ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Задача № 11 «Самостоятельный геном»,
команда «Студенческие инновации»,
автор решения Листик Елена Викторовна

Воронеж, 2015

ЗАДАЧА 7
«САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ГЕНОМ»

Миопатия Дюшена, нейроофтальмопатия Лебера и многие другие митохондриальные болезни обладают специфичностью развития и проявления в связи с особенностями размножения и жизнедеятельностью митохондрий. Прогнозирование развития данных заболеваний осложнено из-за этих же особенностей. Предложите новые методы предсказания или диагностики какой-либо митохондриальной болезни.

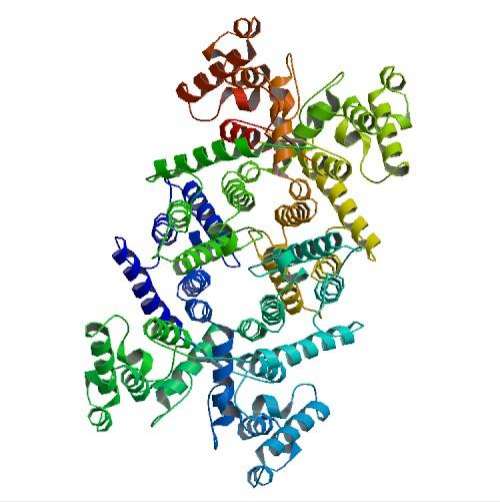
Митохондриальные болезни - наследственные заболевания с нетрадиционным типом наследования (передаются только от матери), причинами которых могут быть:

- точковые мутации мтДНК, приводящие к замене консервативных аминокислот в собственных белках митохондрий (пигментный ретинит, нейроофтальмоплегия Лебера);
- мутации в генах т-РНК;
- делеции и дупликации участков митохондриалъных генов (отсроченная кардиомиопатия);
- снижением числа копий мтДНК (инфантильная дыхательная недостаточность и синдром молочнокислого ацидоза).

Биология (В.Н. Ярыгин, В.И. Васильева, И.Н. Волков, В.В. Синельщикова, 2003)

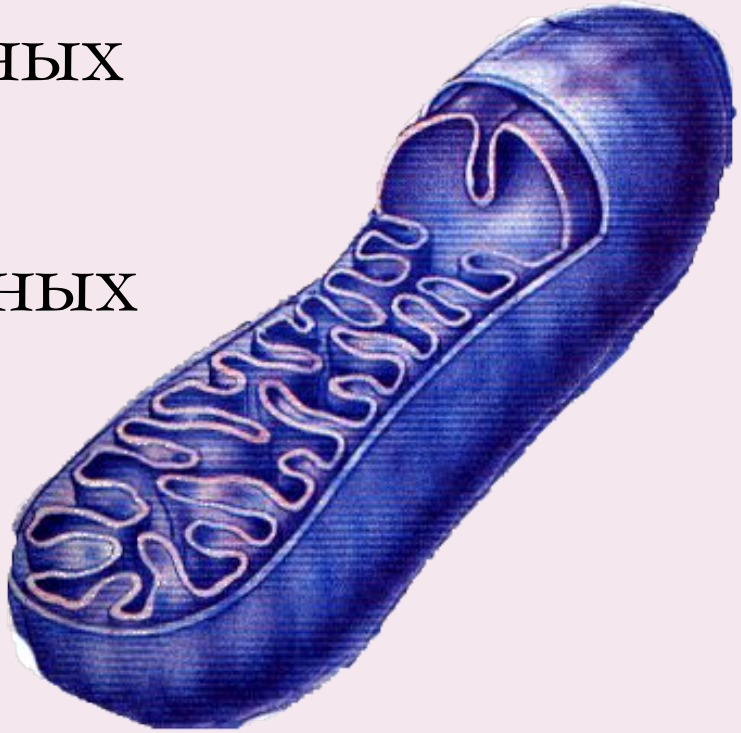
Национальное руководство по неврологии (Гусева Е. И., Коновалова В. И., Флейшер И. С., Скворцова В. И., Гехт А. Б., 2012 г.)

Прогрессирующая миодистрофия Дюшенна (миопатия Дюшенна) – наследственное Х-сцепленное заболевание, наследующееся по рецессивному типу, обусловленное мутацией гена мышечного белка дистрофина, находящегося в локусе длинного
плеча 21 хромосомы.



