

Немцова М.В.
Семинар 2
Медицинская генетика

**Фармация Курс 3 ЦИОП «Медицина
будущего»**

**Наследственные болезни и синдромы.
Моногенные заболевания. Частые
моногенные заболевания (муковисцидоз,
фенилкетонурия и другие). Алгоритмы
ДНК-диагностики моногенных
заболеваний, тест-системы для определения**

Входящий тестовый контроль по теме семинара

1. Наследственные болезни развиваются из-за:

- А) неблагоприятных внешних условий
- Б) воздействия электромагнитного излучения
- В) мутаций

2. Моногенные заболевания развиваются вследствие:

- А) изменения количества хромосом
- Б) точковых мутаций в гене
- В) наследственной предрасположенности и действия провоцирующих факторов внешней среды

3. Сибсы в родословной - это:

- А) мертворожденные
- Б) дети одной родительской пары
- В) двоюродные братья и сестры

4. К особенностям клинических проявлений наследственных болезней относят:

- А) хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее течение
- Б) поздний возраст начала заболевания
- В) врожденный характер заболевания

5. Пробанд в родословной - это:

- А) здоровый ребенок у больных родителей
- Б) родственник, умерший от неизвестной причины
- В) больной или носитель изучаемого признака

6. Для болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования характерно:

- А) развитие болезни у гомозигот по мутантному аллелю
- Б) отсутствие клинических проявлений болезни у гетерозигот
- В) передача болезни от отца к сыну

7. Для родословной болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования характерно:

- А) поражаются оба пола
- Б) мужчина передает мутантный аллель всем дочерям и не передает сыновьям
- В) наследование идентично с аутосомно-рецессивными болезнями

8. Муковисцидоз (кистозный фиброз) развивается вследствие:

- А) мутаций в гене *CFTR*
- Б) мутаций в генах, кодирующих коллаген
- В) хромосомных aberrаций

9. Фенилкетонурия наследуется по:

- А) аутосомно-доминантному типу
- Б) аутосомно-рецессивному типу
- В) X-сцепленному рецессивному типу

10. Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) характеризуется:

- А) развитием нейрофибром
- Б) вариабельностью клинических проявлений
- В) отсутствием генетических причин развития заболевания

Рекомендуемые книги по теме семинара

1. Роберт Л. Ньюсбаум, Родерик Р. Мак-Иннес, Хантингтон Ф. Виллард. **Медицинская генетика**. Пер. с англ. под ред. Н.П. Бочкова. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С. **Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование**, М.: Авторская академия, 2007.
3. Гинтер Е.К., Козлова С.И. **Современное медико-генетическое консультирование**. М.: Авторская академия, 2016.
4. Н.П. Бочков. **Клиническая генетика**. М.: Гэотар-Мед, 2001.
5. Джонс К.Л. **Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту**. Пер. с англ. – М.: Практика, 2011.
6. **Наследственные болезни** Национальное руководство. и. М.: Гэотар-Медиа, 2012.
7. Спейчер М.Р., Антонаракис С.Е., Мотулски А.Г. **Генетика человека по Фогелю и Мотулски**. Пер. с англ. Патандев А.Ш. СПб : Изд-во Н.П., 2013.

Наследственные и мультифакториальные болезни

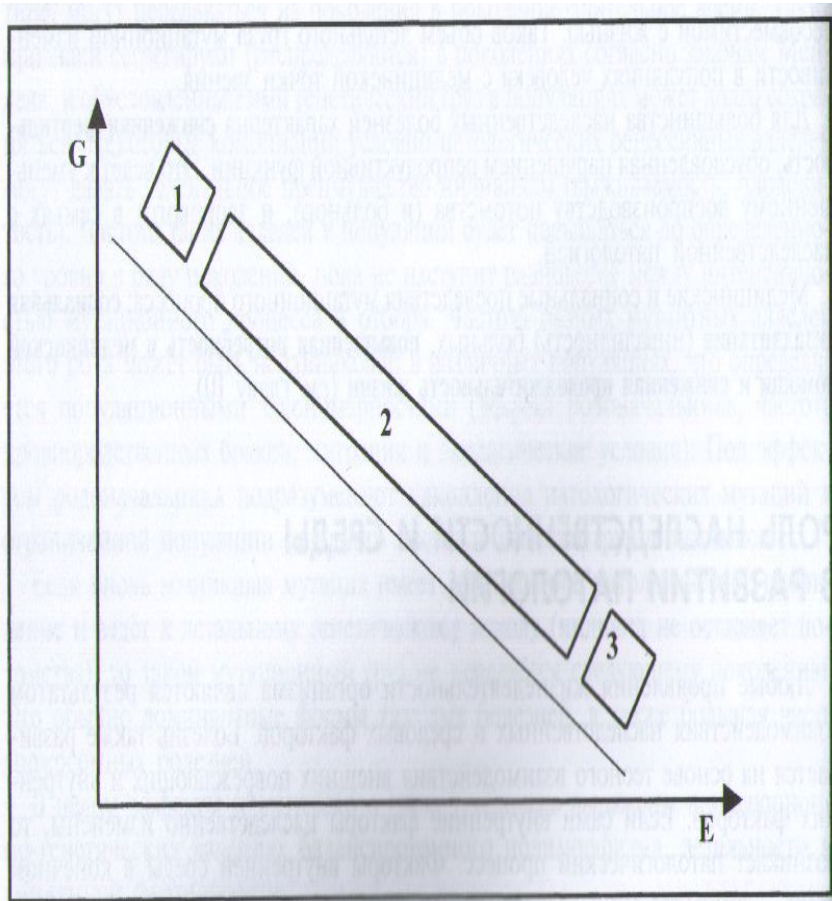


Рис. 2.3. Соотносительная роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека. 1 — наследственные болезни; 2 — болезни с наследственной предрасположенностью; 3 — ненаследственные болезни.

Наследственные болезни — болезни, этиологическим фактором которых являются мутации.

Мультифакториальные болезни — болезни с наследственной предрасположенностью, при которых для проявления мутантных генов необходимо действие соответствующих факторов внешней среды.

Ненаследственные болезни — болезни, решающую роль в развитии которых играет внешняя среда.

Классификация наследственных болезней

Хромосомные болезни – обусловлены геномными (изменение числа хромосом) или хромосомными (изменения структуры хромосом) мутациями.

Генные болезни – развиваются вследствие точковых мутаций в генах (или одном конкретном гене, тогда их называют моногенными).

Наследственные болезни и врожденные болезни – разные понятия! Врожденные болезни – патологические состояния, существующие уже при рождении ребенка – могут иметь как наследственную, так и ненаследственную причину. То же касается термина **семейные болезни**.

Наследственное заболевание может иметь разную тяжесть клинических проявлений у разных пациентов, т.е.

экспрессивность. Патологическая мутация может привести к развитию наследственного заболевания только у части ее носителей, т.е. характеризоваться неполной **пенетрантностью.**

Особенности клинических проявлений наследственной патологии

Семейный характер заболевания – есть сведения о похожем заболевании у родственников пациента

Хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее течение болезни вследствие постоянного действия мутантного гена

Специфические симптомы наследственных болезней – наличие у больного редко встречающихся специфических симптомов или их сочетаний

Множественные патологические изменения органов и систем – большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, дает **плейотропный** эффект (первичный и вторичный)

Врожденный характер заболевания – патологические изменения не менее 25% генных и почти всех хромосомных болезней начинают формироваться уже внутриутробно.

Резистентность к распространенным методам

Генотип и фенотип

ГЕНОТИП – это сумма всех генов организма.

Однако нередко понятие «генотип» используют для описания состояния отдельного или нескольких генов.

Генотип в значительной мере определяет фенотип, а гены — отдельные фенотипические признаки.

Генотип остается постоянным всю жизнь

ФЕНОТИП – это сумма всех внешних характеристик человека.

Не только такие внешние признаки, как рост, цвет глаз или число пальцев на руках и ногах, но и различные физиологические, биохимические и молекулярные характеристики, которые могут измениться в результате действия генов. Фенотипические признаки, с которыми сталкивается медицинская генетика, — это наследственные болезни и их симптомы.

Фенотип меняется в течение жизни


Правило доминирования

Из двух копий каждого гена, называемых ***аллелями*** и содержащихся в каждой клетке организма, одна может подавлять или, маскировать проявление второй копии (аллеля).


В тех случаях, когда аллели гена одинаковы, особь с таким генотипом называют ***ГОМОЗИГОТНОЙ***, а когда они разные — ***гетерозиготной***.

Аллели могут быть ***доминантные*** или ***рецессивные***, а если аллели одинаковые и доминирования нет, то аллели ***кодоминантные***


Некоторые символы, принятые при составлении родословной

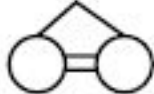
 здоровая женщина


 здоровый мужчина


 больная женщина

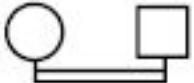
 больной мужчина

 близнецы дизиготные

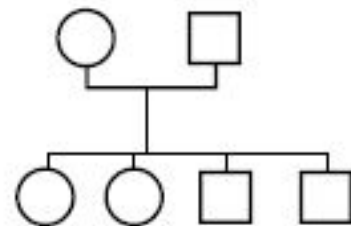
 близнецы монозиготные

 супружеская пара


 женщина, носительница X-сцепленного заболевания


 близкородственный брак

 спонтанный аборт

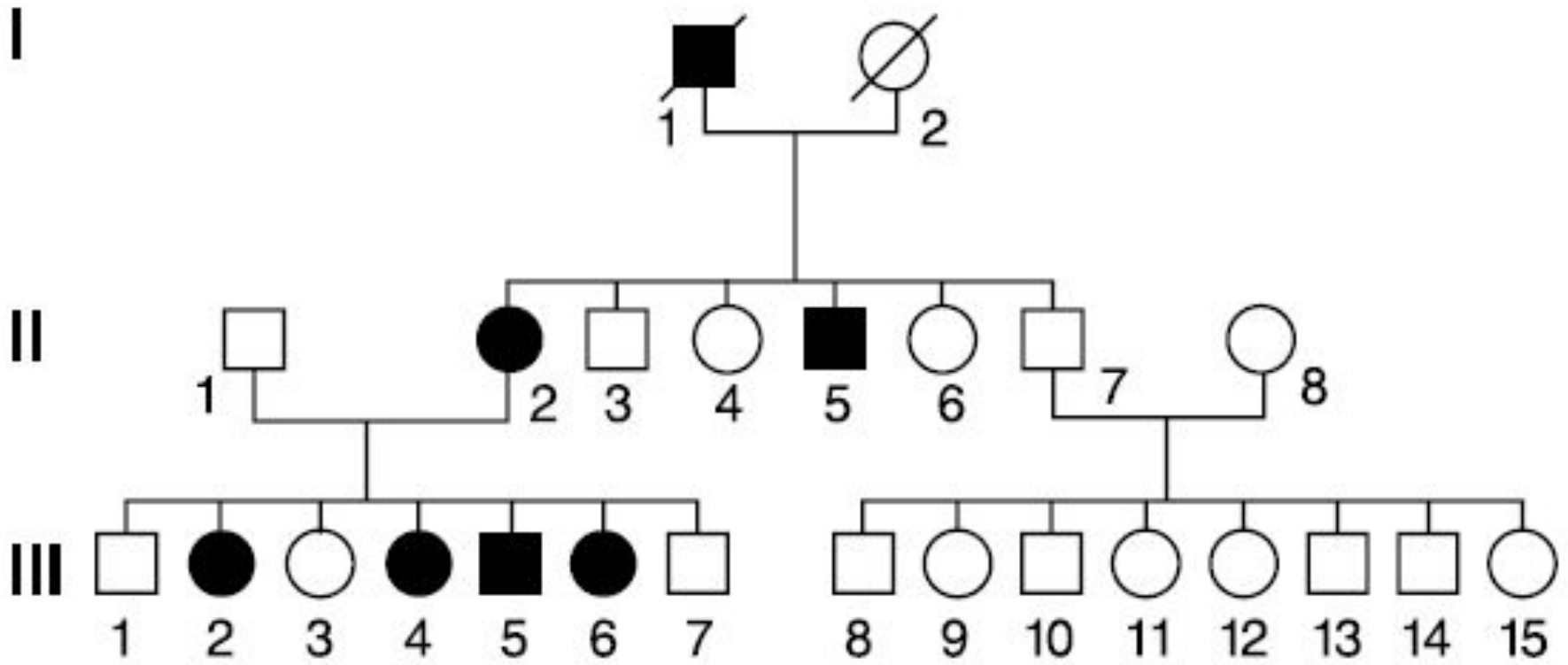


ядерная семья (родители и дети);
дети одной супружеской пары (родные братья
и сестры) называются сибством, а каждый
отдельный ребенок – сибсом

