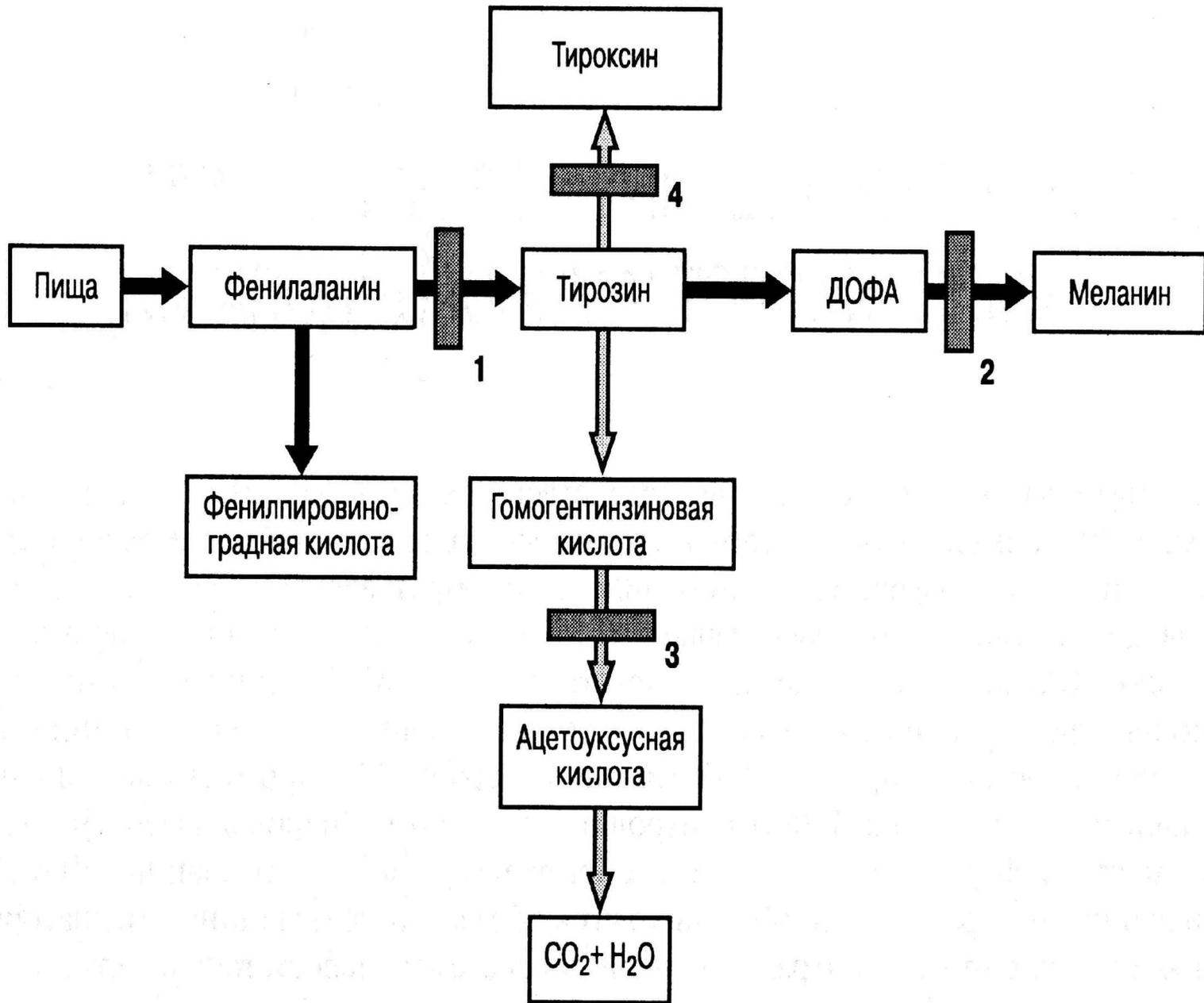
По аутосомно-рецессивному
типу наследуются болезни
обмена (**НБО**) – одна из
наиболее многочисленных и
хорошо изученных групп
моногенных заболеваний
человека

НБО обусловлены нарушением каталитической функции различных ферментов, участвующих в обмене аминокислот, углеводов, липидов, гликозаминогликанов, гормонов, пуринов и пиримидинов, билирубина металлов, порфирина, ферментов желудочно-кишечного тракта и др.

Подобные нарушения часто
сопровождаются накоплением
веществ, предшествующих
ферментативному блоку, и
дефицитом конечных
продуктов реакции

Общими нарушениями при наследственных дефектах обмена аминокислот являются аминоацидурия (выделение аминокислот с мочей) и ацидоз тканей.

Наиболее распространенные аминоацидопатии обусловлены дефектами метаболизма двух аминокислот – фенилаланина и тирозина



Гиперфенилаланинемии
(ГФА) – это группа
генетически гетерогенных
аутосомно-рецессивных
заболеваний, обусловленных
нарушением метаболизма
фенилаланина

В основе патогенеза ГФА лежит накопление в крови **фенилаланина** (незаменимой аминокислоты, которая не синтезируется в организме, а поступает с пищей), а также продуктов его утилизации: фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот

Фенилкетонурия (ФКУ), наиболее частая и злокачественная форма ГФА. Заболевание обусловлено наследственной недостаточностью фенилаланингидроксилазы. Частота ФКУ составляет 1 на 8-10 тысяч новорожденных, частота гетерозиготного носительства – 1 : 50-100 человек

Ведущим симптомом болезни является отставание умственного развития – олигофрения. Уже с первых недель жизни ребенка наблюдаются повышенная возбудимость, повышение рефлексов, мышечная ригидность и судорожный синдром

Лечение больных
заключается в исключении из
питания фенилаланина путем
применения специфической
безфенилаланиновой диеты

Успех лечения зависит от того,
насколько рано поставлен
диагноз.

