

Медицинская генетика



- ▶ **Медицинская генетика** изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения поколению наследственных болезней, а также разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, в том числе и болезней с наследственной предрасположенностью, объединяя, таким образом, медицинские и генетические открытия и достижения для борьбы с недугами.



Известно около 5000 наследственных болезней. Примерно 5-5,5% детей рождаются с наследственной или врожденной патологией

- ▶ **Основные направления медицинской генетики:** изучение генома человека, цитогенетика, молекулярная и биохимическая генетика, иммуногенетика, генетика развития, популяционная генетика, клиническая генетика.
- ▶ **Клиническая генетика** - прикладной раздел медицинской генетики, в котором достижения последней применяются для решения клинических проблем у пациентов.

Основные вопросы медицинской генетики:

- ▶ Значение наследственных факторов (мутация или сочетание аллелей) в этиологии болезни
- ▶ Соотношение наследственных и средовых факторов в патогенезе и клинической картине болезни
- ▶ Влияет ли наследственность на выздоровление и исход болезни
- ▶ Как наследственность влияет на специфику лечения

АКСИОМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

- ▶ **Основа** формирования патологии- **изменчивость** наследственных признаков. Нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к изменению нормальных признаков, и изменчивостью приводящей к возникновению наследственных болезней;
- ▶ В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие **наследственная конституция и внешняя среда**. При этом для развития одних признаков или болезней определяющую роль играет наследственность, а для других существенное значение имеет внешняя среда, но нет таких признаков, которые зависели бы только от наследственности или только от среды;
- ▶ **среда** обитания человека **продолжает изменяться**. Расширился круг потенциальных брачных партнеров, широких масштабов достигла миграция населения, увеличивается мутагенная нагрузка - все это меняет генетическую структуру популяций человека и приводит к появлению новых видов наследственной патологии - экогенетических болезней;

Особенности клинического проявления наследственной патологии

1. Семейный характер заболевания



2. Хроническое, прогрессирующее,
рецидивирующее течение.
Резистентность к терапии.



3. Специфические симптомы

Цвет мочи

- ▶ Красная
- ▶ Зеленая
- ▶ Голубая

Запах мочи

- «Мышиный»
- «Кленового сиропа»

- Сернистый
- Сырный

Предполагаемая болезнь

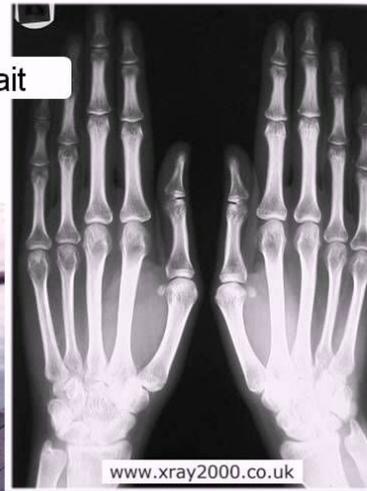
Порфирия, гемоглобинурия
Нарушения обмена билирубина
Наследственный дефект транспорта
триптофана

фенилкетонурия
недостаточность
дегидрогеназы альфа-кетокислот
гомоцистинурия, цистинурия
изовалериановая ацидемия

4. Вовлеченность многих органов и систем в патологический процесс - плейотропия.

Pleiotropy

- Most genes are **pleiotropic**
 - one gene affects more than one phenotypic character
 - 1 gene affects more than 1 trait
 - dwarfism (achondroplasia)
- gigantism (acromegaly)



Синдром — совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

5. Врожденный характер заболевания



Не синоним наследственной болезни!

Наиболее очевидные признаки наследственной патологии – ВПР и ВМГВ.

ВПР – морфологический дефект органа или большой части тела, ведущий к нарушению его функции.

Врожденный морфогенетический вариант (ВМГВ) – (микроаномалии) морфологическое отклонение, которое выходит за пределы нормы вариации, но не нарушает функции органа (алопеция, микротия, крыловидные складки на шее, деформация ушной раковины и др.) 5 и более ВМГВ – NB!

27 микроаномалий не встречаются у здоровых (птоз, плоский профиль лица, телекант, гипоплазия ногтей руки, арахнодактилия и др.

ВПР

- ▶ могут возникать вследствие мутаций, действия тератогенов или развиваться в результате совместного действия тех и других.