 пробанд, член родословной, обычно больной,
с которого начинается исследование

 умерший член родословной

Аутомно-доминантний тип наследования



Аутосомно-доминантный тип наследования

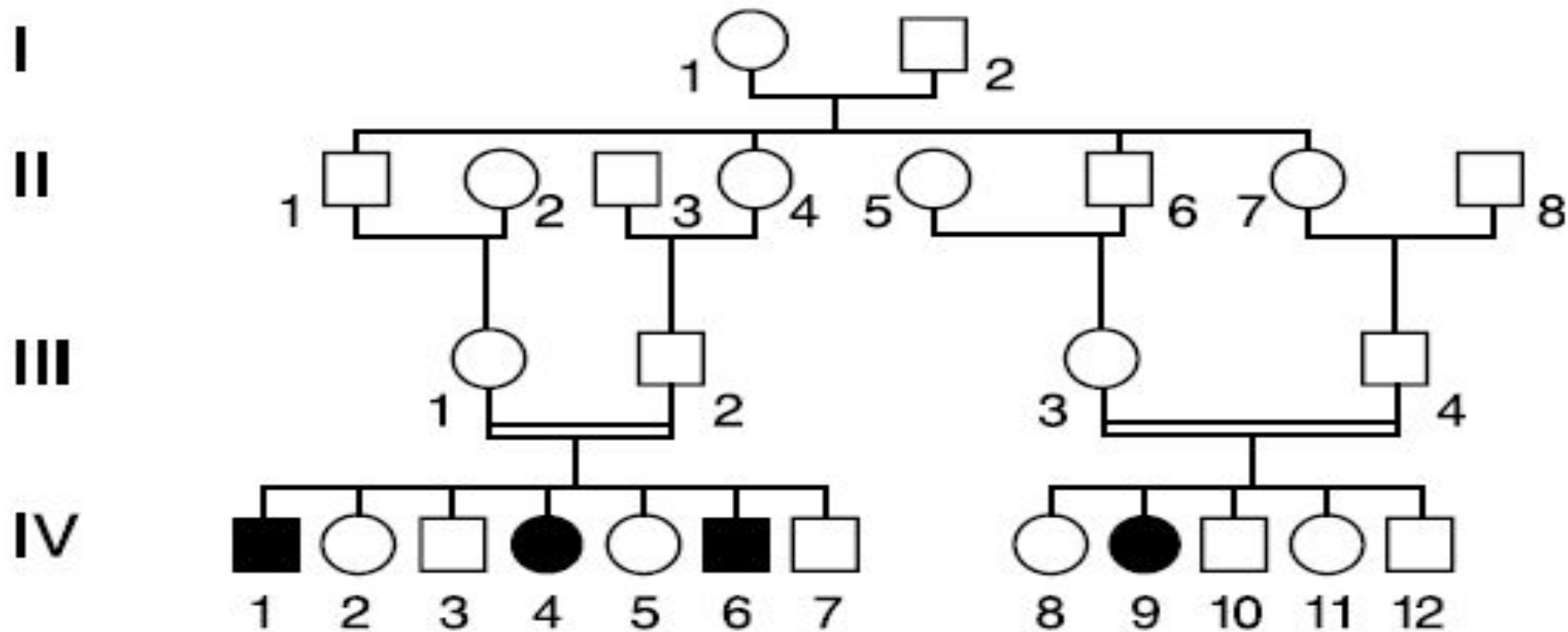


1. у каждого больного один из родителей обязательно болен (исключения: болезнь вызвана новой мутацией);
2. больной передает болезнь детям с вероятностью 50%;
3. у здоровых детей больного рождается только здоровое потомство;
4. мужчины и женщины одинаково подвержены болезни;
5. оба родителя с равной вероятностью передают болезнь сыновьям и дочерям;
6. заболевание передается каждому последующему поколению (вертикальное наследование), если оно не нарушает репродуктивной способности;

Аутосомно-доминантный тип наследования

- **Во-первых**, один из родителей больных детей также должен быть болен.
- **Во-вторых**, болезнь должна встречаться у людей обоего пола.
- **В-третьих**, половина детей больного родителя должна быть больна, и риск который составляет 50%, остается постоянным для каждого последующего ребенка.
- **В-четвертых**, должна наблюдаться передача заболевания от отца к сыну, что исключает сцепленное с полом наследование.
- **В-пятых**, у здоровых потомков больного все дети должны быть здоровы.

Аутосомно-рецессивный тип наследования



Аутосомно-рецессивный тип наследования

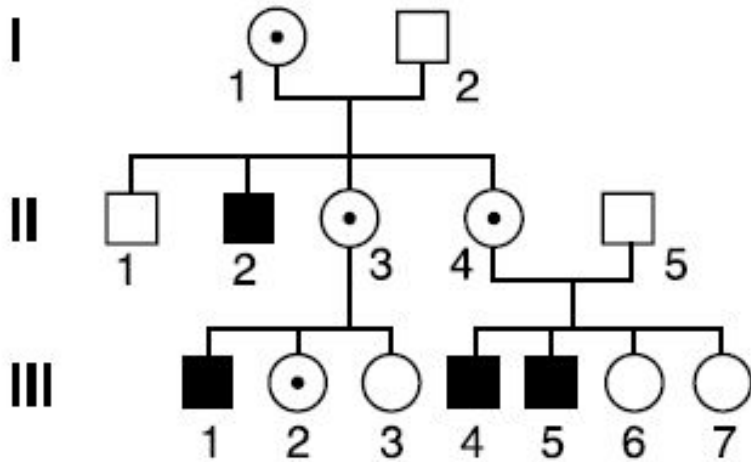
- **Носитель аутосомно-рецессивного признака является гомозиготой по мутантному аллелю гена (если мутантные аллели являются разными, то его называют компаундной гетерозиготой)**
- **Родители больного с аутосомно-рецессивно заболеванием, этого заболевания не имеют, но являются носителями мутантного гена.**
- **Заболевание проявляется только у братьев и сестер (сibsы) этого индивидуума. Доля сибсов с рецессивным признаком в такой семье составляет 25%.**
- **Рецессивно наследуемый признак проявляется одинаково у сибсов разного пола.**
- **Для редких аутосомно-рецессивных заболеваний характерно, что родители больных детей значительно чаще, чем если бы это происходило случайно, являются близкими родственниками**

Наследование сцепленное с

X-хромосомой

Схема наследования пола

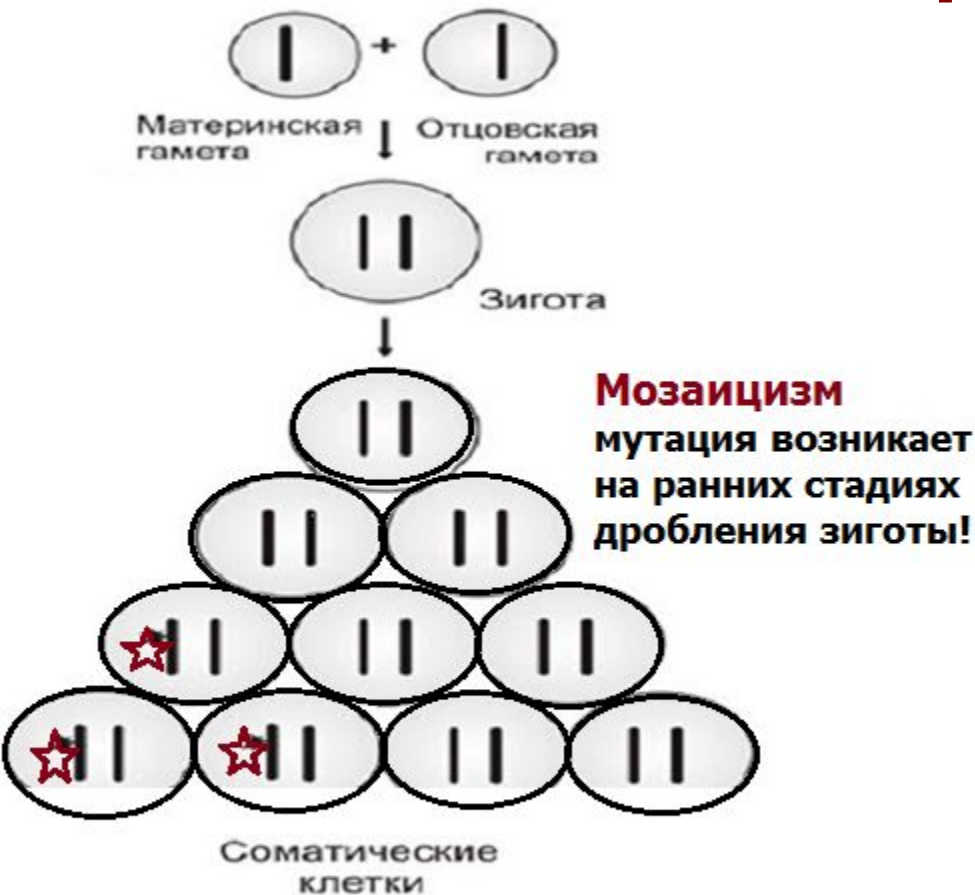
Гаметы отца	Гаметы матери	
	X ₁	X ₂
X	X ₁ X	X ₂ X
Y	X ₁ Y	X ₂ Y



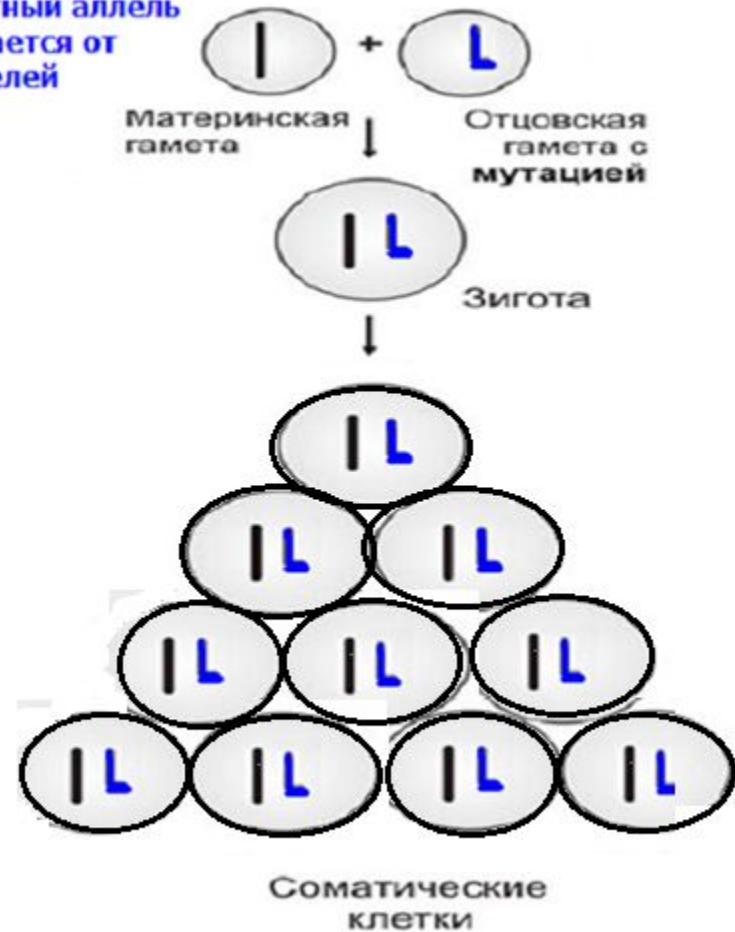
1. Если ген на X-хромосоме отвечает за рецессивное заболевание, то сама мать должна быть здорова, так как у нее есть вторая нормальная X-хромосома.
2. Заболевание разовьется у сыновей, которые получили хромосому X с мутантным геном, поскольку Y-хромосома не гомологична X-хромосоме.
3. У дочерей, получивших от матери измененную хромосому, заболевание не разовьется, так как они получают нормальную вторую X-хромосому от отца.

4. Если мать является носителем сцепленного с X-хромосомой рецессивного гена, риск быть больным у ее сыновей составит $1/2$, или 50%, а у ее дочерей — 0%. В то же время риск быть гетерозиготными носительницами у дочерей равен 50%.

Появление и наследование мутаций



мутантный аллель передается от родителей



Мозаицизм это существование в пределах одного организма генетически различающихся клеток. Является следствием соматических мутаций, митотического кроссинговера или нарушений сегрегации хромосом в митозе.

Если мутации возникают только в первичных половых клетках, говорят о гонадном мозаицизме.

Медико – генетическое консультирование- это специализированный вид медицинской помощи, направленный на профилактику наследственной патологии



Цель: определение вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием и объяснение этой ситуации консультирующимся, помощь семье в принятии решения.

Цели и задачи медико-генетического консультирования

- **Уточнение диагноза наследственного заболевания**
- **Определение типа наследования заболевания в семье**
- **Прогноз потомства в семье**
- **Объяснение в доступной форме смысла медико-генетического заключения и помощь в принятии решения по дальнейшему деторождению**
- **Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения**

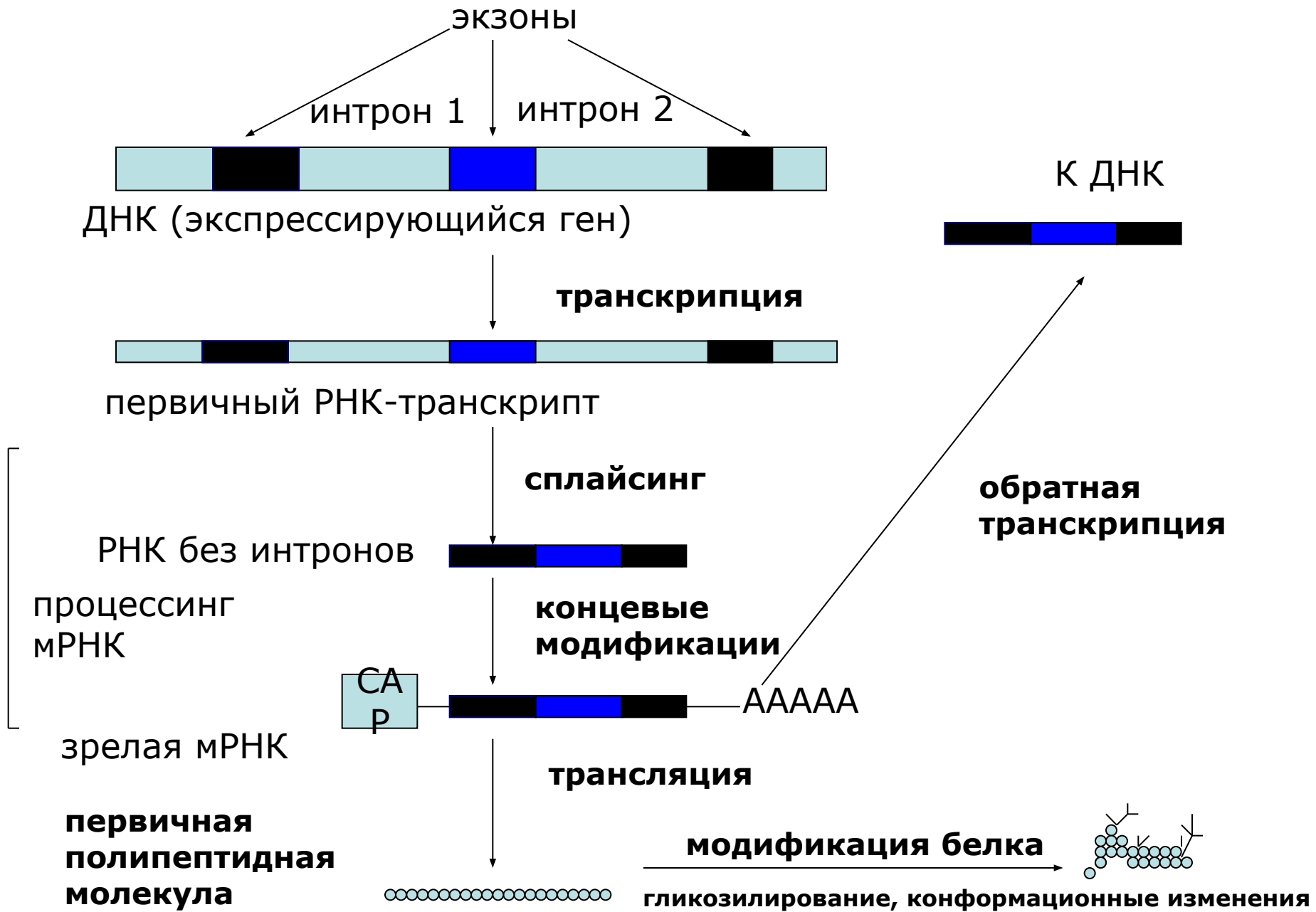
- **Скрининг** – комплекс мероприятий здравоохранения, начиная с выявления пациента до его вылечивания.
- **Цель скрининга** – повышение качества жизни выявленного пациента

Заболевания, на которые выполняется неонатальный скрининг в России

- Фенилкетонурия
- Галактоземия
- Муковисцидоз
- Врожденный гипотиреоз
- Адреногенитальный синдром

Критерии неонатального скрининга

- **Заболевание должно иметь четкие клинические и биохимические критерии**
- **Частота заболевания в данной популяции должна быть известна**
- **Без адекватного лечения или с лечением, начатым поздно, заболевание приводит к значительной потере здоровья, инвалидности или смерти**
- **Эффективное лечение разработано и доступно**
- **Лечение, начатое в доклинический период, значительно улучшает прогноз**
- **Есть этичный, безопасный и доступный скринирующий тест**



Передача генетической информации в клетке

Под **мутацией** понимают все изменения в нуклеотидной последовательности ДНК, независимо от их локализации и влияния на жизнеспособность особи.