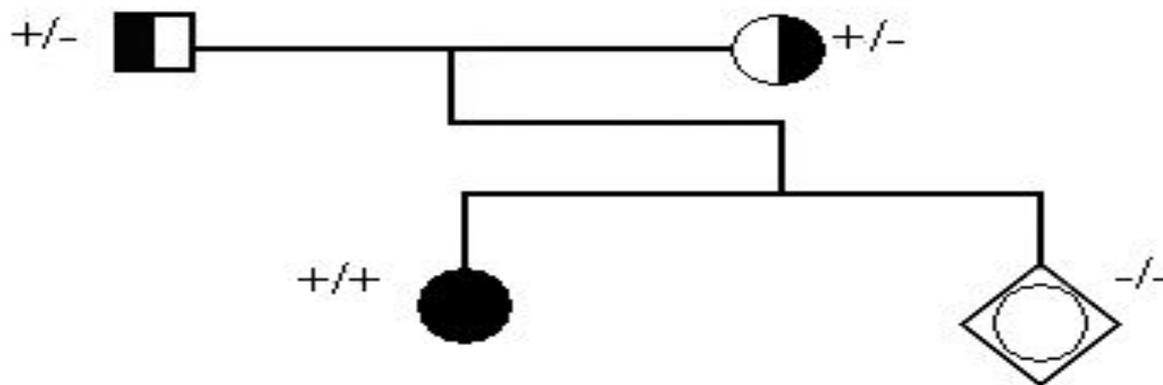
Поэтому всем новорожденным
проводится обязательное
централизованное скринирующее
исследование для выявления
среди них больных
фенилкетонурией

Больные фенилкетонурией, выявленные по неонатальному скринингу

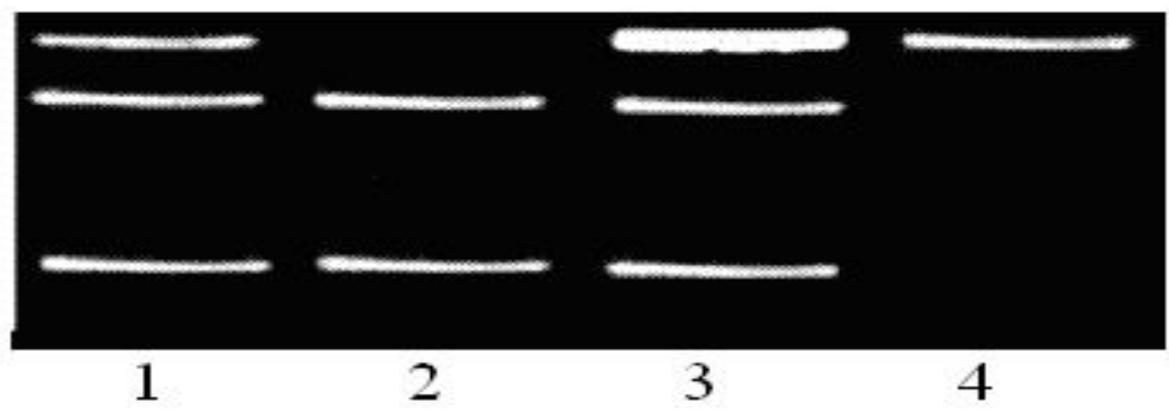


В России имеется мажорная миссенс-мутация R408W в гене фенилаланингидроксилазы (*PAH*), частота которой у больных достигает 60%, что позволяет проводить пренатальную диагностику заболевания и выявлять гетерозиготных носителей мутации в семьях высокого риска

Пренатальная диагностика мутации R408W в гене *PAH* методом рестрикционного анализа



рестрикция эндонуклеазой Msp1



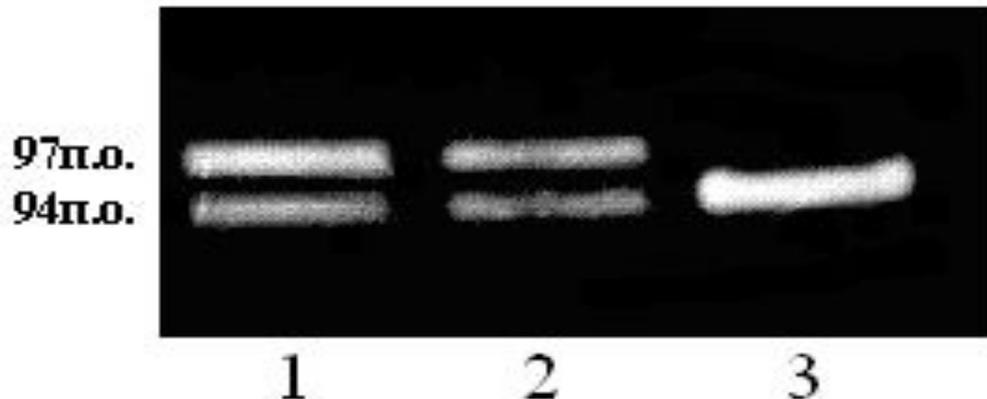
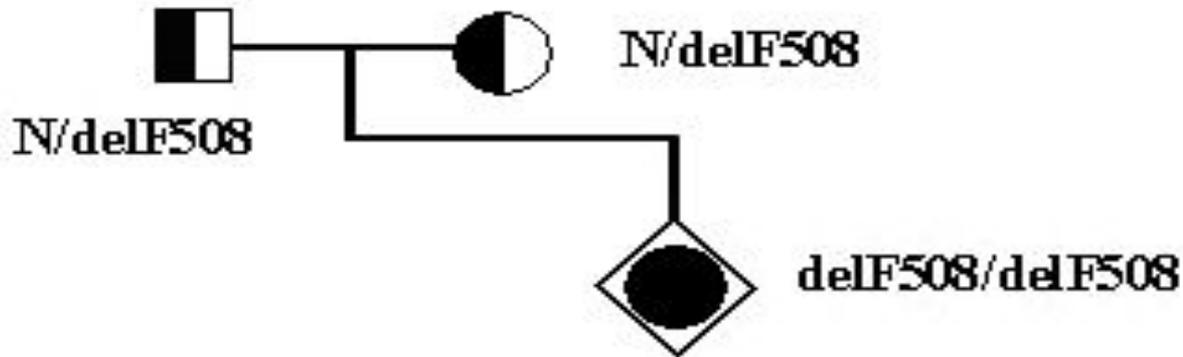
Наиболее распространенным
аутосомно-рецессивным
заболеванием среди
европейцев является
муковисцидоз. Его частота в
России составляет 1 на 3-5
тысяч новорожденных

Молекулярной основой
патогенеза муковисцидоза
является нарушение работы
хлорного канала,
локализованного на
мембранах эпителиальных
клеток