ЦЕЛЬ

Предложить новые методы предсказания митохондриальных болезней (митохондриальных миопатий)



СУТЬ ПРОБЛЕМЫ

Митохондрии выполняют в клетке множество функций, наиболее **важная** из которых – выработка энергии путем окислительного фосфорилирования (ОФ). В отличие от других органелл митохондрии имеют собственную ДНК (мтДНК), которая кодирует некоторые субъединицы комплексов ОФ. **Мутации мтДНК** могут приводить к нарушению выработки энергии и, в конечном счете, к гибели клетки. Подобные нарушения высокодифференцированных клеток различных тканей и органов человека приводят к различным патологическим состояниям.

АКТУАЛЬНОСТЬ

О том, что нарушения процесса выработки энергии в форме АТР могут быть причиной некоторых нейромышечных синдромов, известно уже давно, однако причинно-следственную связь между известными заболеваниями/синдромами и мутациями в кодирующем районе мтДНК обнаружили значительно позже. На сегодняшний день установлено, что от митохондриального заболевания страдает в среднем 1 из 10 000 взрослых жителей планеты.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Предотвращение передачи мутантных мтДНК потомству представляется особо актуальной проблемой на данном этапе развития медицины.

Предотвратить передачу мутантной мтДНК следующему поколению можно с помощью донорской яйцеклетки. Полученный в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) эмбрион имплантируют в матку, таким образом будущему ребенку удается избежать митохондриального заболевания, которым страдает его мать. Важно учитывать, что привлечение родственниц со стороны матери (в качестве донора яйцеклетки) не рекомендуется, поскольку они могут быть носителями патогенной мутации мтДНК в субклинической форме.

В связи с этим необходимо создание особого подхода к прогнозированию развития митохондриальных заболеваний в процессе прегравидарной подготовки.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МИОПАТИИ (ММ)

Среди всех митохондриальных болезней ММ являются частой патологией. Поражаются ткани с высоким уровнем обмена, что приводит к нарушению функций жизненно важных органов, полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Наиболее известны следующие митохондриальные заболевания, сопровождающиеся миопатией:

- ММ с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS);
- миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами (MERFF);
- хроническая наружная прогрессирующая офтальмоплегия;
- синдром Кирнса-Сейра.

ПОЧЕМУ МЫ ПРЕДЛАГАЕМ МЕТОД ПРЕДСКАЗАНИЯ ГРУППЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НЕ ВЫДЕЛЯЯ КОНКРЕТНОГО

Митохондрии содержат собственную ДНК. Когда митохондрия делится, копии ДНК случайным образом распределяются между ее потомками. Если только одна из исходных молекул ДНК содержит мутацию, в результате случайного распределения такие мутантные молекулы могут накопиться в некоторых митохондриях.

Митохондриальная болезнь **начинает проявляться** в тот момент, когда заметное число митохондрий во многих клетках данной ткани приобретают мутантные копии ДНК.

Женщина-носительница мутантного митохондриального гена может иметь субклиническую форму митохондриальной патологии и/или не иметь весь спектр типичных клинических симптомов даже в минимальном проявлении.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РЕШЕНИЮ ПОСТАВЛЕННОЙ ПРОБЛЕМЫ

Для решения поставленной проблемы нами предлагается метод анализа данных о состоянии здоровья обследуемой женщины при планировании беременности на основании специального диагностический листа, характеризующего специфичность клинико-морфологических проявлений митохондриальной патологии.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РЕШЕНИЮ ПОСТАВЛЕННОЙ ПРОБЛЕМЫ

Спектр необходимых исследований для составления диагностического листа:

Базовое исследование:

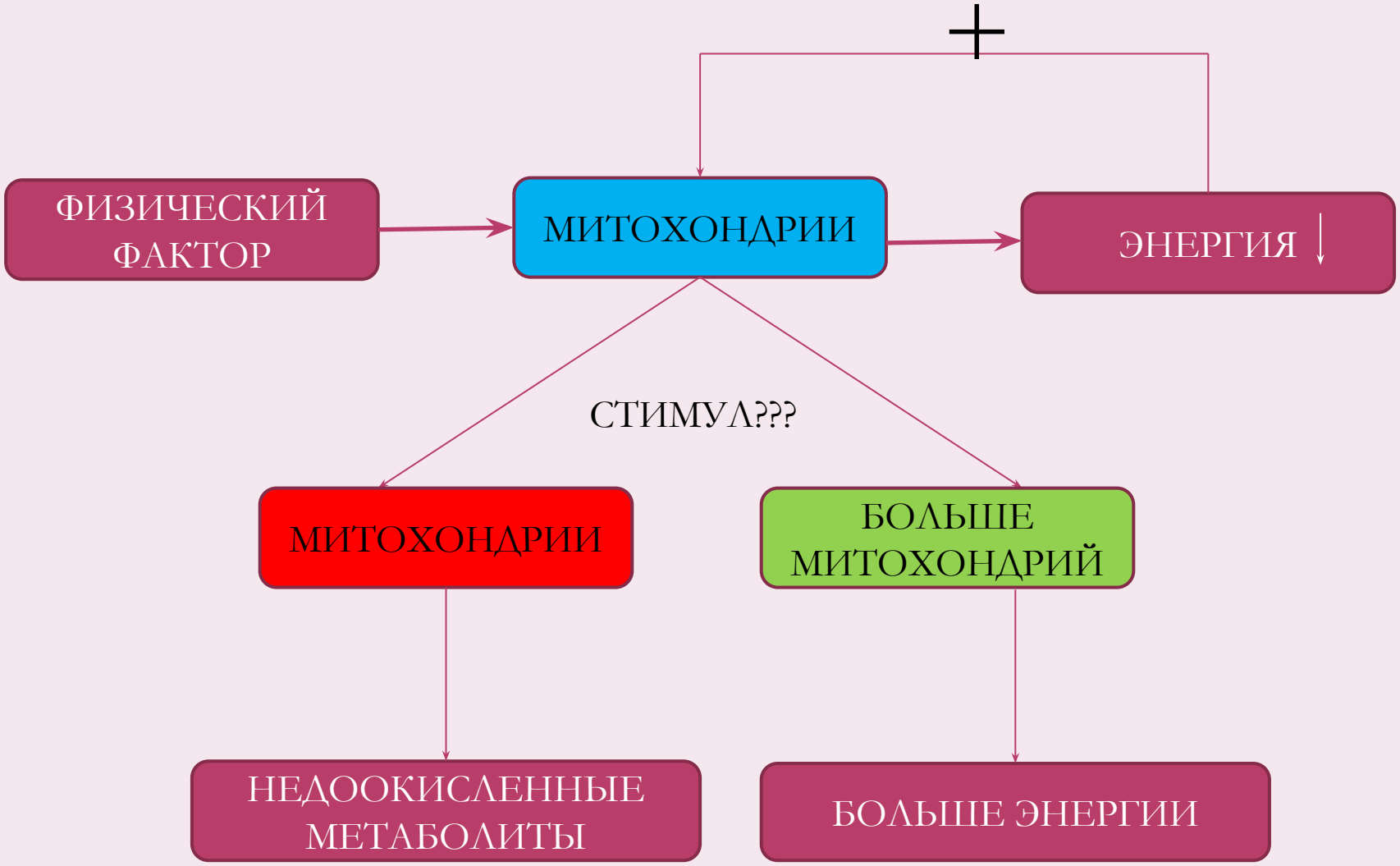
- состояние физической активности;
- особенности развития в детском возрасте;
- акушерско-гинекологический анамнез;
- наличие наследственной патологии (не митохондриальной);
- осмотр офтальмолога, невролога.