Аномалии последовательности ДНК, не приводящие к заметным нарушениям функции, рассматриваются, как **нейтральные мутации** или **полиморфизмы**.



КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ.

По месту локализации в различных типах ДНК-последовательности:

мутации, затрагивающие кодирующие последовательности генов;

мутации, затрагивающие внутригенные некодирующие последовательности генов;

мутации в регуляторных последовательностях за пределами экзонов.

По типу изменения в нуклеотидной последовательности

- **мутации сдвига рамки считывания** - возникают в результате вставки или делеции нескольких нуклеотидов, приводят к преждевременному окончанию синтеза и образованию функционально неполноценного белка,
- **нонсенс-мутации** - замены нуклеотидов, при которых образуются терминирующие кодоны, обладают наибольшим повреждающим действием,
- **миссенс мутации** - замены нуклеотидов, вследствие которых одна аминокислота в белке меняется на другую,
- **мутации сайтов сплайсинга** – мутации на границе экзонов и интронов, в результате чего происходит нарушение структуры и функции белка,
- **мутации branch-сайт** – мутации в последовательности, необходимой для правильного вырезания интронов

По патогенетическому механизму

- Мутации, ведущие к потере функции белка
(*loss-of-function*)

Мутации, ведущие к появлению новой функции белка - (*gain-of-function*)

• Мутации, обладающие доминантным негативным эффектом (*dominant negative effect*)

• Мутации, изменяющие "дозу гена" (*gene dosage effect*)

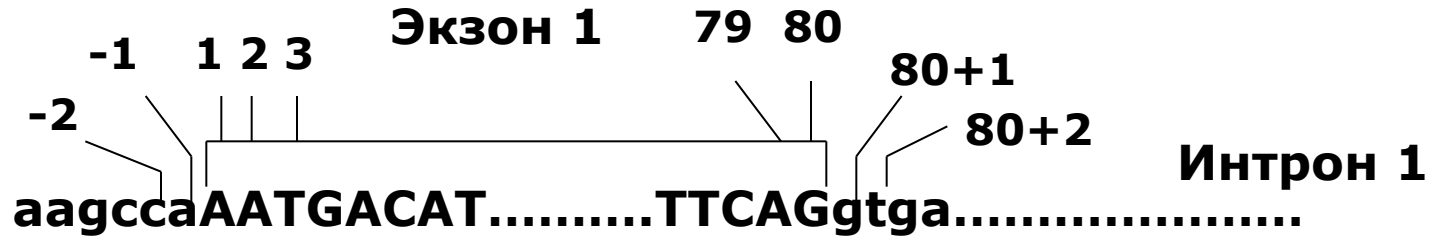
• **Стандартные мутации** – мутации, имеющие определенный тип и определенную локализацию, повторяющиеся у разных больных

Классификация мутаций по клинической значимости

BRCA database:

- 1. не патогенные или клинически не значимые;**
- 2. вероятно не патогенные или имеющие маленькую клиническую значимость;**
- 3. с неопределенной клинической значимостью;**
- 4. вероятно патогенные;**
- 5. определенно патогенные**

Номенклатура мутаций



Примеры обозначения мутаций

Обозначение аминокислот

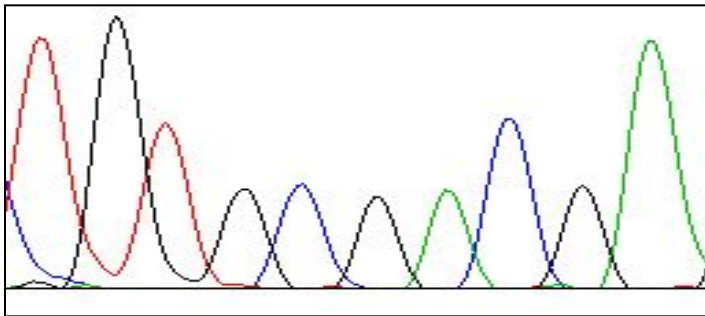
аланин	Ala	(A)
аргинин	Arg	(R)
аспарагин	Asn	(N)

	изменение в нуклеотидах
миссенс	A 263 G
нонсенс	C 247 T
делеция	241 del AT
вставка	1154 ins TC
сайта	621+1 G-T
сплайсинга	622-2 A-C

изменение в аминокислотах
Asp 44 Gly
Gln 39 Stop
сдвиг рамки

Миссенс мутация - замена нуклеотида в ДНК, приводящая к изменению в белке одной аминокислоты на другую

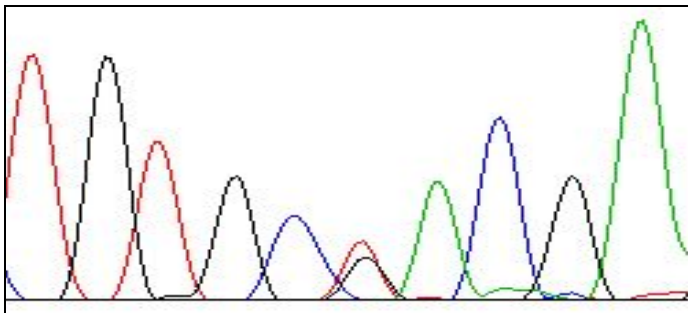
T G T G C G A C G A



Нормальная последовательность:

628	629	630	<u>631</u>	632	633	634
CCA	CTG	TGC	<u>GAC</u>	GAG	CTG	TGC
Pro	Leu	Cys	<u>Asp</u>	Glu	Leu	Cys

T G T G C N A C G A



Мутантная последовательность:

628	629	630	<u>631</u>	632	633	634
CCA	CTG	TGC	<u>TAC</u>	GAG	CTG	TGC
Pro	Leu	Cys	<u>Tyr</u>	Glu	Leu	Cys

Мутация сдвига рамки считывания

Мутация сдвига рамки считывания — тип **мутации** в последовательности ДНК, для которого характерна вставка или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём. В результате происходит **сдвиг рамки считывания** при транскрипции мРНК.

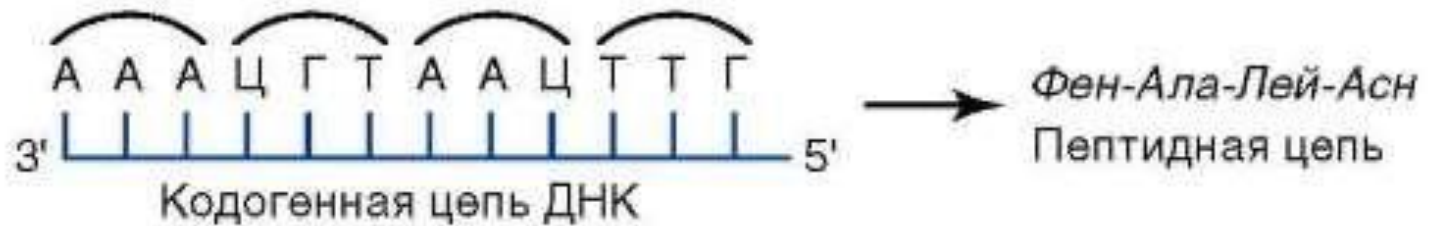
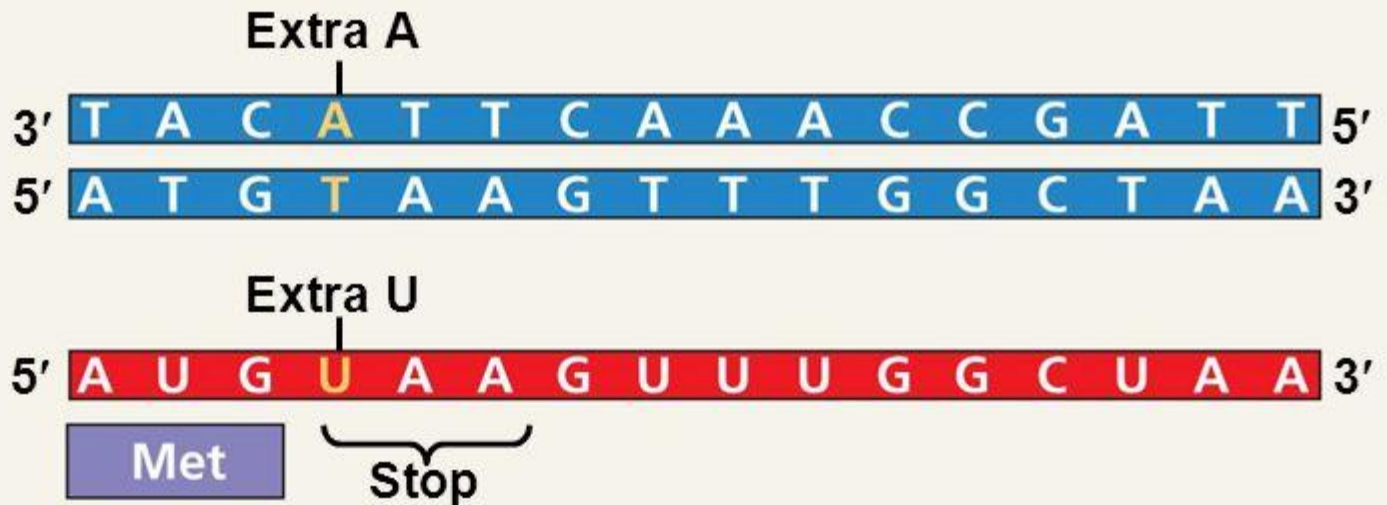
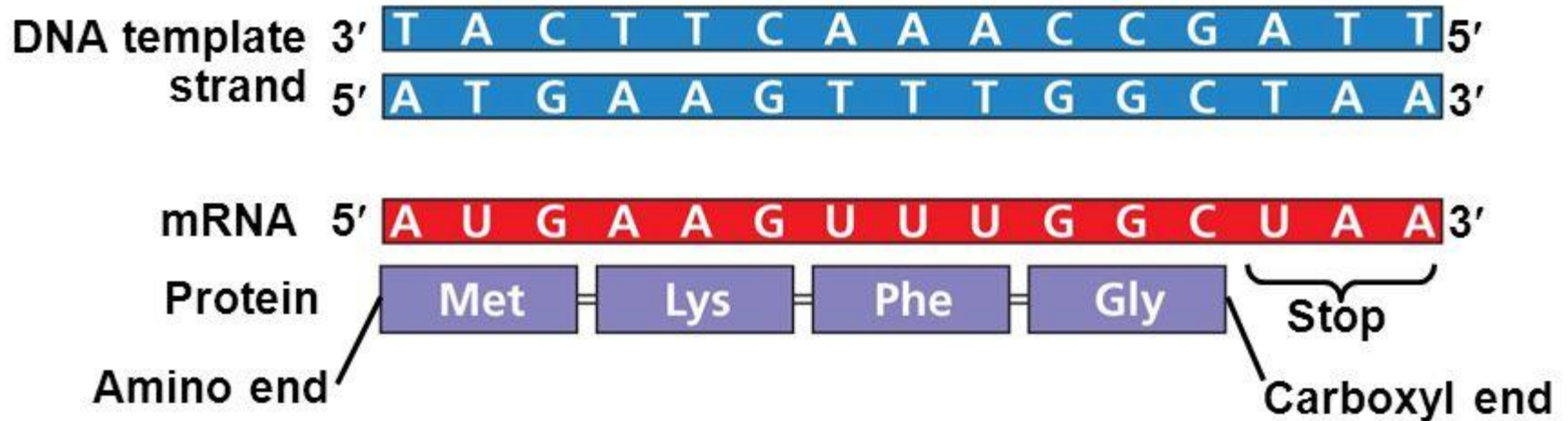


Fig. 17-23d Base-pair insertion or deletion

Wild type



Frameshift causing immediate nonsense (1 base-pair insertion)

Мутация сдвига рамки считывания

Нормальная последовательность:

ACC-AAC-TTC-ACC-TTG-...

Thr Asn Phe Thr Leu ...