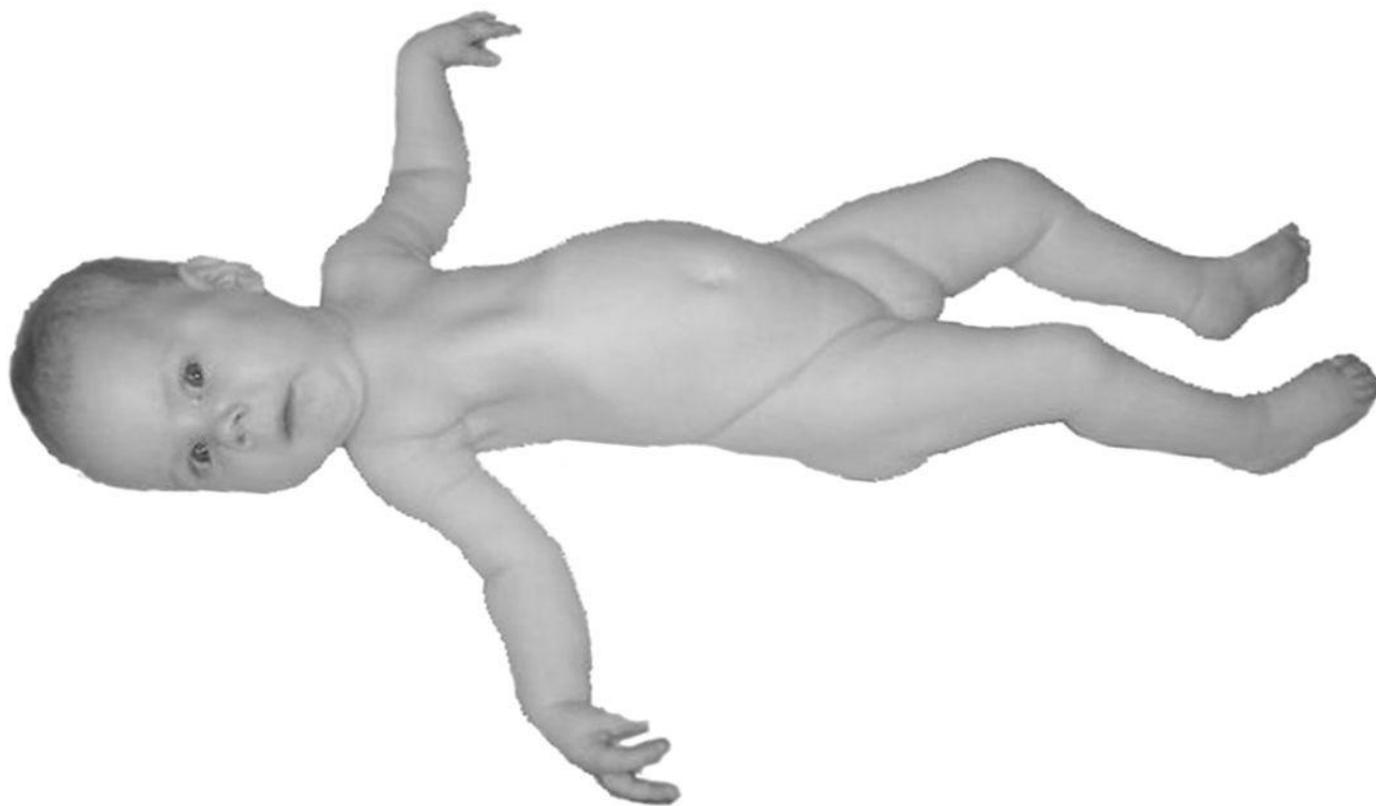
Самой распространенной мутацией в гене муковисцидоза (*CFTR*) является $\Delta F508$ – делеция трех нуклеотидов в 10-ом экзоне гена *CFTR*, которая приводит к отсутствию фенилаланина в 508 положении хлорного канала. Её частота у отечественных больных достигает 50%

Присутствие мутации delF508
у больных и гетерозиготных
носителей легко определить
методом ПЦР и
электрофореза, что позволяет
проводить пренатальную
диагностику заболевания

Пренатальная диагностика делеции delF508 в гене муковисцидоза (*CFTR*)



Спинальная мышечная атрофия I



Динамика почерка больной ГЛД на фоне лечения в течение 36 лет

1.



2.



3.



4. *Безумная женщина совсем не умеет писать*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5.

Здравствуйтесь Виктор Тиебович .

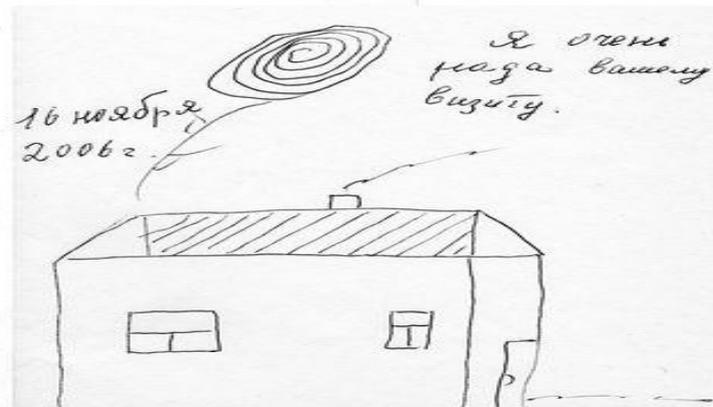
Виктор Тиебович ми поменяли место жительства, скоро будет телефон.

чувствую себя пока хорошо, лекарство еще есть 1 бан.