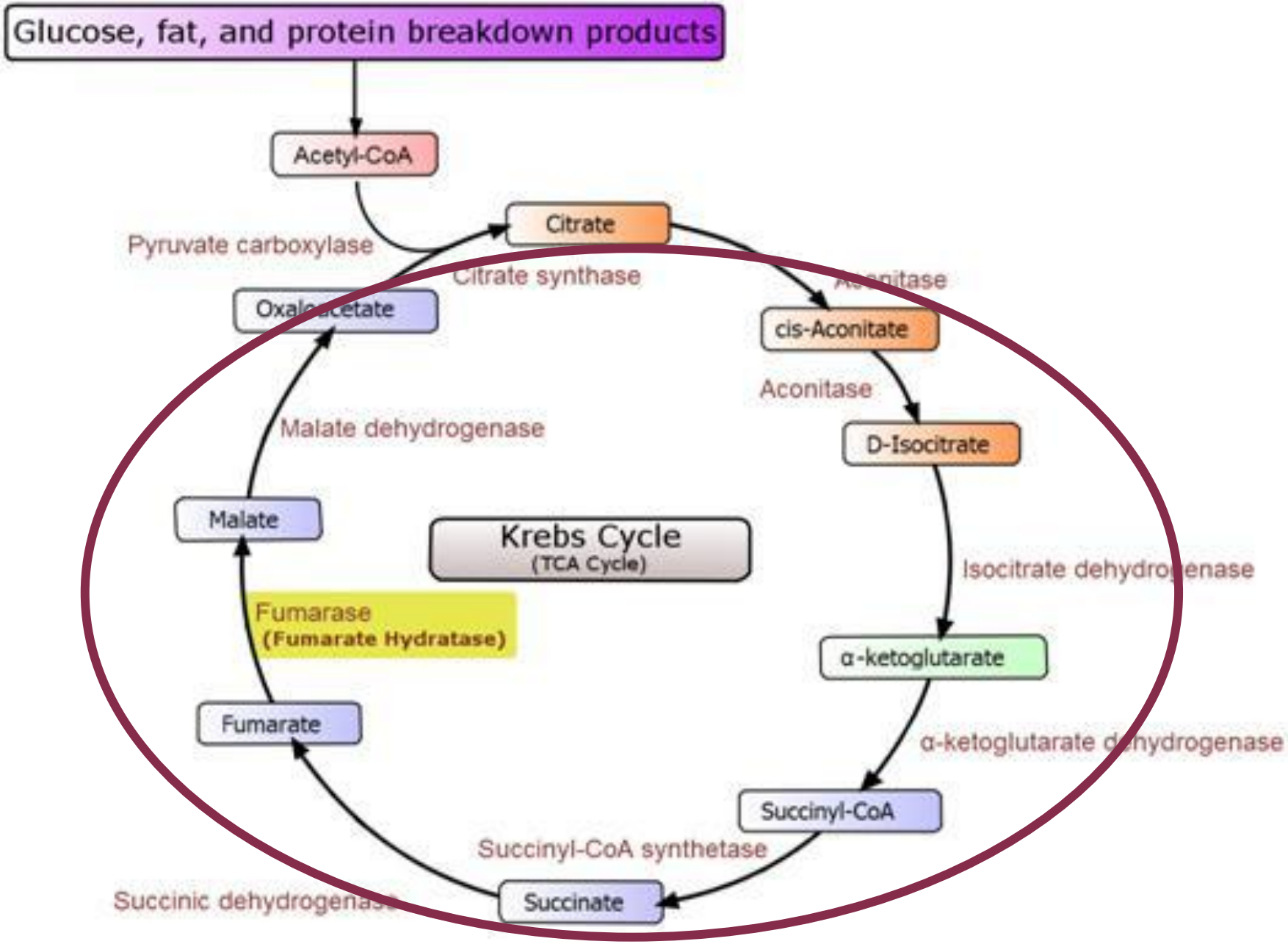
ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РЕШЕНИЮ ПОСТАВАЕННОЙ ПРОБАЕМЫ

Для интерпретации результатов диагностического листа предлагается:

- оценивать каждый из результатов обследования женщины определенным количеством баллов;
- создать специальную шкалу, позволяющую определить степень риска рождения ребенка с митохондриальной патологией

a. низкая степень риска
b. высокая степень риска
c. очень высокая степень риска


+
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКТОР
МИТОХОНДРИИ
ЭНЕРГИЯ ↓
СТИМУЛ???
МИТОХОНДРИИ
БОЛЬШЕ МИТОХОНДРИЙ
НЕДООКИСЛЕННЫЕ МЕТАБОЛИТЫ
БОЛЬШЕ ЭНЕРГИИ



Licensed under the Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported license. Original by the Wikimedia Foundation.

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА

Женщины из средней и высокой групп риска требуют дообследования:

- электронейромиогафия;
- молекулярно-генетическое обследование;
- окрашивание гистологических препаратов биоптатов по методу Гомори;
- определение недоокисленных метаболитов ЦТК в периферической крови после тредмил теста.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

В отношении диагностического листа справедливо утверждение что данный метод является простым в применении, экономически выгодным и не требует траты большого количества времени и в свою очередь позволяет выделить круг лиц, которым потребовалиь бы ранее упомянутые сложные лабораторные и инструментальные исследования.

При использовании предлагаемого нами метода прогнозирования митохондриальной патологии, будет возможен анализ риска рождения детей с данной патологией на этапе прегравидарной подготовки.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!