синтез нормального белка

Вставка GG

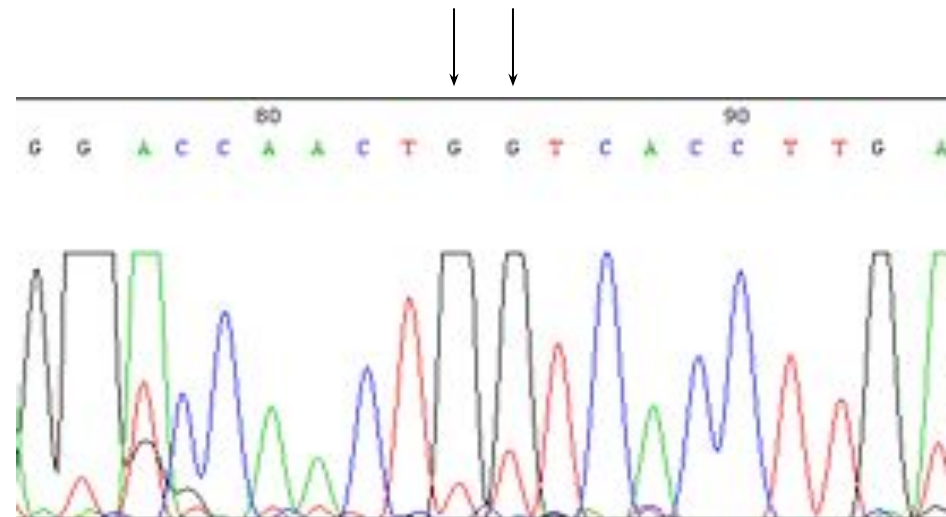
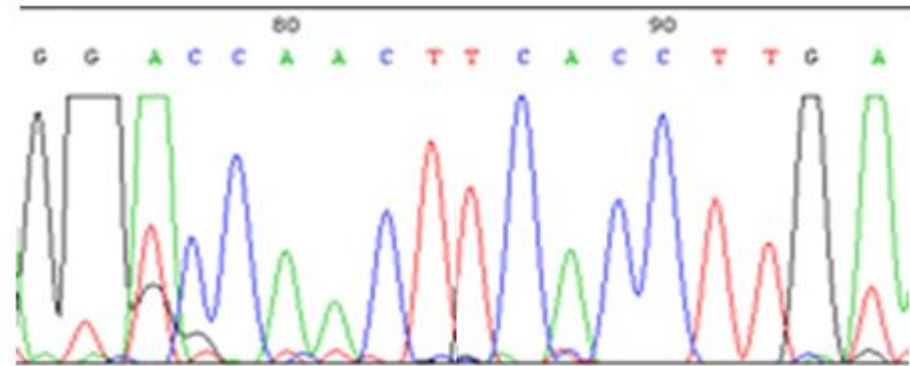
Сдвиг рамки

Мутантная последовательность:

ACC-AAC-TGG-TCA-CCT-TGA...

Thr Asn Thr Ser Pro STOP

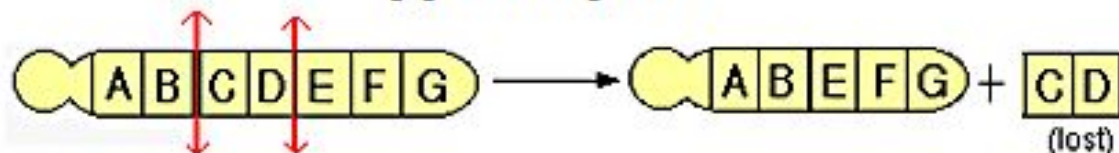
синтез «бессмысленного» белка
и обрыв трансляции из-за
появления аномального
стоп-кодона



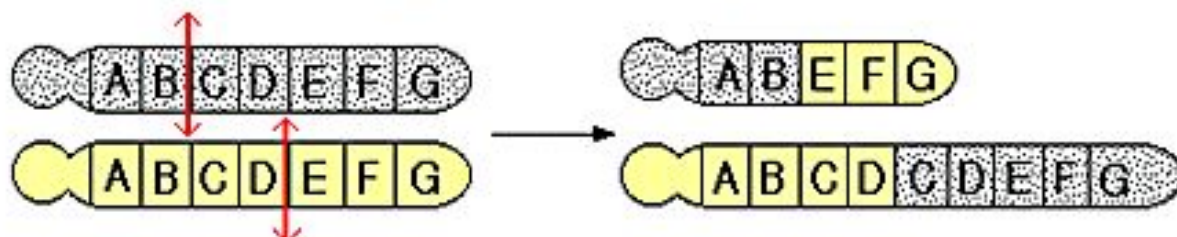
точковые мутации



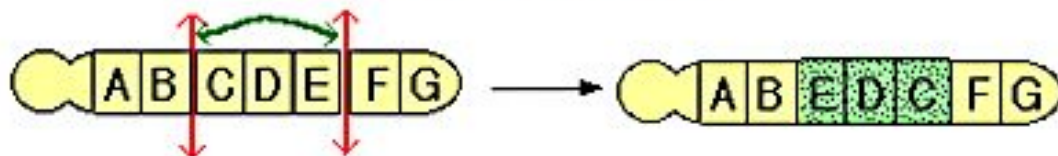
делеция



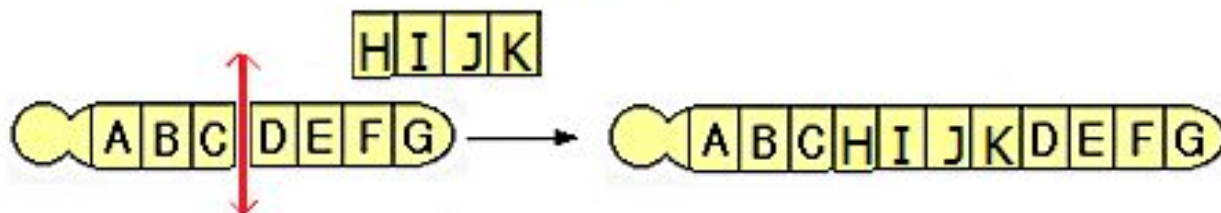
транслокация



инверсия



инсерция



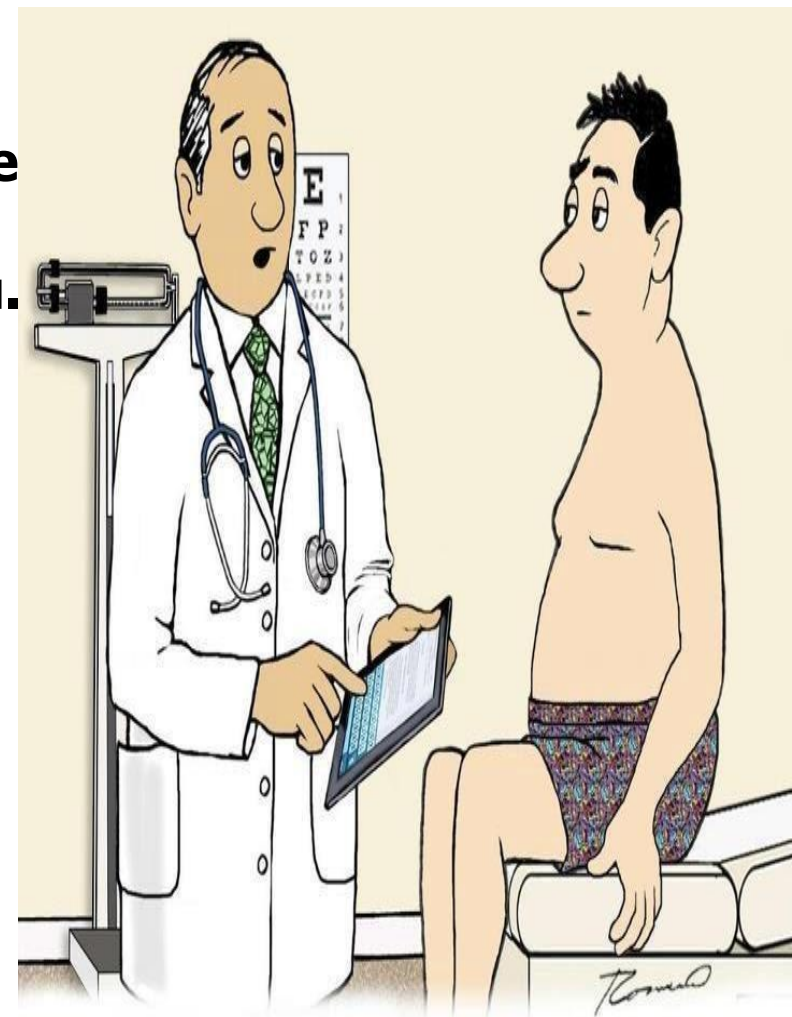
- **Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена)** —

это тяжелое системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи и нервной системы.

Одно из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека, встречающееся с частотой не реже 1:3000 — 1:4000 населения.

Наследуется аутосомно-доминантно, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

Заболевание обусловлено мутацией гена *NF1* в 17q-хромосоме. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Примерно половина случаев — следствие новых мутаций.



YOU PUT DOWN THAT YOU HAVE NEUROFIBROMATOSIS
CAN YOU PLEASE TELL ME WHAT THAT IS?

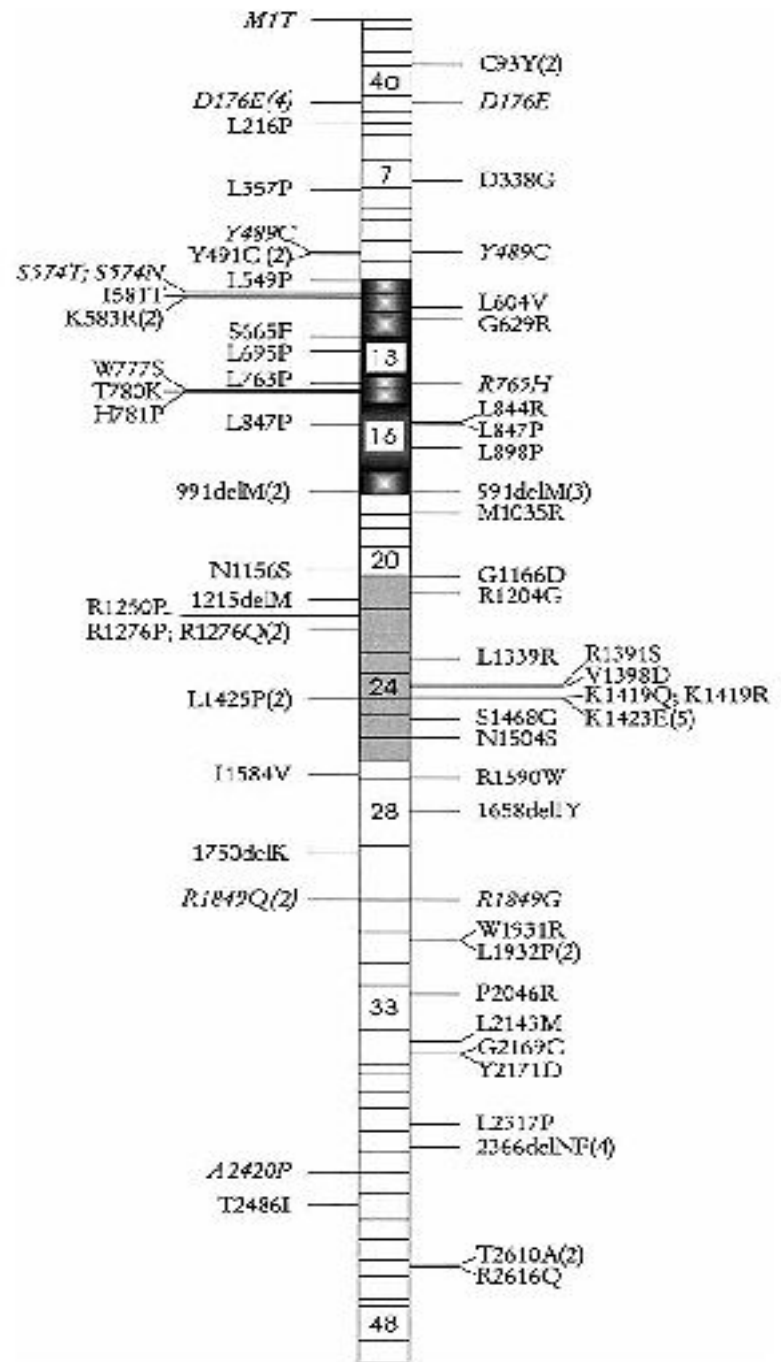
Нейрофиброматоз тип 1 (болезнь Реклингаузена)

Частота 1:3000-3500
нейрофибромы, глиома
зрительного нерва,
гемангиомы радужной
оболочки (узелки Лиша),
шванномы, астроцитомы

Аутосомно-доминантный тип
наследования,
ген – *NF1* (17q11.2)-48 экзонов

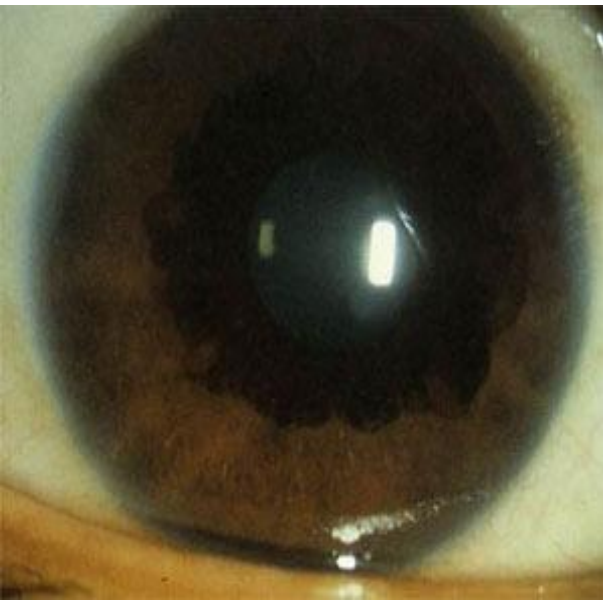
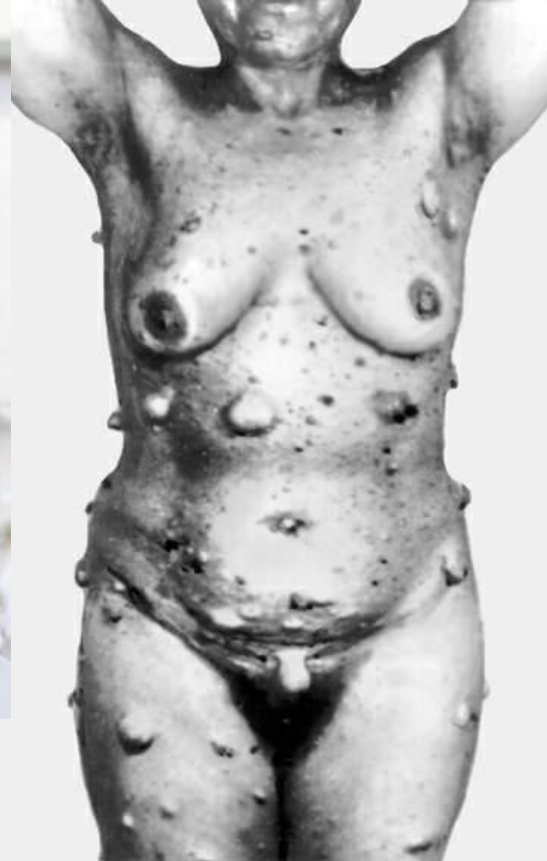
Продукт гена –
нейрофибромин
Переводит гены *ras* из
активной в неактивную форму