Анэнцефалия

cleft lip and palate



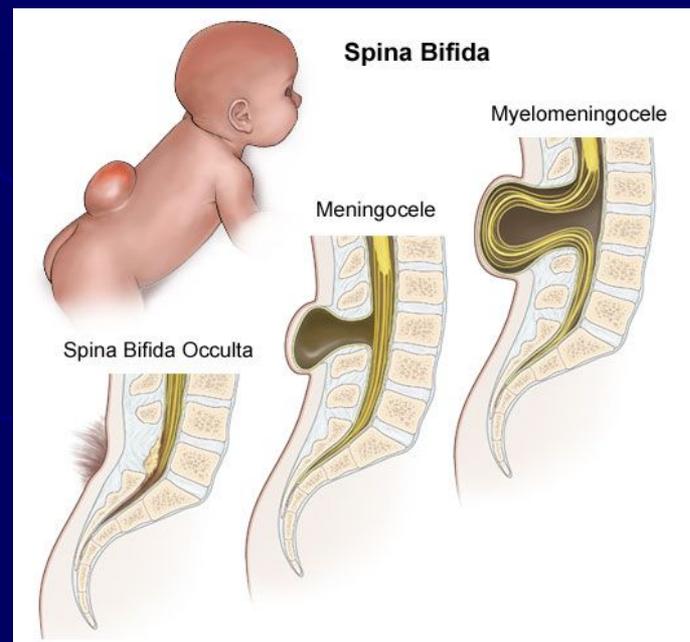
Дефицит фолиевой к-ты, гипервитаминоз А,
гипертермия, сахарный диабет у матери

Прием противосудорожных
препаратов во время
беременности

Анофтальмия/ микрофтальмия



Краснуха,
цитомегаловирус,
токсоплазмоз,
варфарин, ионизирующая
радиация



Сахарный диабет у матери,
прием вальпроатов,
гипертермия, недостаток
фолиевой кислоты

Принципы диагностики наследственных болезней

- ▶ 1. Клиническое обследование (ВПР, ВМГВ, антропометрия)
- ▶ 2. Генеалогический анализ (пробанды, сибсы, и др.)
- ▶ 3. Параклинический обследования (клинико-биохимические, эндокринные, рентгенологические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы)

Клиническая классификация наследственных болезней (Н.б.) построена по органному и системному принципам. Согласно этой классификации, выделяют Н.б нервной, эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, системы крови, кожи, уха, носа, глаз и др. Такая классификация в значительной степени условна, т.к. большинство Н.б. характеризуется вовлечением в патологический процесс нескольких органов или системным поражением тканей.

С генетической точки зрения все болезни в зависимости от относительной значимости наследственных и средовых факторов в их развитии **Н.П. Бочков** предлагает разделить на 4 группы:

I Наследственные болезни -этиологическим фактором являются мутации. Проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от внешней среды. Последняя может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения.

II. Болезни с наследственной предрасположенностью

развиваются у лиц с определенной генетической характеристикой под влиянием факторов окружающей среды. Наследственность здесь - этиологический фактор, но для проявления болезни нужен соответствующий фактор среды.. К таким заболеваниям относятся некоторые формы подагры, диабета, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

III Болезни с наследственной предрасположенностью. Этиологическим фактором является среда, но частота возникновения и тяжесть протекания существенно зависят от наследственной предрасположенности (атеросклероз, туберкулез, экзема, псориаз).

IV. Ненаследственные болезни.

В происхождении ненаследственных болезней определяющую роль играет среда. Сюда относится большинство травм, инфекционных болезней, ожоги и так далее. Генетические факторы в данном случае могут влиять только на течение патологических процессов.

Классификация наследственных болезней по V.A.McKusick (1988)

1. Болезни, вследствие мутаций в половых клетках
(собственно наследственные болезни)
 - хромосомные (например, синдром Дауна)
 - генные
 - мультилокусные
2. Болезни, вследствие мутаций в соматических клетках
опухоли, старение, некоторые ВПР
3. Болезни, представляющие комбинацию мутаций в соматических и половых клетках (например, семейная ретинобластома).

Груз наследственных болезней в популяциях человека

Категория заболевания	Частота на 1 млн новорожденных	Процент от числа новорожденных
Аутосомно-доминантные	1395,4	0,14
Аутосомно-рецессивные	1655,3	0,17
X-сцепленные рецессивные	532,4	0,05
Хромосомные	1845,4	0,18
ВПР	26584,2	2,66

Хромосомные аномалии и патология человека

Группы патологий	Частота мутаций
Доимплантационные потери	60-75%
Спонтанные аборт	В среднем 50-60%
Мертворожденные	5%
Младенческая и детская смертность	5-7%
Врожденные пороки развития	4-8%
Врожденные пороки сердца	13%
Умственная отсталость	3-35%
Мужское бесплодие	2%
Азооспермия	15%
Нарушения половой дифференцировки у мужчин	10-25%
Истинный гермафродитизм	25%
Нарушение пубертатного развития у девочек	27%
Привычное невынашивание беременности	2-5%