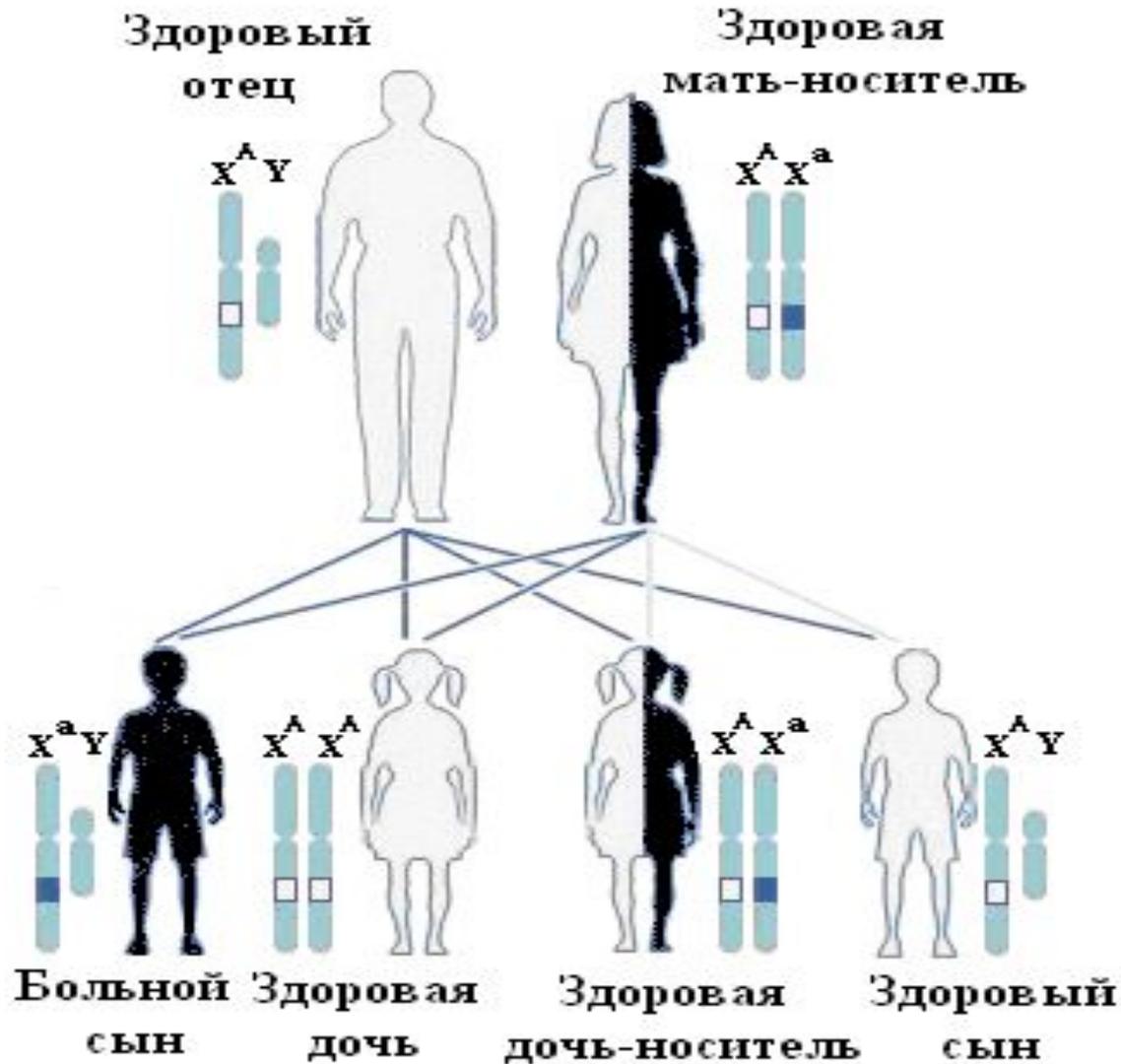
11/5-75. Добивание большой привет от мамки.



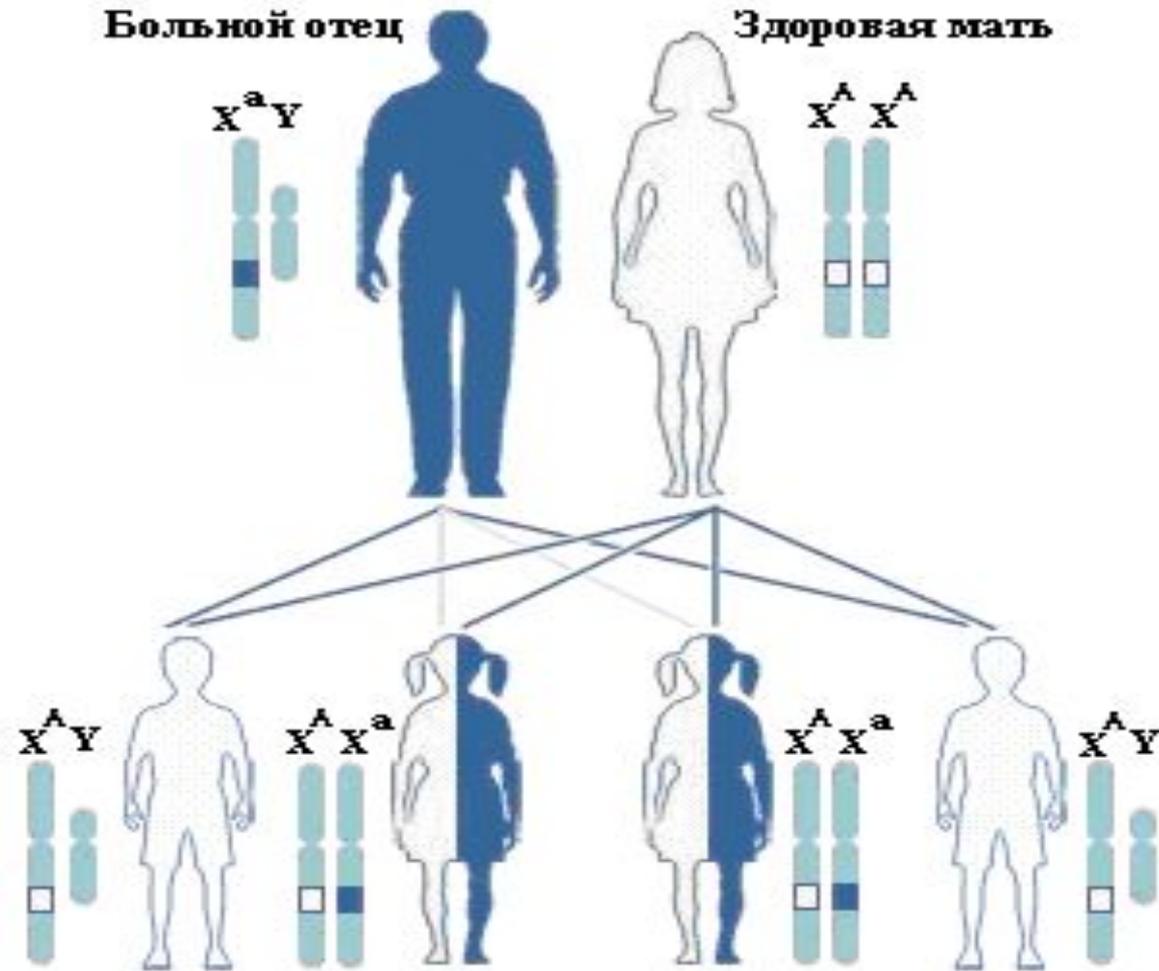
6.



X-сцепленное рецессивное наследование



X-сцепленное рецессивное наследование



**Сыновья и дочери здоровы.
Дочери - носители мутантного гена**

Особенности X-сцепленного рецессивного наследования

- Болеют только мальчики
- Оба родителя здоровы, но мать несет гетерозиготную мутацию в гене, расположенном в X-хромосоме
- Вероятность рождения больного мальчика у женщины-носительницы составляет 50% среди сыновей
- Дочери такой матери здоровы, но с 50%-вероятностью являются гетерозиготными носителями мутации

Наиболее известными X-
сцепленными рецессивными
заболеваниями являются
гемофилия А и В,
миодистрофия Дюшенна,
синдром Мартина Белл и др.