**Структурные повреждения
гена:** крупные делеции,
мутации сдвига рамки
считывания, сайты
сплайсинга, нонсенс, миссенс





Плексиформная нейрофиброма



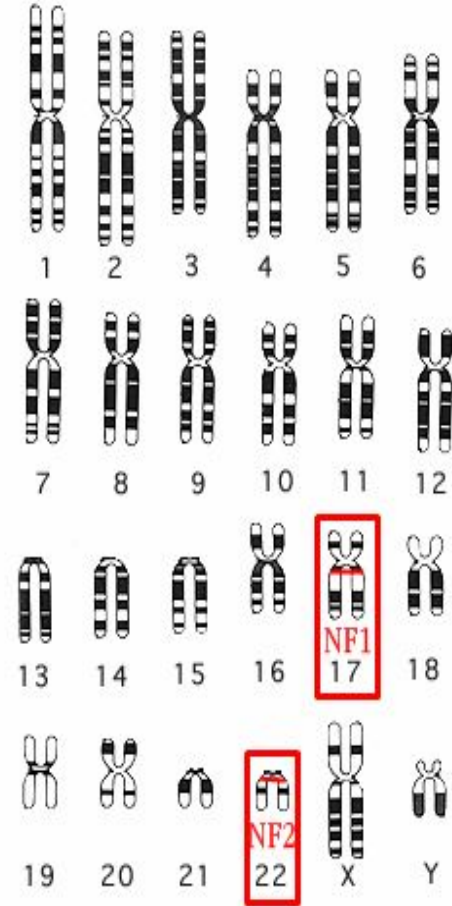
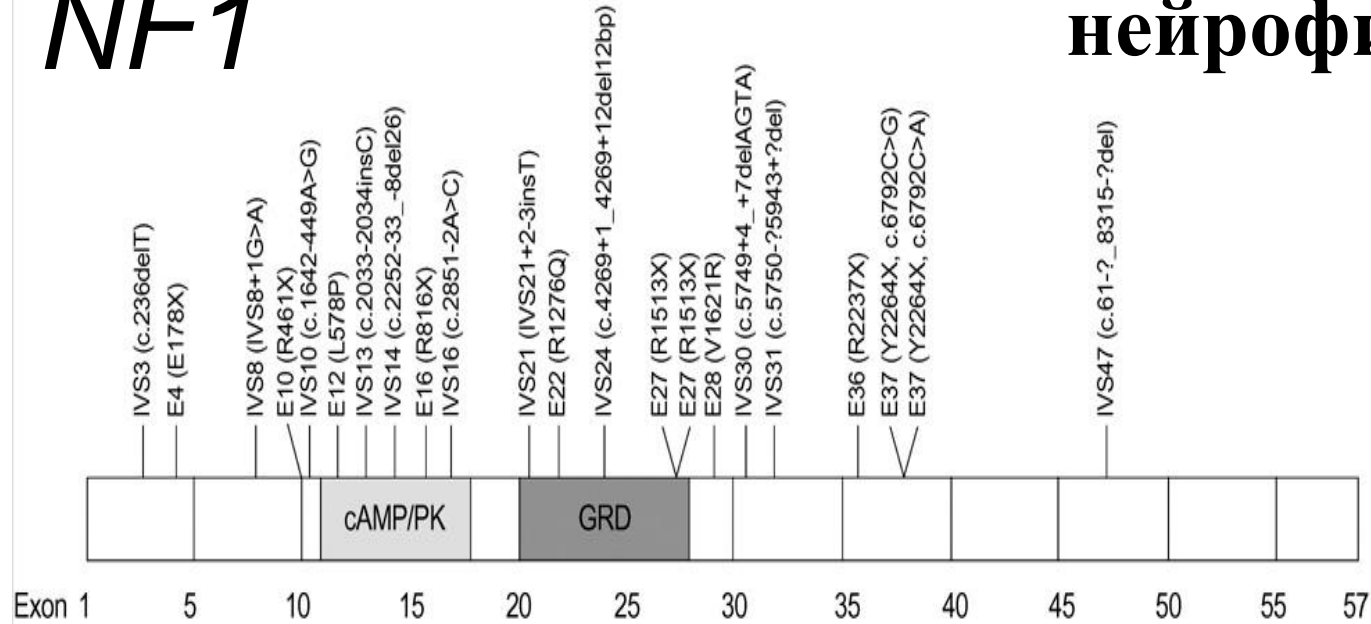
Множественные нейрофибромы, гамартомы радужки, узелки Лиша - мелкие узелки размером с булавочную головку, выступающие над поверхностью радужки. Гамартомы радужки патогномоничны для нейрофиброматоза 1 типа. К 20 годам они образуются у 90% больных



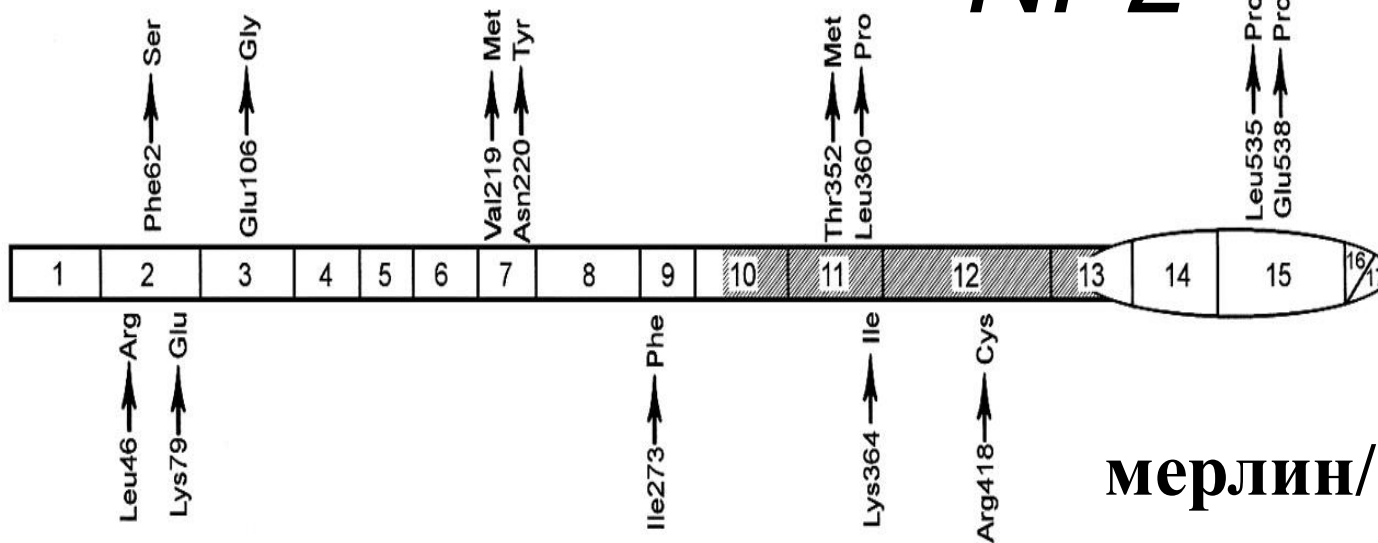
«кофейные пятна»

NF1

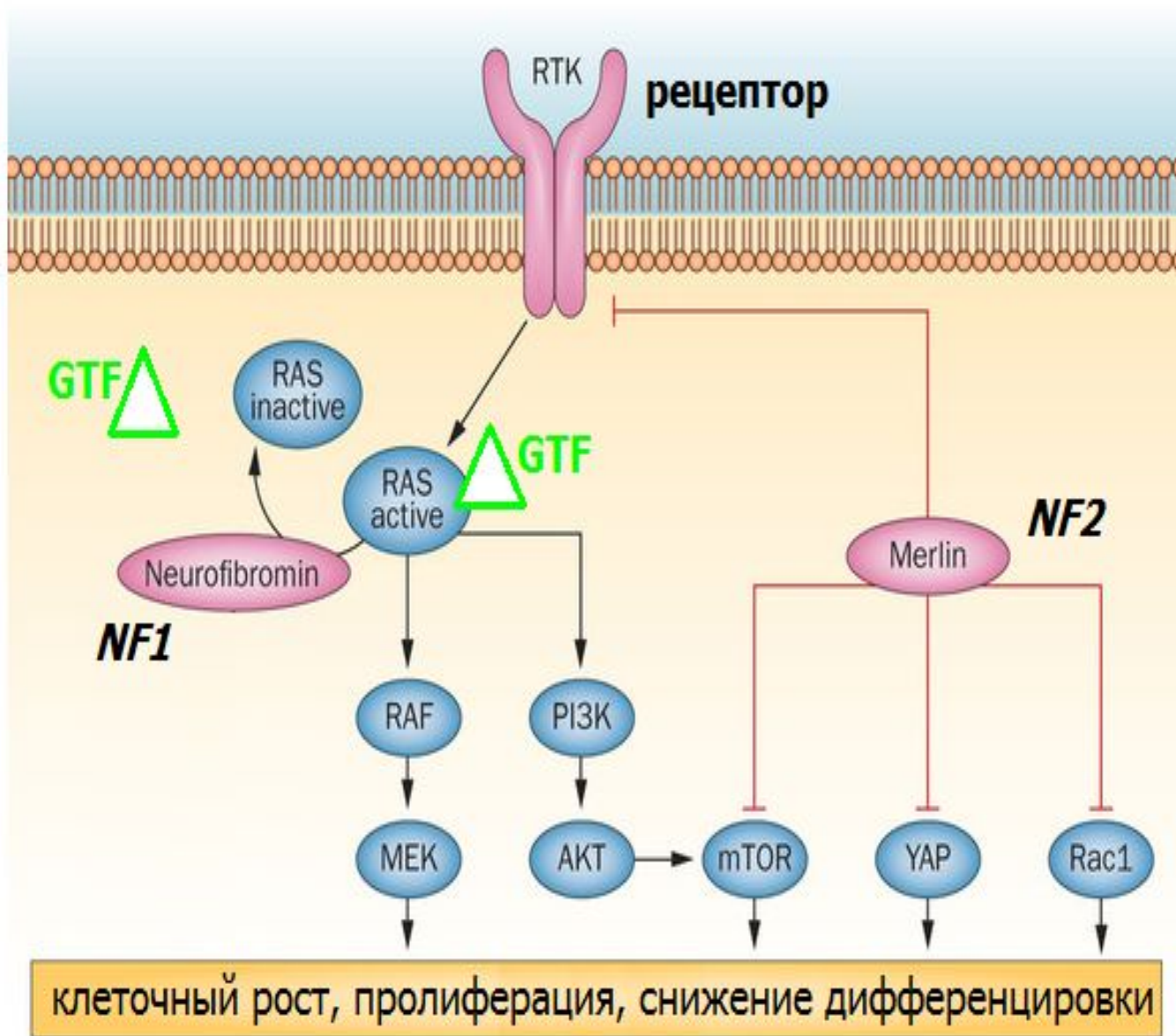
нейрофибромин



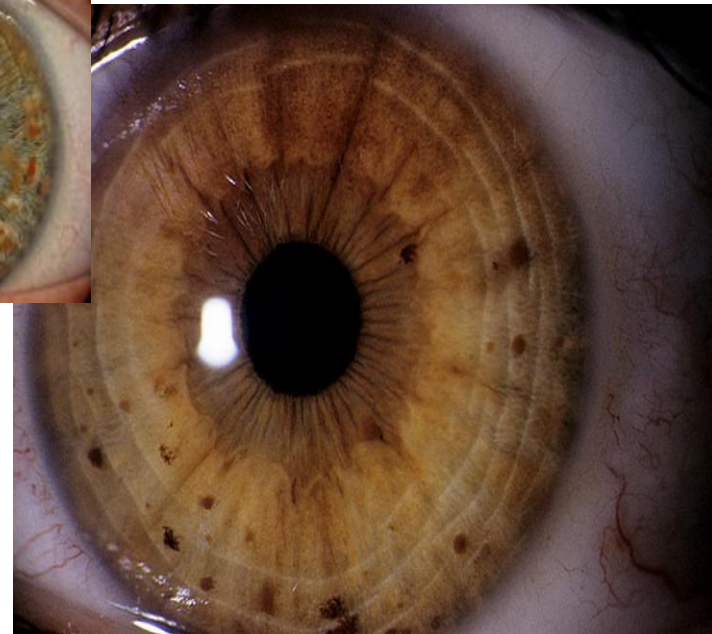
NF2



мерлин/шваномин



злокачественная трансформация



Клиника нейрофиброматоза 1 типа

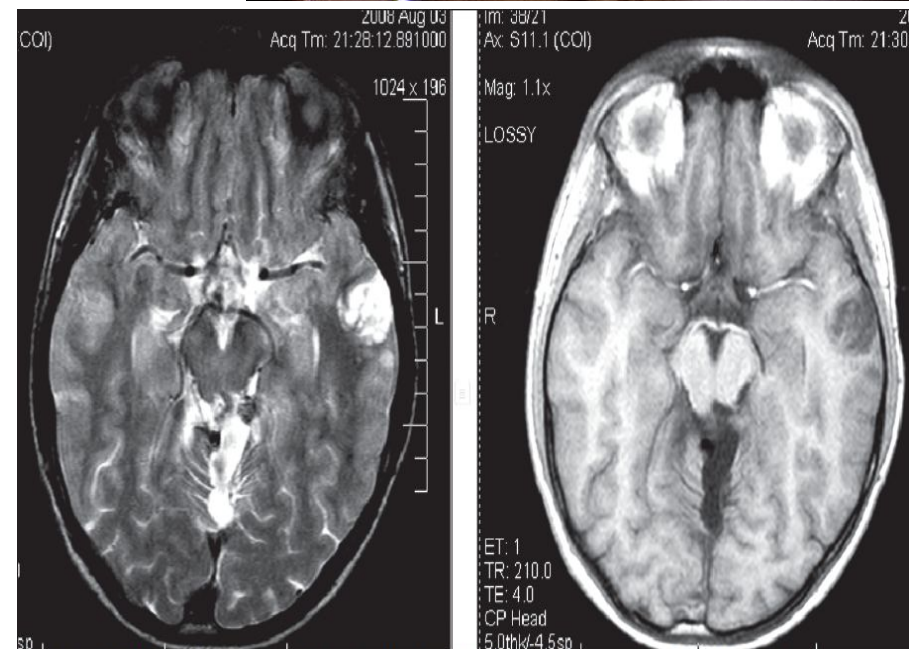


Рисунок 1. МРТ головного мозга больного П., 16 лет, нейрофиброматоз 1-го типа: T2- и T1-взвешенные аксиальные изображения, видны послеоперационные изменения в черве и левой гемисфере мозжечка. Патологические изменения в левой височной доле (наиболее вероятно — дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль)

Диагностические критерии нейрофиброматоза 1 типа

Диагноз может быть поставлен при наличии у больного по крайней мере двух из перечисленных ниже признаков:

- не менее пяти пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей препубертатного возраста и не менее шести таких пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном периоде;
- две и более нейрофибромы любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;
- множественные мелкие пигментные пятна типа веснушек, локализованные в крупных кожных складках (подмышечных и/или паховых);
- глиома зрительного нерва;
- два и более узелков Лиша на радужной оболочке, обнаруживаемых при исследовании с помощью щелевой лампы;
- дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей с наличием псевдоартроза или без него;
- наличие у родственников первой степени родства нейрофиброматоза I типа по тем же критериям.