- ▶ Среди всех наследственных фенотипов почти у 2000 установлена точная молекулярная основа, что создаёт базу для молекулярно-генетической диагностики болезней
- ▶ Ведётся картирование генов наследственных болезней на хромосомах

X-ХРОМОСОМА



Некоторые, картированные гены наследственных болезней

Локализация	Заболевание	Гены
1p36.3-p36.2	Синдром Элерса-Данлоса (тип VI)	PLOD
1p36.3	Гомоцистинурия	MTHFR
1q42	Анемия Фанкони	ADPRT, PPOB
2p25	Врожденный гипотиреоз	TPO, TPX
2q31-q32	Синполидактилия, тип II	HOXD13, HOX41
2q31-q32	Колоректальный рак наследственный неполипозный, тип 3	PMS1, PMSL1
4p16.3	Ахондроплазия	FGFR3, ACH
10q11	Синдром Коккейна (2)	ERCC6, CKN2
11q12-q13	Пигментная ксеродерма, тип E	DDB1
13q14.1-q14.2	Ретинобластома	RB1
14q24.3	Болезнь Альцгеймера (3)	PSEN1, AD3
15q26.1	Синдром Блюма(3)	BLM, BS
17q21	Рак молочной железы -1	BRCA1
21q22.3	Синдром Дауна	DCR, DSCR
Xq28	Гемофилия А	F8C, HEMA

Компьютерные базы данных по наследственным болезням

Информативные базы:

1. **OMIM** - "Mendelian inheritance in man.

Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes» // "Менделевское наследование у человека: каталог человеческих генов и генетических болезней"
содержит >13500 статей, ежедневно пополняется

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

2. **OMD** - Oxford Medical Data base

имеет два подраздела –
LDDB – London Dysmorphology Database
LNDB – London Neurogenetics Database
содержит более 2200 наследственных заболеваний центральной и периферической нервной системы

www.dhmhd.mdx.ac.uk/LDDB/lddb.html

The screenshot shows the OMIM entry for Phenylketonuria (PKU), #261600. The entry includes the title "PHENYLKETONURIA; PKU", alternative titles, and a detailed description: "PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFICIENCY; PAH DEFICIENCY; OLIGOPHRENIA PHENYLPIRUVICA; FOLLING DISEASE". It also lists other entities represented in this entry: "HYPERPHENYLALANINEMIA, NON-PKU MILD, INCLUDED", "HPA, NON-PKU MILD, INCLUDED", and "PHENYLKETONURIA, MATERNAL, INCLUDED". A table titled "Phenotype-Genotype Relationships" is visible, with columns for Location, Phenotype, Phenotype MIM number, Inheritance, Phenotype mapping key, Gene/Locus, and Gene/Locus MIM number. The table lists two entries: 1) 1p12.1 [Hyperphenylalaninemia, non-PKU mild] with MIM number 262000, AR inheritance, a mapping key of 3, and Gene/Locus PAH with MIM number 612240. 2) 12p12.1 Phenylketonuria with MIM number 261600, AR inheritance, a mapping key of 1, and Gene/Locus PAH with MIM number 612240. The page also includes external links, clinical trials, and a "▼ TEXT" section with a note about the use of a number sign (†) for hyperphenylalaninemia (HPA) result from mutations in the PAH gene (612240).

Search OMIM... Display:

- #261600
- Table of Contents
- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Clinical Synopsis
- Text
- Description
- Clinical Features
- Other Features
- Biochemical Features
- Inheritance
- Mapping
- Molecular Genetics
- Genotype/Phenotype Correlations
- Pathogenesis
- Diagnosis
- Clinical Management
- Population Genetics
- Evolution
- Animal Model
- History
- See Also
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

261600 PHENYLKETONURIA; PKU

Alternative titles; symbols
 PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFICIENCY
 PAH DEFICIENCY
 OLIGOPHRENIA PHENYLPIRUVICA
 FOLLING DISEASE

Other entities represented in this entry:

HYPERPHENYLALANINEMIA, NON-PKU MILD, INCLUDED
 HPA, NON-PKU MILD, INCLUDED
 PHENYLKETONURIA, MATERNAL, INCLUDED

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
12q23.2	[Hyperphenylalaninemia, non-PKU mild]	261600	AR	3	PAH	612349
12q23.2	Phenylketonuria	261600	AR	3	PAH	612349

TEXT

A number sign (#) is used with this entry because phenylketonuria (PKU) and non-PKU mild hyperphenylalaninemia (HPA) result from mutations in the PAH gene (612349).