Синдром Мартина Белл

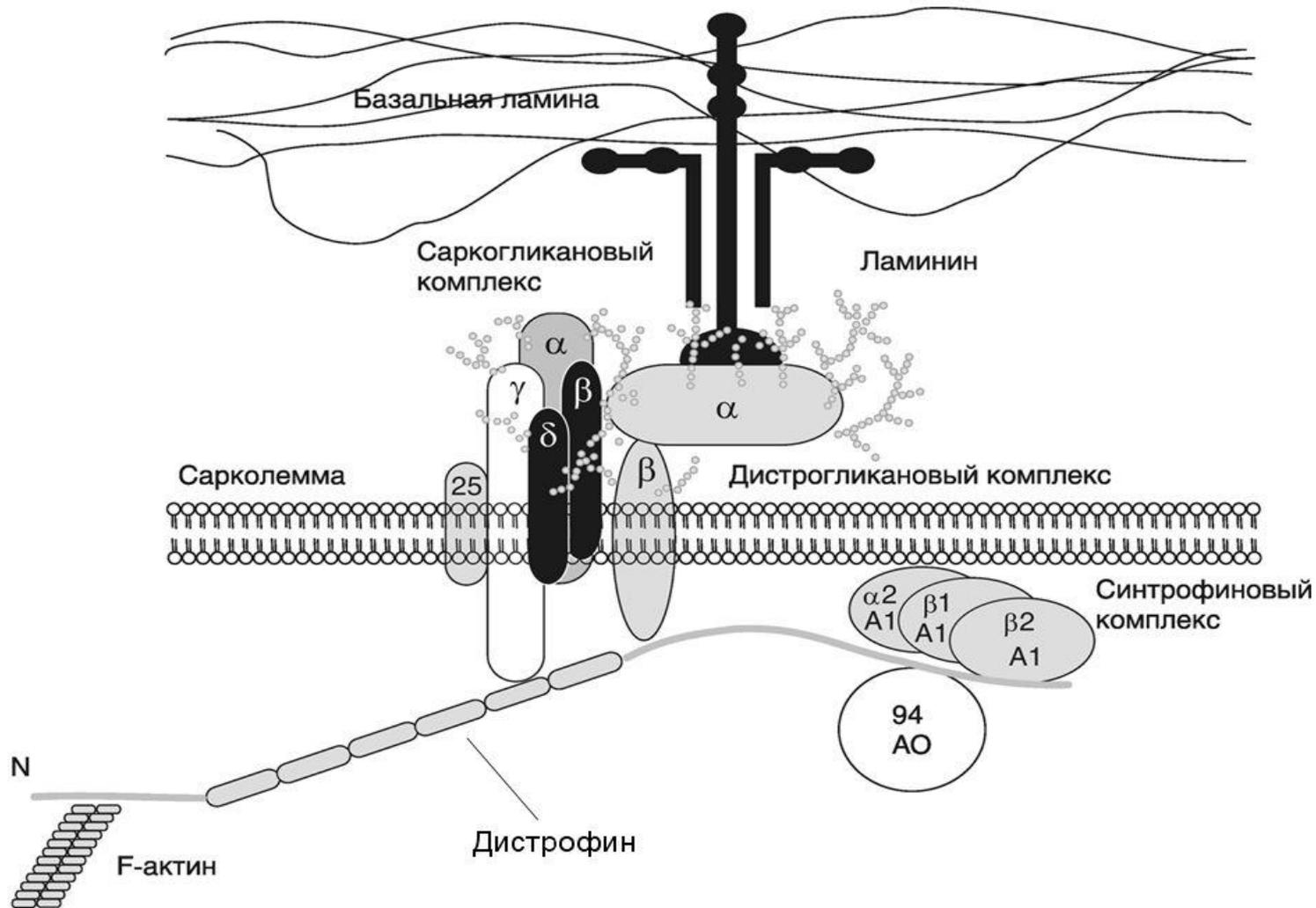




Основным продуктом гена
миодистрофии Дюшенна
(*DMD*) является
стержневидный белок
дистрофин, располагающейся
на цитоплазматической
поверхности мембраны
мышечного волокна

Дистрофин – это полифункциональный белок, обеспечивающий поддержание целостности мембраны мышечного волокна при раундах сокращения-расслабления, а также участвующий в формировании кальциевых каналов и нейромышечного синапса

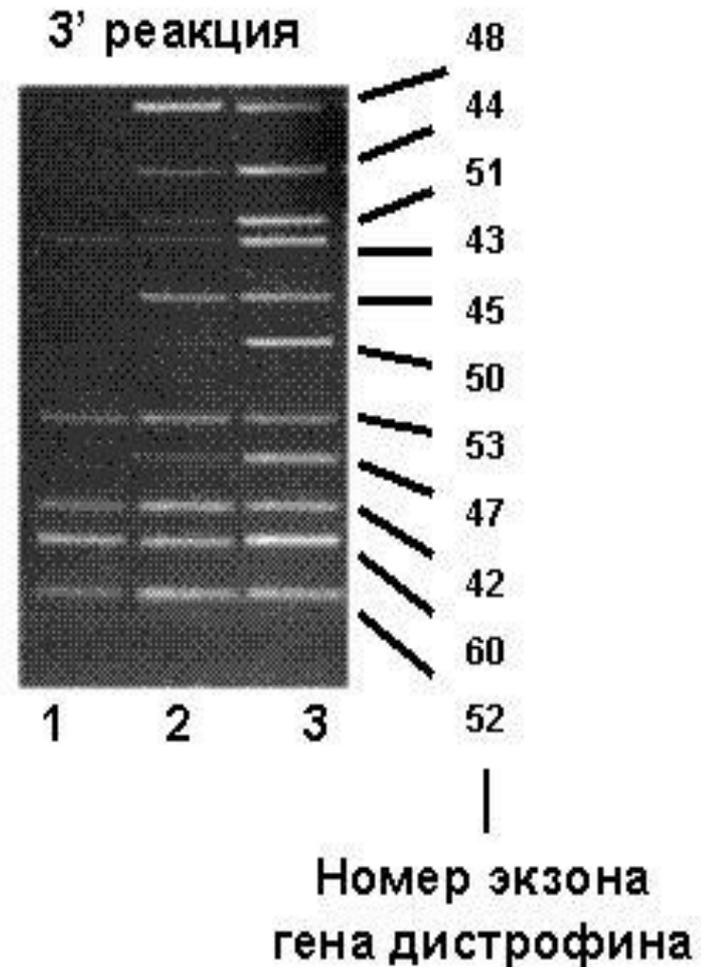
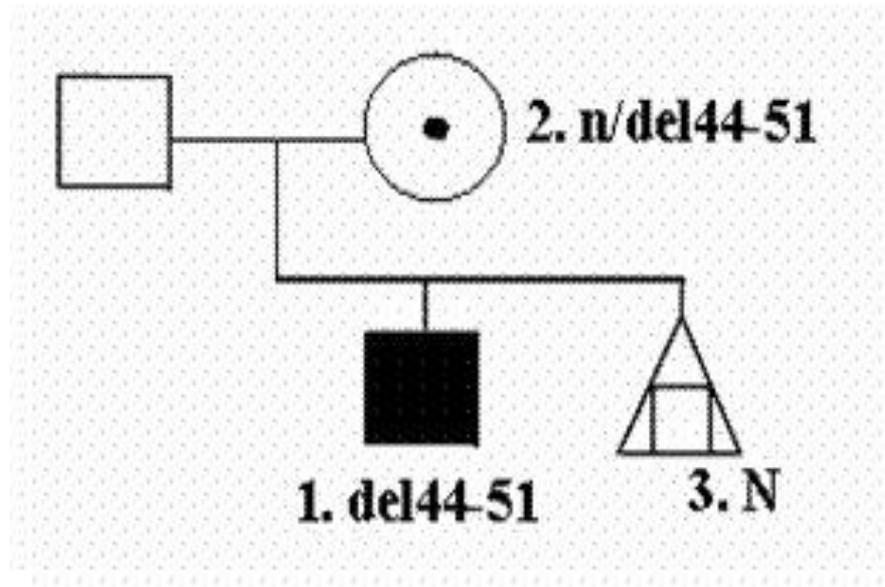
Структура дистрофина