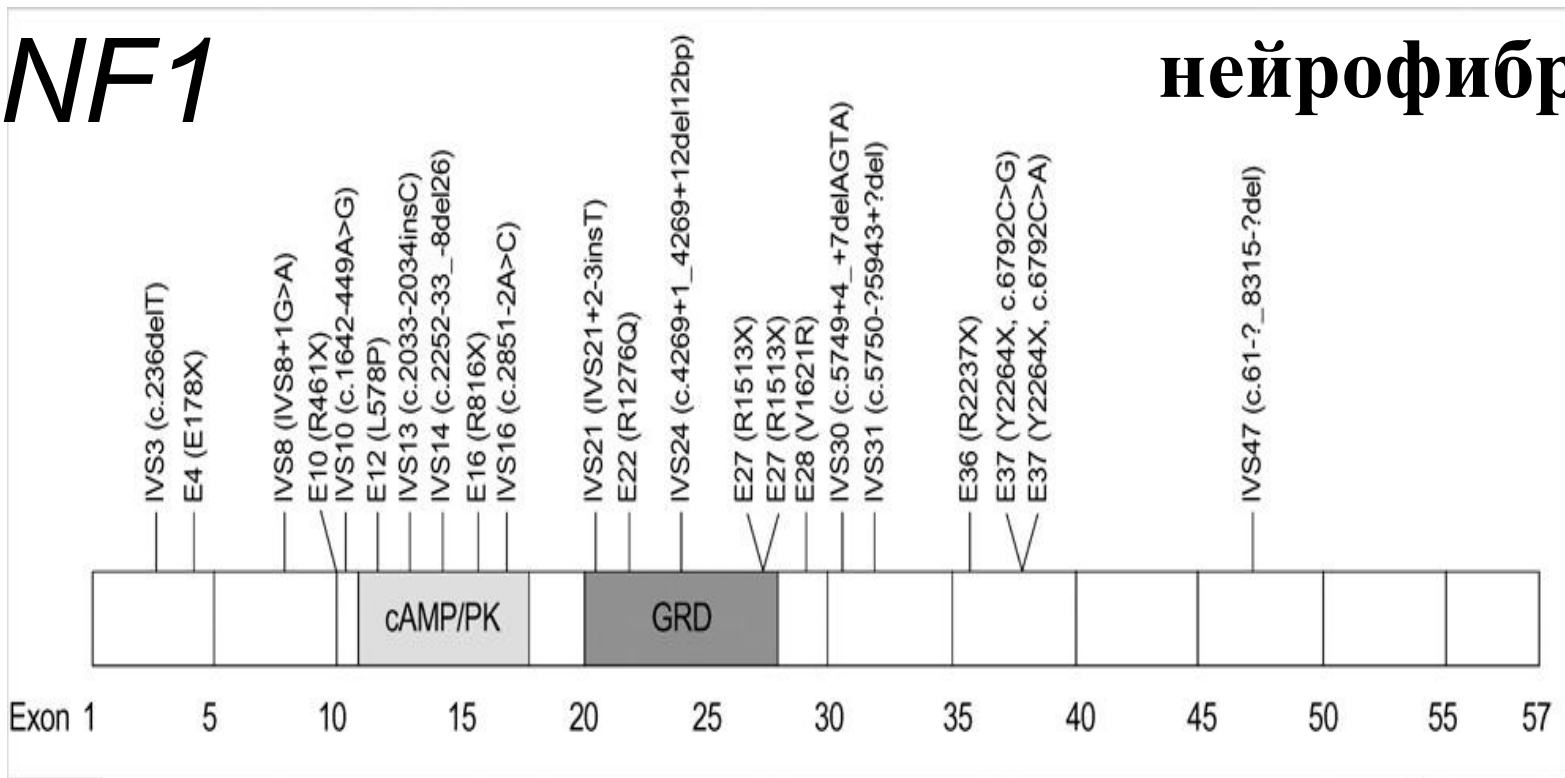
Диагностические критерии нейрофиброматоза

типа II:

- двусторонние невриномы VIII пары черепных нервов (по данным КТ или МРТ),
 - ближайший кровный родственник с диагностированным НФ типа II
- в сочетании с:
- односторонней невриномой VIII пары черепных нервов
- или сочетание с 2 признаками из перечисленных ниже:***
- нейрофиброма;
 - менингиома;
 - глиома (астроцитомы, эпендимомы);
 - шваннома (в т.ч. и спинальная);
 - ювенильная задняя субкапсулярная катаракта
- ***Сопутствующие, но не диагностические критерии клинические проявления НФ типа II :***
- эпилептические припадки и очаговые неврологические симптомы, кожные проявления (пятна цвета «кофе с молоком», кожные нейрофибромы), множественные интрадуральные спинальные опухоли (эпендинома, шваннома, менингиома)

NF1

нейрофибромин



NF2

мерлин/шваномин

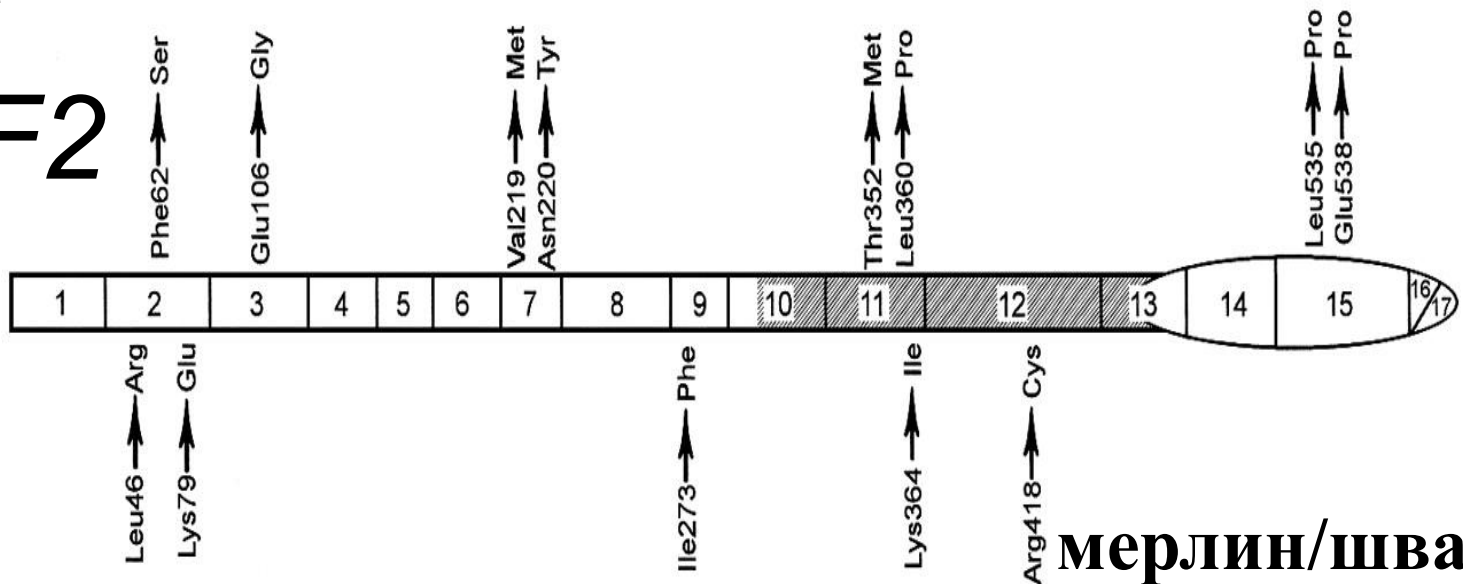
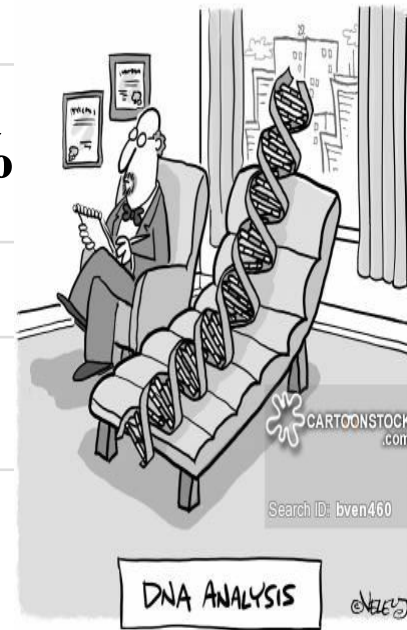


Таблица 2. Проявления НФ 1 и НФ 2

	НФ 1	НФ 2
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Спонтанные мутации	50 %	50 %
Частота	1 : 3000	1 : 40 000
Вовлеченные хромосомы	17q11.2	22q12.2
Генный продукт	Нейрофибромин	Мерлин
Типичные признаки	Макулы цвета кофе с молоком в детстве (включая раннее)	Глухота, вестибулярные нарушения (у молодых лиц) и катаракта
Опухоли нервных оболочек	Нейрофиброма, плеksiформная нейрофиброма, злокачественные опухоли периферических нервов	Шваннома
Внутричерепные опухоли	Глиомы зрительных путей, другие астроцитомы/глиомы	Вестибулярные шванномы, менигиомы
Спинномозговые опухоли	Узловые плеksiформные нейрофибромы (корешков)	Шванномы (корешков), эпендимомы (интрамедуллярные)
Кожные симптомы	Макулы цвета кофе с молоком, веснушки в паховых/подмышечных областях, кожные/подкожные нейрофибромы	Кожные шванномы
Когнитивные расстройства	Часто встречаются трудности в учебе, синдром нарушения внимания и гиперактивности, легкое снижение IQ	Отсутствуют
Скелетные проявления	Сколиоз, сутулость, псевдоартрозы, дисплазия клиновидной кости	Отсутствуют
Офтальмологические нарушения	Узелки Лиша, врожденная глаукома	Ювенильное подкапсулярное помутнение хрусталика, катаракта, рубцы роговицы, гамартомы сетчатки
Другие типы опухолей	Хроническая миелогенная лейкемия, феохромоцитомы	Отсутствуют
Другие неврологические проявления	Макроэнцефалия, невыясненные зоны поражения (на МРТ)	Невропатии, арефлексия
Другие симптомы	Сосудистые аномалии, желудочно-кишечные кровотечения, запоры	Отсутствуют

Генетическое тестирование

Ген	Методы тестирования	Доля определяемых патогенных вариантов
<i>NF1</i>	Определения мутаций в к-ДНК (м-РНК) методом секвенирования	>95%
	Определение мутаций в ДНК методом секвенирования	~61%
	Анализ делеций/дупликаций	~5%
	Цитогенетические исследования	<1%



Медико-генетическое консультирование больного и семьи

Сложности ДНК-диагностики факоматозов

- **Несколько генов для одной болезни, например:
нейрофиброматоз – NF1, NF2;
туберозный склероз – TSC1, TSC2.**
- **Гены большого размера:
NF1 + NF2 = 72 экзона,
TSC1 + TSC2 = 63 экзона.**
- **При стоимости одного сиквенса по Сэнгеру («золотой стандарт» поиска мутаций) в 1000 рублей стоимость диагностики может достигать 100000 рублей.**

- **Высокая частота случаев мозаичных мутаций:**
 - NF1 – 10%,**
 - NF2 – 30%,**
 - TSC1/2 – 10%.**

- **Гетерогенность клинической картины в семьях**

- **Наличие заболеваний по некоторым признакам сходных с клиникой нейрофиброматоза 1 типа, особенно в плане кожных проявлений**

- **Вывод: требуется подход, позволяющий одновременно секвенировать гены целиком, чтобы повысить доступность анализа.**

Мозаичная мутация при нейрофиброматозе Секвенирование по Сэнгеру.

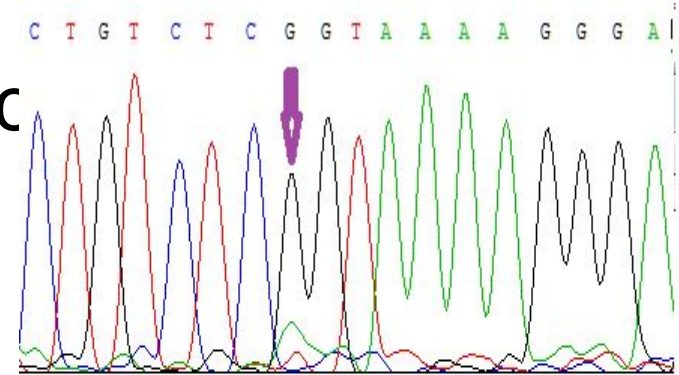
- **Высокая частота случаев мозаичных мутаций при факоматозах :**

NF1 – 10%,

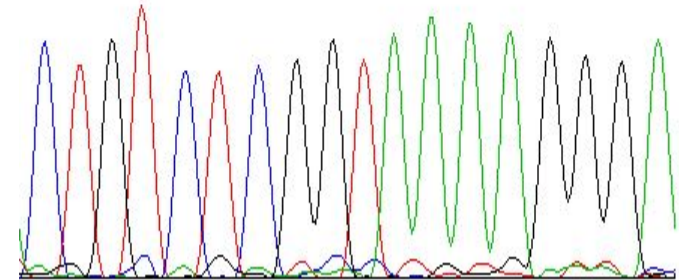
NF2 – 30%,

TSC1/2 – 10%.