ICD+

- External Links
- Protein
- Clinical Resources
- Clinical Trials
- EBI/Genet
- Maternal phenylketonuria
- Phenylketonuria
- Gene Reviews
- Genetic Alliance
- Genetics Home Reference
- GTR
- Newborn Screening
- GARD
- Orphanet
- POSSUM
- Animal Models
- Clinical Lines

PAH phenylalanine hydroxylase [*Homo sapiens* (human)]

Gene ID: 5053, updated on 8-Oct-2017

Summary

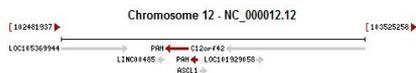
Official Symbol PAH provided by HGNC
Official Full Name phenylalanine hydroxylase provided by HGNC
Primary source HGNC:HGNC:8582
See related Ensembl:ENSG00000171759 MIM:612349; Vega:OTTHUMG00000169966
Gene type protein coding
RefSeq status REVIEWED
Organism *Homo sapiens*
Lineage Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorhini; Catarrhini; Hominidae; Homo
Also known as PH; PKU; PKU1
Summary This gene encodes a member of the bioprotein-dependent aromatic amino acid hydroxylase protein family. The encoded phenylalanine hydroxylase enzyme hydroxylates phenylalanine to tyrosine and is the rate-limiting step in phenylalanine catabolism. Deficiency of this enzyme activity results in the autosomal recessive disorder phenylketonuria. [provided by RefSeq, Aug 2017]
Orthologs [mouse](#) [all](#)

Genomic context

Location: 12q23.2 See PAH in [Genome Data Viewer](#) [Map Viewer](#)

Exon count: 21

Annotation release	Status	Assembly	Chr	Location
108	current	GRCh38.p7 (GCF_000001405.33)	12	NC_000012.12 (102838326..102917603, complement)
105	previous assembly	GRCh37.p13 (GCF_000001405.25)	12	NC_000012.11 (103232104..103311381, complement)



INHERITANCE

- Autosomal recessive

HEAD & NECK

Head

- Microcephaly

Eyes

- Blue eyes
 - Cataracts

SKIN, NAILS, & HAIR

Skin

- Pale pigmentation
 - Dry skin
 - Eczema
 - Scleroderma

Hair

- Blond hair

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Decreased mental processing speed
 - Mental retardation (if left untreated)
 - Infantile irritability (if left untreated)
 - Peculiar gait (if left untreated)
 - Peculiar stance and sitting posture (if left untreated)
 - Limb posturing (if left untreated)
 - Purposeless movements (if left untreated)
 - Increased deep tendon reflexes (if left untreated)
 - Seizures (if left untreated)
 - Brain calcification (if left untreated)

Peripheral Nervous System

- Defective myelin formation (if left untreated)

Behavioral/Psychiatric Manifestations

- Psychosis (if left untreated)
 - Obsessive-compulsive disorder
 - Depression
 - Anxiety disorders
 - Defects in executive function

METABOLIC FEATURES

- Phenylalanine hydroxylase deficiency
 - Hyperphenylalaninemia
 - Phenylpyruvic acidemia

PRENATAL MANIFESTATIONS

Maternal

- Maternal hyperphenylalaninemia teratogenic

LABORATORY ABNORMALITIES

- Increased urinary o-hydroxyphenylacetic acid, phenylpyruvic acid, phenylacetic acid, phenylacetylglutamine

MISCELLANEOUS

- Occurs in about 1 in 10,000 births
 - Mousy odor

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the phenylalanine hydroxylase gene (PAH, 261600.0001)

Contributors: Cassandra L. Kniffin - updated : 07/20/2010

Creation Date: Undefined

Edit History: ckniffin : 07/20/2010

Справочно-диагностические системы для автоматической диагностики наследственных заболеваний

- ▶ **Английская система LDDB** (London Dysmorphology Database) обеспечивает диагностику множественных врожденных пороков среди > 700 синдромов, исключая хромосомные)
- ▶ **Французская система GENDIAG** (марсельская система диагностики наследственных болезней) основана на базе симптомов и результатах функциональных проб, включает >2500 наследственных заболеваний и синдромов.
- ▶ **Австралийская система POSSUM** (Picture of Standart Syndromes and Undiagnosed Malformations) –каждый из синдромов документирован рядом стандартных фотографий и описанием. Окончательный диагноз основан на сравнительной оценке изображения больного и фото из базы данных.
- ▶ **Российская система ДИАГЕН (Московский НИИ педиатрии)**– для диагностики более 1500 наследственных синдромов, работающая в режиме диалога. Содержит фотоархив, справочник, диагностическую подсистему. По результатам анализа выдает перечень возможных диагнозов с указанием степени вероятности.
- ▶ **Система SYNGEN (Медико-генетический центр РАМН)** - >1900 синдромов ВПР, ориентирована на первичную диагностику, уточнение показателей к кариотипированию.