В большинстве случаев у больных диагностируются протяженные внутригенные делеции в гене *DMD*, затрагивающие несколько соседних экзонов. В результате комплексы дистрофин-ассоциированных белков не формируются и нарушаются все процессы, ассоциированные с этими белками

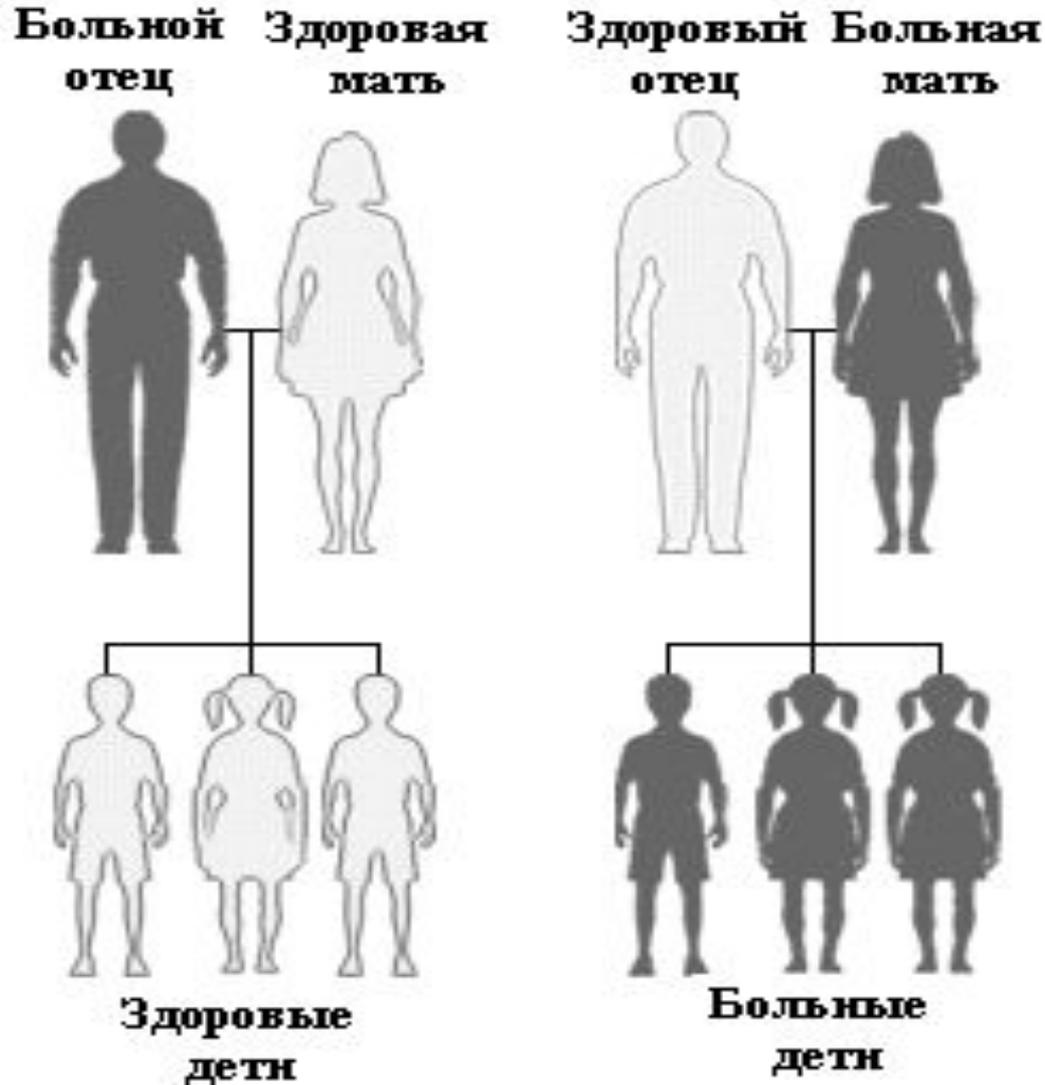
Диагностика делеций в гене *DMD* осуществляется методом *мультиплексной ПЦР*, при которой одновременно амплифицируются несколько внутригенных фрагментов ДНК, причем праймеры выбираются таким образом, чтобы эти фрагменты различались по длине

Пренатальная диагностика миодистрофии Дюшенна



Некоторые моногенные
заболевания не подчиняется
законам Менделя. Это
митохондриальные
заболевания, болезни
экспансии и болезни,
обусловленные нарушениями
эпигенетической регуляции
работы генов

Митохондриальный тип наследования



К Мт-болезням относятся *синдром Лебера* (атрофия зрительного нерва), *MELAS-синдром* (лактоацидоз с инсульт-подобными эпизодами), *MERF-синдром* (миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами мышц), *SPEO-синдром* (прогрессирующая офтальмоплегия) и др.