- **ДНК больного**



- **Контрольная ДНК**



- **Мутация или технический шум?**

Синдром Ретта (RTT; OMIM 312750)

- **генетически обусловленное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание**
- **впервые описан в 1966 году А. Rett**
- **частота в популяции 1 на 10-15 тысяч новорожденных девочек**
- **среди умственно отсталых девочек частота 2,5 % занимает второе место по частоте после синдрома Дауна**
- **большинство случаев (более 95%) имеют спорадический характер**
- **единичные семейные случаи с X-сцепленным доминантным наследованием, с летальностью у гемизиготных мальчиков**

Клиника синдрома Ретта



- Диагностируется в возрасте 6 – 18 месяцев
- Нормальное пренатальное и перинатальное развитие
- Затем наблюдается резкая регрессия, потеря навыков, появление стереотипных движений, задержка психомоторного развития, аутизм
- Дифференциальная диагностика – синдром Ангельмана

Критерии диагностики синдрома Ретта

● **Обязательные**

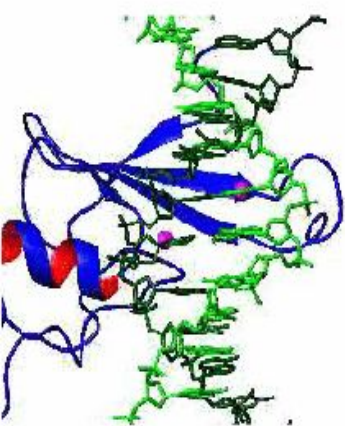
- 1) нормальное пренатальное и перинатальное развитие
- 2) нормальное психомоторное развитие в первые 6 месяцев жизни
- 3) потеря приобретенных навыков с 6-18 месяцев
- 4) наличие психо-моторного регресса
- 5) утрата целенаправленных движений
- 6) появление стереотипных движений рук

● **Дополнительные**

- 1) Дыхательные расстройства
- 2) Судороги, спастичность мышц
- 3) Задержка роста
- 4) Сколиоз
- 5) Электроэнцефалографические аномалии

Исключающие

- 1) Внутриутробная задержка роста
- 2) Органомегалия и другие признаки болезней накопления
- 3) Ретинопатия или атрофия зрительных нервов
- 4) Перинатальное повреждение мозга
- 5).....



Белок MeCP2 – структура и функция

Домены

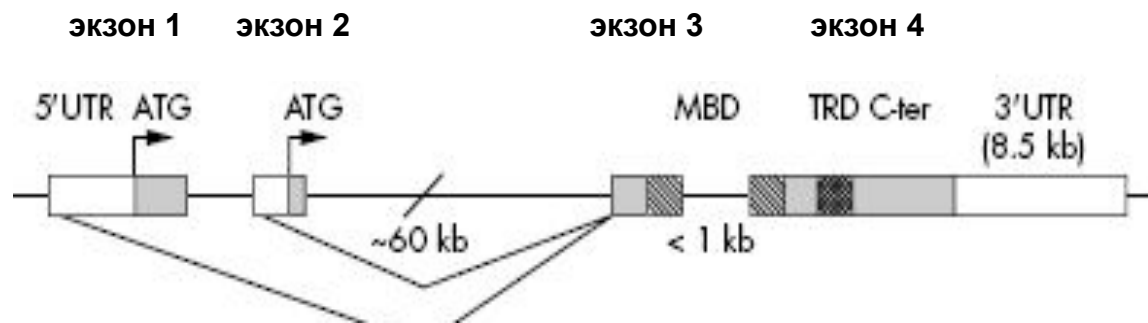
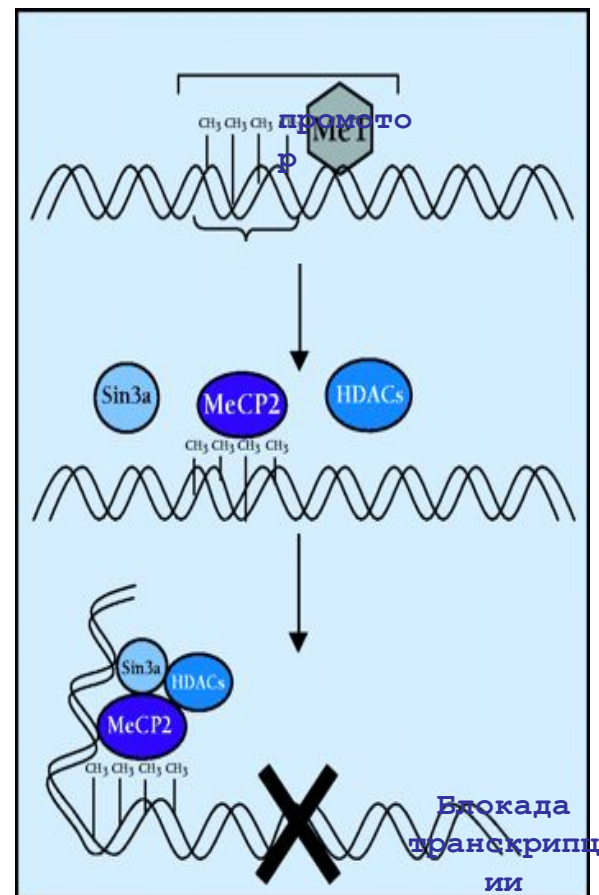
Метилсвязывающий, MBD

Транскрипционно-репрессорный, TRD

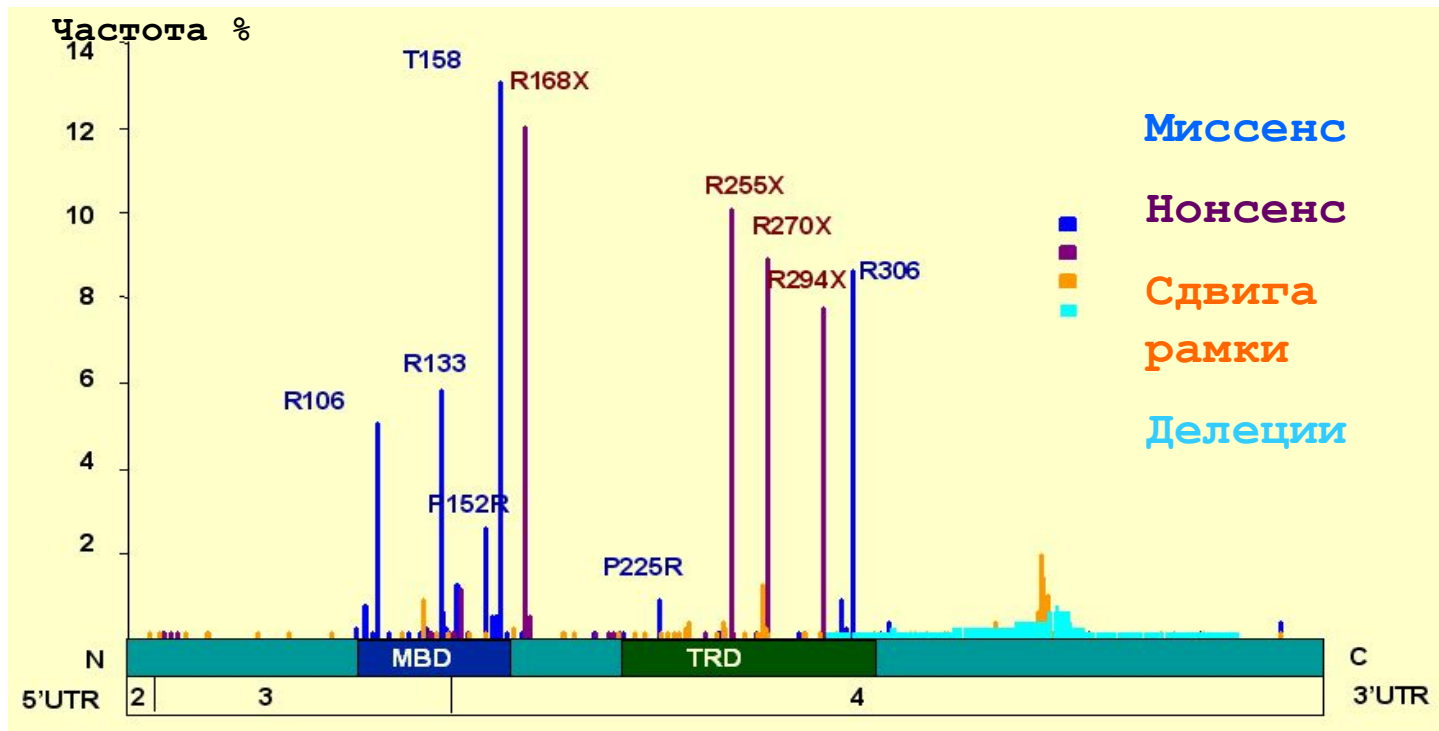
C-терминальный домен, C-term

Ген картирован в Xq28, имеет 4 экзона, первый экзон не транслируется.

Имеется тканеспецифичная экспрессия двух изоформ MECP2 α и MECP2 β . Нарушение соотношения их экспрессии в мозге может приводить к развитию клиники.



«Мажорные» мутации в гене MeCP2 (Rett Base)

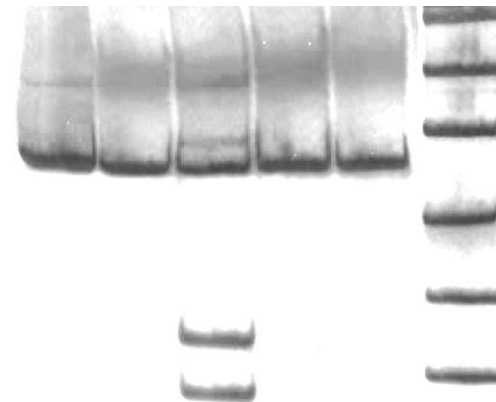


Определение стандартной мутации

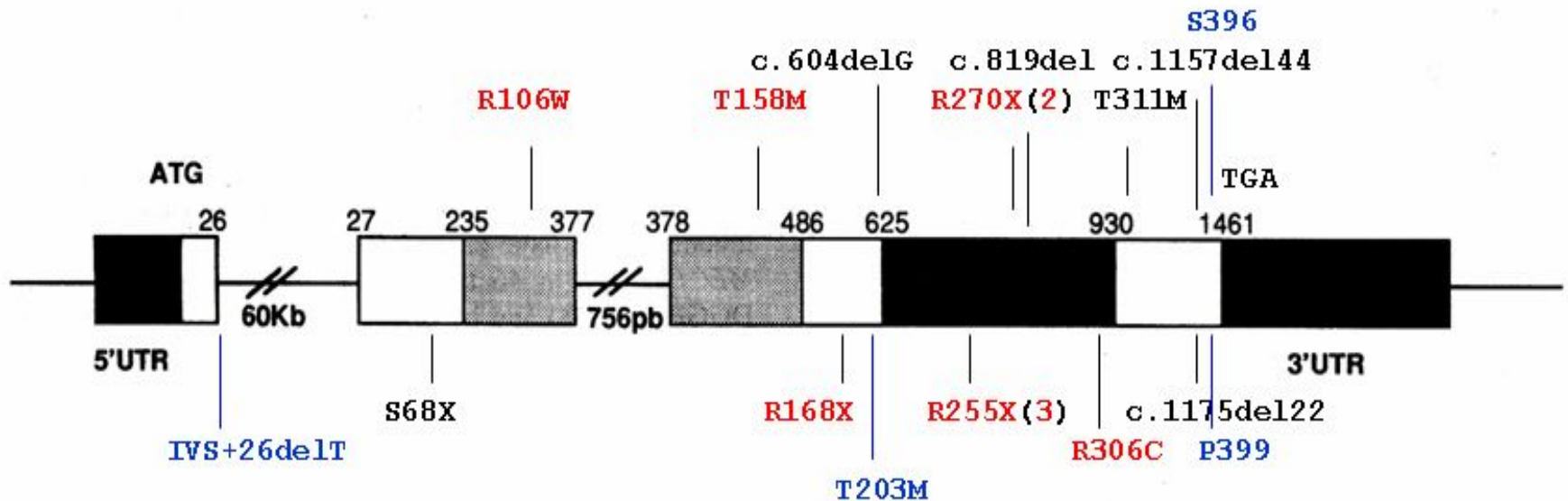
R270X методом рестрикции

8 мажорных мутаций -70% всех случаев синдрома Ретта

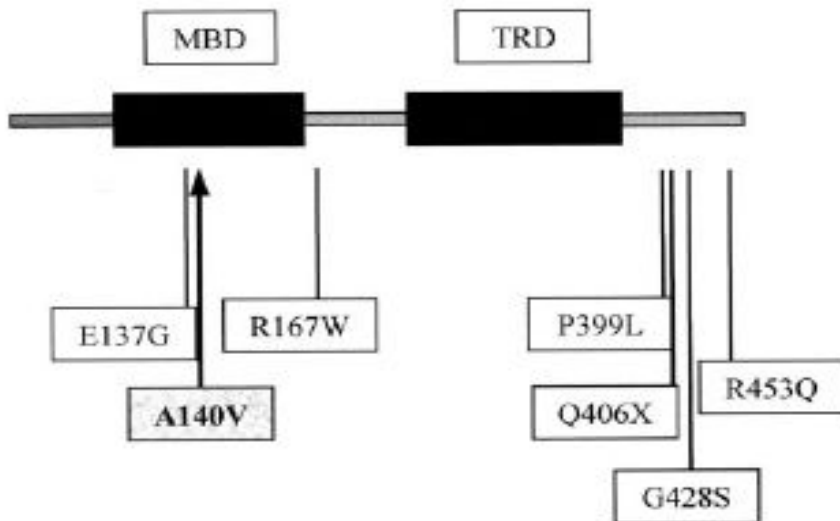
МИССЕНС: **R106W** НОНСЕНС: **R168X**
R133W **R255X**
T158M **R270X**
R306C **R294X**



Мутации в гене *MeCP2* (собственные данные)



Мутации в гене *MeCP2*, описанные в литературе у мальчиков с умственной отсталостью



Синдром Ретта у мальчиков:

- мутации в **C-терминальной области** гена *MeCP2*
- мутации в функционально значимых доменах у мальчиков с синдромом **Клайнфельтера**
- пациенты **мозаичные по мутации в *MeCP2***

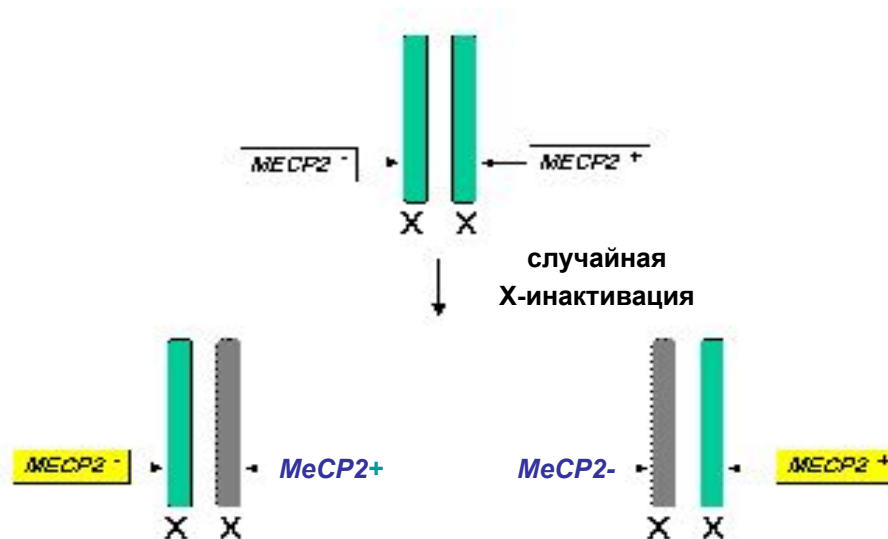
Инактивация X-хромосомы (ХСИ)

Неслучайная ХСИ встречается

в норме в 1,5 - 3,5%

при некоторых **патологических состояниях**:

- у мозаиков 45X/46XX;
- у женщин со структурными aberrациями X-хромосомы;
- при поликистозе и преждевременном истощении яичников;
- у бессимптомных носителей X-сцепленных заболеваний, в том числе и синдрома Ретта.



Синдром есть, мутаций нет – причины?

- Мозаицизм
- Эпигенетические нарушения
- Генетическая гетерогенность: **CDKL5/STK9**
- Тканеспецифическая экспрессия двух изоформ белка MeCP2 (**MeCP2 α** и **MeCP2 β**), нарушение соотношения экспрессии может приводить к развитию синдрома Ретта
- Наличием протяженных **делеций** и **дупликаций**, захватывающих ген *MeCP2* или некоторые экзоны гена; внутригенными инверсиями.

Фенилкетонурия (ФКУ, РКУ)

фенилпировиноградная олигофрения

- MIM #261600
- аутосомно-рецессивное заболевание
- частота заболевания 1 : 10000 в мире, 1 : 7000 в России
- частота носительства 1 : 50
- дефицит фенилаланингидроксилазы (ФАГ, РАН)

Ребенок с фенилкетонурией выглядит при рождении здоровым.

По мере накопления метаболитов проявляются:

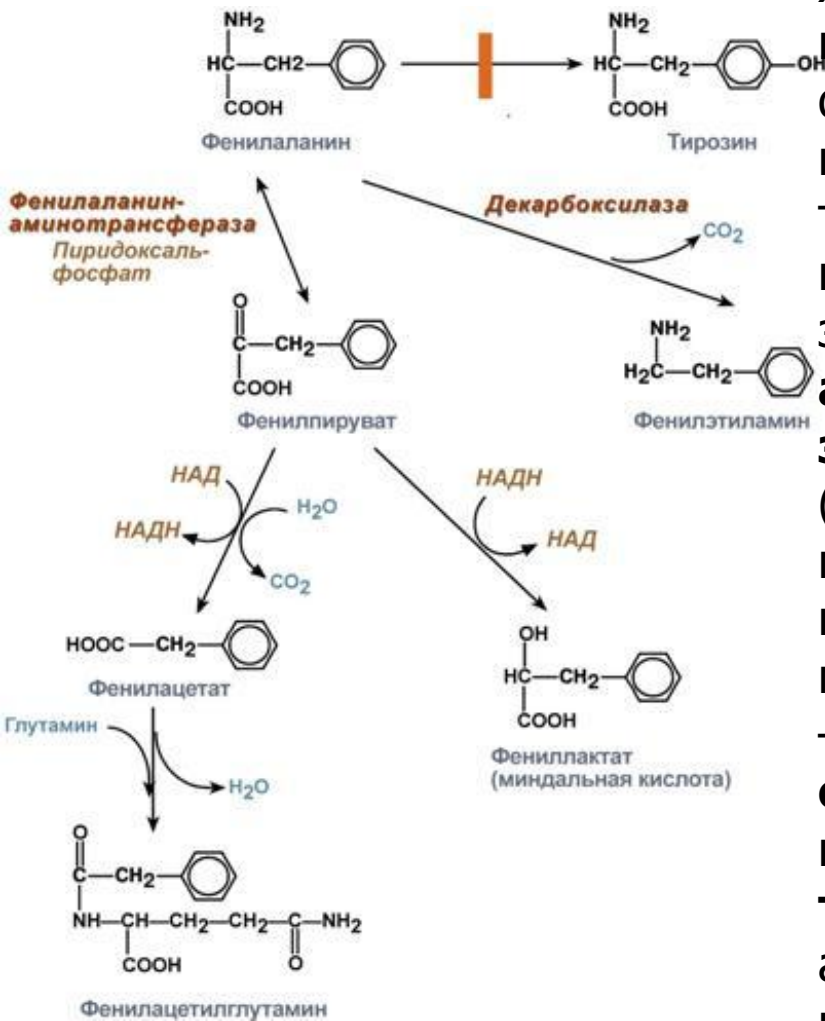
- повышенная возбудимость и двигательная гиперактивность
- умственная отсталость
- гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз



База данных о ФКУ <http://www.pahdb.mcgill.ca/>

Патогенез ФКУ

Значительное **накопление** в тканях и жидкостях больного фенилаланина и его производных (фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная, гиппуровая кислоты, и др.). Они вызывают **ацидоз**, а также прямое **токсическое действие** на ЦНС, которое заключается в **торможении** фенилаланином **активности** ряда **ферментов**, **пируваткиназы** (окисление глюкозы), **тирозины** (синтез меланина), **тирозин-гидроксилазы** (синтез катехоламинов) и нарушение синтеза моноаминовых нейромедиаторов – **тирамина**, **октопамина**, **нарушение синтеза серотонина**, конкурентное **снижение** фенилаланином **транспорта** в клетки ароматических аминокислот – триптофана и тирозина, **нарушение синтеза** простых и сложных **белков** в тканях, что вызывает тяжелые повреждения мозга и нарушение функции печени у большинства больных.



Этиология ФКУ

```
graph TD; A[Этиология ФКУ] --> B[Классическая форма]; A --> C[Атипичная форма (около 2%)];
```

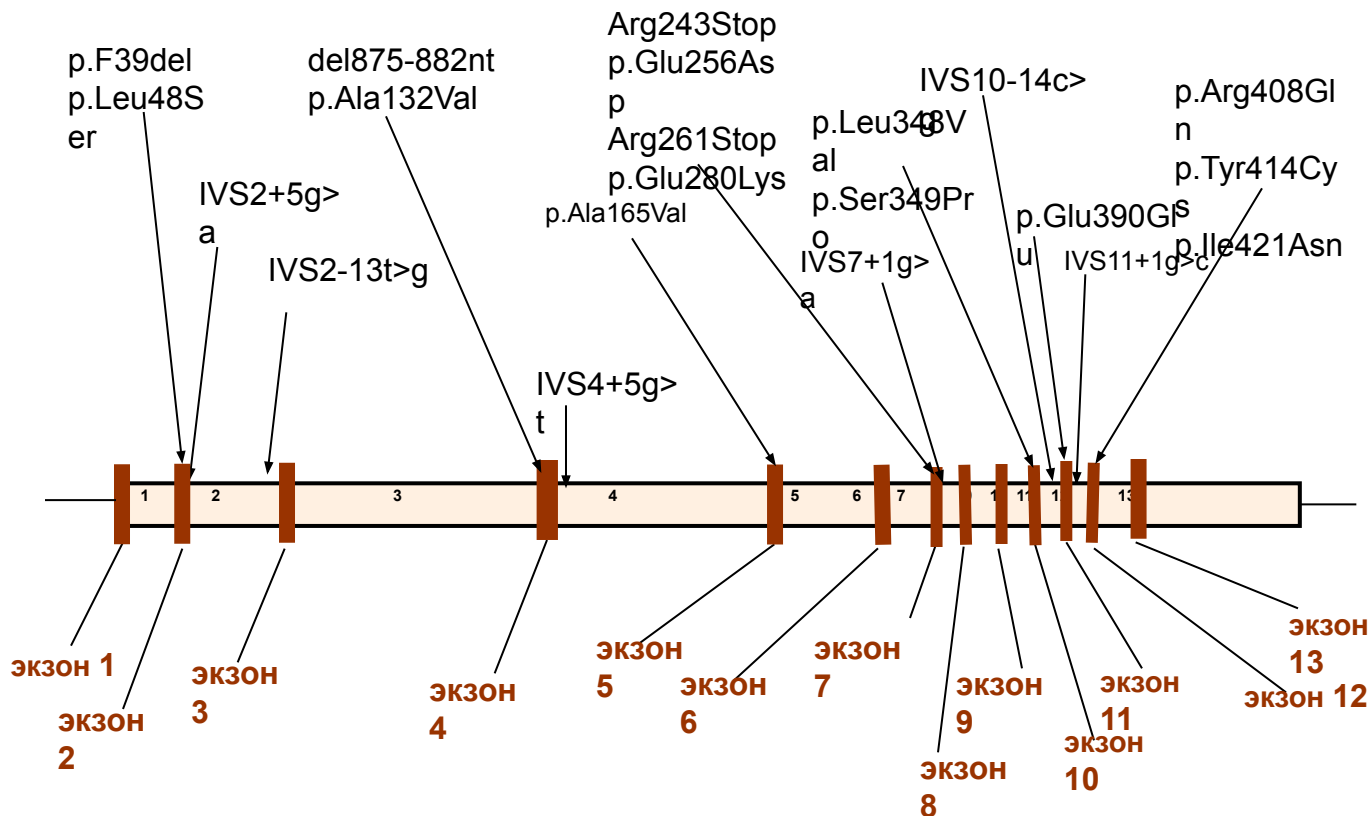
Классическая форма

Мутации в гене *PAH*
Снижение или полное отсутствие фермента фенилаланингидроксилазы

Атипичная форма (около 2%)

Мутации в генах синтеза и обмена тетрагидробиоптерина

Структура гена PАН и локализация мутаций в гене PАН

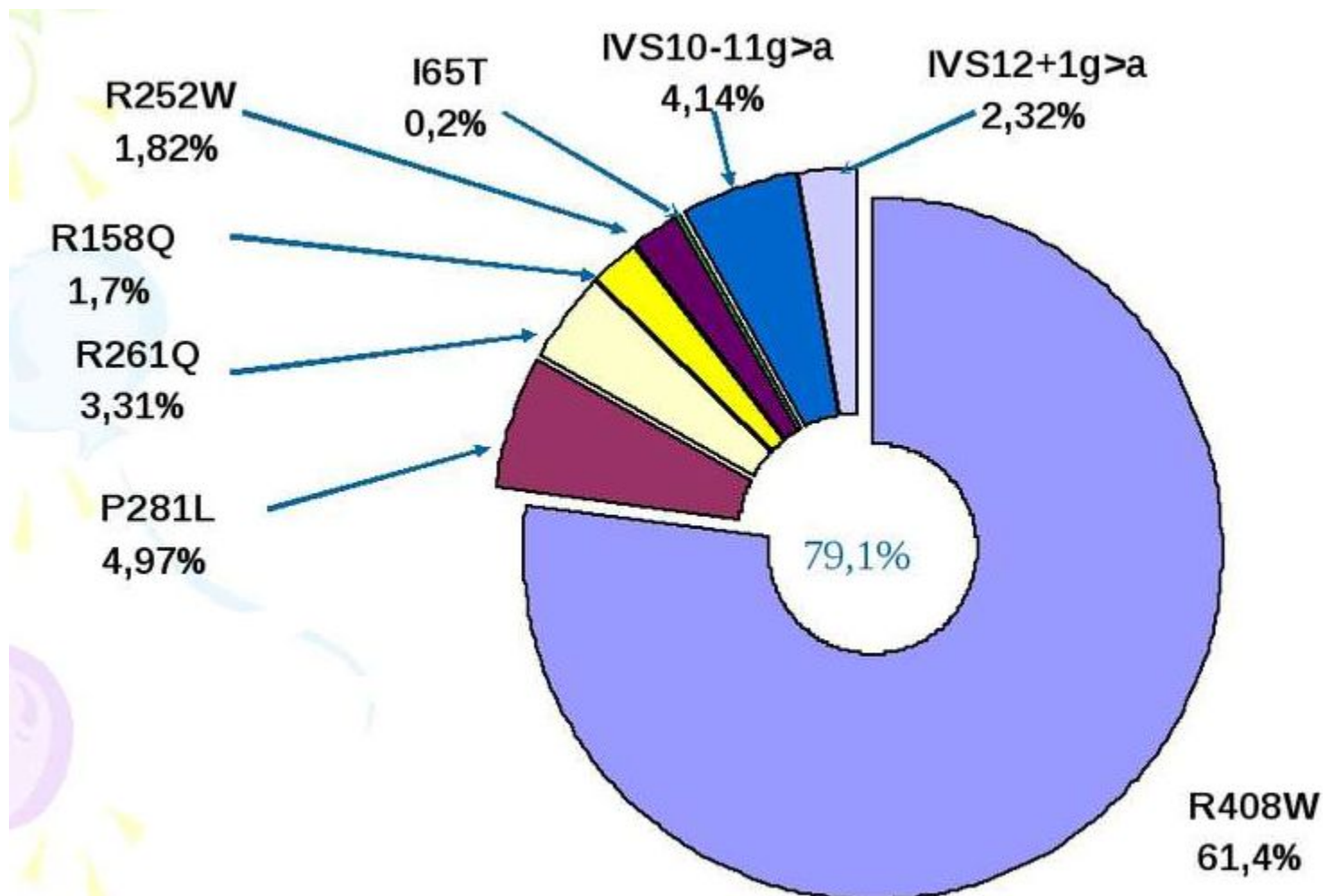


Диетотерапия

Красный список	Оранжевый список	Зеленый список
Все виды мяса	Молочные продукты	Фрукты
Колбасные изделия	Рис и кукуруза	Ягоды
Все виды рыбы	Овощи (картофель, капуста)	Зелень
Морепродукты	Овощные консервы	Овощи
Яйца		Рисовая, кукурузная мука
Сыры		Крахмал и саго
Творог		Сахар и варенье
Орехи		Мед
Хлеб и хлебобулочные изделия		Сливочное и растительное масло, топленый жир
Кондитерские изделия		
Крупы и хлопья		
Продукты из сои		
Поп-корн		
Аспартам		



Частота встречаемости наиболее распространенных мутаций в России



Спасибо за внимание!