Многофакторные или *комплексные* заболевания обусловлены комбинированным действием неблагоприятных средовых и генетических факторов риска, формирующих наследственную предрасположенность к заболеванию. Более 90% всех болезней человека являются многофакторными.

К ним относятся социально-значимые хронические болезни, такие как сердечно-сосудистая патология, диабет, бронхиальная астма, внутренние болезни, психические, иммунные, эндокринные, онкологические и другие заболевания

В качестве *генетических факторов риска* многофакторной патологии рассматривают широко распространенные полиморфные аллели, обладающие относительно небольшим повреждающим эффектом на функцию гена, то есть функциональные полиморфизмы

Поиск генов-кандидатов,
формирующих «генную сеть»
многофакторного
заболевания, осуществляют,
исходя из знаний об его
этиологии и патогенезе

Что мы знаем о заболевании?
Какие метаболические циклы
дефектны при тех или иных
заболеваниях?
Какие белки оперируют в этих
патологических
метаболических циклах и
как устроены гены,
кодирующие эти белки?

Есть ли там широко
распространенные среди
населения (полиморфные)
аллели, влияющие на
функцию гена, прежде всего,
снижающие или повышающие
его активность?

Для того чтобы определить, является ли полиморфный аллель генетическим фактором риска, предрасполагающим к развитию определенного заболевания проводят оценку частот полиморфных аллелей тестируемых генов-кандидатов в выборках больных и в контроле

Только в тех случаях, когда уровни полиморфизма среди больных оказываются достоверно выше по сравнению с контролем, эти аллели рассматривают в качестве генетических факторов риска развития конкретной многофакторной патологии

Идентификация генетических
факторов риска и разработка
индивидуальных
профилактических
мероприятий составляют
стратегическую основу нового
направления
предиктивной медицины

Фармакогенетика — это
раздел медицинской генетики,
изучающий влияние
наследственной конституции
на метаболизм различных
лекарственных препаратов с
целью выбора
индивидуальной тактики
лечения

По разным оценкам вклад генетических составляющих в вариабельность реакции на лекарственные препараты колеблется в пределах от 20% до 95%. Большинство лекарств эффективны только у 25-60% пациентов

В настоящее время в рамках
некоторых международных
проектов (Pharmacogenetics for
Every Nation Initiative) создаются
базы данных генетических
вариантов, влияющих на
эффективность и токсичность
лекарств и их
распространенность в различных
популяциях мира

Описан ряд наследственных
болезней обмена, ведущих к
медикаментозным
идиосинкразиям

Мутации в гене
псевдохولينэстеразы
препятствуют гидролизу
используемого в анестезиологии
препарата суксаметония. У
гомозигот по редким аллелям,
частота которых составляет 1-2
на 3000 населения, при приеме
этого препарата апноэ может
продолжаться более 1-2 часов

В гене Г-6-ФДГ
идентифицированы мутации,
ассоциированные с различными
формами гемолитической
анемии. Описаны полиморфные
аллели, при которых анемия
развивается только при приеме
лекарств (сульфаниламидов,
фурацелина, фурадемида и др. -
всего более 30 препаратов), а
также при употреблении конских
бобов (фасоли)

Прием барбитуратов,
сульфаниламидов, некоторых
противосудорожных препаратов и
антибиотиков может привести к
развитию *острой*
переживаемой порфирии
у лиц с наследственной
недостаточностью фермента
порфобилиноген-дезаминазы
(уропорфириноген-1-синтетазы)

**Ее клиническими
проявлениями являются
острые боли в животе,
красный цвет мочи, анурия,
периферические невриты и
параличи, в некоторых
случаях заканчивающиеся
летальным исходом**

Наследуется заболевание по
аутосомно-доминантному типу
с неполной пенетрантностью,
его частота в некоторых
популяциях достигает 1:10000

При некоторых наследственных заболеваниях может наблюдаться необычная реакция на определенные лекарственные препараты. Типичным примером является *подагра*, наследуемая по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью

Заболевание обусловлено ускоренным синтезом мочевой кислоты с одновременным снижением ее выведения почками. При этом в различных тканях больных накапливаются ураты, вызывающие воспалительные реакции в суставах и ведущие к образованию мочекислых камней в почках

Некоторые диуретики
(хлортиазид, фуросемид) могут
ускорить и резко усилить
клинические проявления
заболевания вплоть до развития
гиперурикемии вследствие
снижения почечной экскреции
мочевой кислоты. При
появлении в моче больных
утратов или сахара в ответ на
прием диуретиков необходима их

Все рассмотренные выше примеры касались достаточно редких моногенных болезней.

Однако различная индивидуальная реакция на лекарственные препараты, влияющая не только на их эффективность, но и на формирование нежелательных побочных действий, наблюдается достаточно часто

В большинстве случаев она
связана не с
наследственными
заболеваниями, а с
присутствием полиморфных
аллелей в генах ферментов,
участвующих в лекарственном
метаболизме

Одним из наиболее ярких примеров подобного рода является влияние скорости ацетилирования, осуществляемого ферментом N-ацетилтрансферазой 2, на инактивацию противотуберкулезного препарата изониазида

В гене *NAT2* имеются
полиморфные аллели,
влияющие на активность
соответствующего фермента.
В зависимости от присутствия
этих аллелей люди делятся на
«быстрых» и «медленных»
ацетиляторов

В европейских популяциях соотношение между этими двумя группами населения примерно одинаково, тогда как среди желтой расы преобладают «быстрые» ацетиляторы

«Медленные» ацетиляторы в большей степени склонны к интоксикации. В частности, при регулярном приеме противотуберкулезного препарата изониазида в организме «медленных» ацетиляторов он не успевает метаболизироваться

Его накопление сопровождается дефицитом нейротропных витаминов группы В. Поэтому при терапии изониазидом обязательно необходимо назначать больным комплекс этих витаминов для предотвращения развития у них полинейропатии

«Медленные» ацетиляторы в
большей степени склонны к
развитию гемолитической
анемии при приеме
сульфаниламидов, а также
некоторых других осложнений
при приеме новокаинамида,
дифенина, апрессина и других
препаратов

Дозы изониазида могут быть снижены, если больные относятся к группе «медленных» ацетиляторов. Среди «быстрых» ацетиляторов чаще наблюдаются случаи «изониазидового» гепатита

Ключевая роль в метаболизме
многих лекарственных
препаратов принадлежит
цитохромам P450. Их
разнообразие очень велико

Разберем более подробно
связь цитохромов Р450 с
лекарственным
метаболизмом на примере
главного лекарственного
метаболизатора –
полипептида 9 субсемейства
Р450IIС, кодируемого геном
CYP2C9

Этот цитохром
непосредственно
взаимодействует с S-
варфарином, который широко
используется при лечении
пациентов с тромботическими
заболеваниями или
повышенным риском
тромбообразования

Успех лечения зависит от выбора дозы препарата и длительности курса. С учетом специфики заболевания и индивидуальных особенностей пациента, важнейшей из которых является наследственная чувствительность к варфарину, терапевтические дозы варфарина, могут отличаться в 20 раз

В гене *CYP2C9*
идентифицированы два
функциональных
полиморфизма, влияющие на
метаболическую активность
этого цитохрома. Их частоты в
европейских популяциях
колеблются в пределах
от 8% до 11%

В отечественных популяциях суммарная частота носителей минорных аллелей гена *CYP2C9* достигает 34%.

В гомозиготном состоянии остаточная активность ферментов составляет менее 5% и 12% соответственно

Больные с низкой активностью метаболизатора имеют большую вероятность геморрагических осложнений при проведении варфариновой терапии. Для них необходимо снижение недельной дозы препарата на 40-70% в зависимости от конкретного генотипа по полиморфным аллелям гена *CYP2C9*

Значимыми с фармакологической точки зрения являются некоторые полиморфные аллели в других генах цитохромов, в частности в генах *CYP1A1* и *CYP2D6*

Кроме того, в биотрансформации лекарственных препаратов принимают участие многие другие ферменты – глутатионтрансферазы, N-ацетилтрансферазы, моноаминооксидазы, холинэстеразы, алкогольдегидрогеназы и др.

Одной из ведущих проблем современной фармакогенетики является разработка схем терапии различных заболеваний с учетом генотипического статуса пациентов по наследственным детерминантам, участвующим в контроле метаболизма лекарственных препаратов

Описание различных этнических групп по специфическим профилям полиморфизмов генов лекарственного метаболизма может способствовать разработке национальных программ оптимального выбора лекарственной терапии

Лечение больных с врожденной и наследственной патологией в основном носит

симптоматический характер. Не влияя на причину заболевания, оно может снизить скорость прогрессирования, значительно облегчить состояние больного, отодвинуть или предотвратить развитие инвалидизирующих осложнений

При этом могут быть использованы самые разнообразные методы терапии – медикаментозные, хирургические, физиотерапевтические и др.

Результаты симптоматического лечения, обычно, не очень продолжительны, требуется многократное повторение лечебных процедур, причем их эффективность со временем снижается. Тем не менее, нужно стараться делать все возможное для облегчения страданий самого больного и его близких

Необходимыми элементами воспитания больных синдромом Дауна являются длительные упражнения по развитию мелкой моторики рук, регулярные занятия с логопедом-дефектологом, физкультурные упражнения по улучшению координации и увеличению мышечной силы

Наряду с этим, желательно применение препаратов ноотропного действия, фолатов, витаминотерапия и т.д. В этих случаях можно добиться не только оптимального контакта с ребенком в семье, но и его адаптации в обществе

При синдроме Шерешевского-Тернера применяются гормональная терапия для стимуляции роста и препараты ноотропного действия.

При мозаичном варианте этого синдромом и при наличии гениталий могут быть рекомендованы современные репродуктивные технологии

При наличии гинекомастии у
мужчин с синдромом
Клайнфельтера производят
удаление молочных желез, а для
преодоления бесплодия его
супруге может быть
рекомендовано
экстракорпоральное
оплодотворение с
использованием донорской
спермы

Патогенетическое лечение наследственных болезней направлено на коррекцию биохимических и физиологических процессов, нарушение работы которых связано с первичным биохимическим дефектом. Этот метод лечения наиболее эффективен для НБО

Самым простым методом патогенетического лечения является диетотерапия. Но она эффективна лишь в тех случаях, когда патологический процесс определяется накоплением токсических промежуточных метаболитов

Наиболее эффективным способом терапевтической коррекции наследственных энзимопатий является введение недостающего фермента в те клетки больного, которые в наибольшей степени в нем нуждаются

Основными проблемами при этом являются: (1) получение в достаточном количестве чистого фермента, (2) преодоление реакции иммунологического отторжения при введении этого фермента в организм больного и (3) обеспечение его доставки в нужные типы клеток

Большого успеха удалось
достичь при лечении с помощью
заместительной
ферментотерапии болезни Гоше.
Своевременно начатое лечение
и постоянный прием больными β -
глюкозидазы (препараты церезим
или церезидаза) предотвращает
развитие болезни и
инвалидизацию больных

Хорошие результаты
получены при заместительной
ферментотерапии
мукополисахаридозов,
особенно в тех случаях, когда
они не сопровождаются
тяжелыми неврологическими
аномалиями

При заболеваниях,
обусловленных дефицитом
конечного продукта
патологической метаболической
цепи, лечение направлено на
возмещение недостающего
продукта. Такой подход наиболее
эффективен при гормон-
дефицитных состояниях

Примером является лечение
врожденного гипотиреоза
тироксинам, своевременное
назначение которого
полностью предотвращает
развитие клинических
СИМПТОМОВ

Наиболее перспективным
способом *этиологического*
лечения наследственных
заболеваний является
исправление генетических
дефектов, то есть
генотерапия

Количество
генотерапевтических
проектов, находящихся на
стадии клинических
испытаний, в США уже
превышает 1500. В ряде
центров нашей страны также
проводятся работы в области
генной терапии

Объекты клинических испытаний проектов генной терапии

Группы болезней	Генотерапевтические проекты	
	%	число
Онкологические болезни	66,5	871
Сердечно-сосудистые заболевания	9,1	119
Моногенные болезни	8,3	109
Инфекционные болезни	6,5	85
Неврологические болезни	1,5	20
Болезни органа зрения	0,9	12
Другие болезни	1,6	21
Генетическое маркирование	3,8	50
Контрольные группы волонтеров	1,7	22

Программы генной терапии
оказались наиболее успешны
при лечении некоторых
наследственных
иммунодефицитов

Однако в настоящее время
нет ни одного
генотерапевтического проекта,
который имел бы реальное
клиническое значение для
лечения онкологических и
других многофакторных
заболеваний

Таким образом, генотерапия
остается одним из наиболее
привлекательных и
перспективных направлений
молекулярной медицины
будущего

**Благодарю за
внимание!**