

# Задача 11 «Самостоятельный геном»

Команда Алтайского Государственного  
Медицинского Университета

«Комплекс полноценности»



Автор: Ручейкин Николай



- Митохондриальные болезни (МБ) – клинически гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате дисфункции дыхательной цепи митохондрий. Они могут вызываться мутациями в ядерной или митохондриальной ДНК (мтДНК)

# Диагностика/ тестирование



- У некоторых больных с характерной картиной перечисленных выше синдромов диагноз может быть подтвержден молекулярно-генетическим тестированием ДНК, полученной из крови больного. В других случаях диагноз возможен на основе родословной, концентрации лактата в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в крови, МРТ головного мозга, ЭКГ, биопсии мышц с гистологическим и гистохимическим исследованием, молекулярно-генетических исследований мутации мтДНК.



# Генетическое консультирование



- Митохондриальные болезни могут вызываться дефектами ядерной ДНК или мтДНК. Дефекты ядерных генов могут наследоваться аутосомно-рецессивно или аутосомно-доминантно. Дефекты мтДНК передаются по материнской линии.



Табл. 1. Клинические синдромы митохондриальных болезней

Заболевание	Первичные признаки	Дополнительные признаки
<p><b><u>Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO)</u></b> Хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия</p>	<p>Наружная офтальмоплегия (PEO) Двусторонний птоз</p>	<p>Легкая проксимальная миопатия</p>
<p><b><u>Kearns-Sayre syndrome (KSS)</u></b> Кэрнс-Сэйра синдром (КСС)</p>	<p>PEO наступает до 20л. Пигментная ретинопатия. Белок в СМДЖ &gt;1г/л. Церебеллярная атаксия. Сердечный блок</p>	<p>Двусторонняя глухота. Миопатия. Дисфагия. Диабет сахарный. Гипопаратиреозидизм. Деменция</p>
<p><b><u>Pearson syndrome</u></b> Пирсона синдром</p>	<p>Сидеробластическая анемия детская. Панцитопения. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы</p>	<p>Дефекты почечных канальцев</p>
<p><b><u>Infantile myopathy and lactic acidosis (fatal and non-fatal forms)</u></b> Инфантильная миопатия и лактацидоз (летальная и нелетальная формы)</p>	<p>Гипотония на 1 году жизни. Трудности вскармливания и нарушение дыхания</p>	<p>Фатальная форма может ассоциироваться с кардиомиопатией и/или синдромом Тони-Дебре-Фанкони</p>
<p><b><u>Leigh syndrome (LS)</u></b> Лэя синдром</p>	<p>Подострая рецидивирующая энцефалопатия Мозжечковые и стволовые знаки</p>	<p>Просвечивающие базальные ганглии Неврологическое заболевание или болезнь Лэя у матери</p>



# Наследственные прогрессирующие мышечные дистрофии

- Генетически гетерогенная группа заболеваний, возникающая в результате мутаций в генах, продукты которых экспрессируются в мышечном волокне, локализуются в сарколемме, саркомере, ядерной оболочке и межклеточных пространствах и обеспечивают сложный процесс мышечного сокращения.



## Клинические проявления наследственных ПМД



- Возникают с 1 года до 70 лет и характеризуются прогрессирующей мышечной слабостью, трудностями при ходьбе, прыжках, подъеме по лестнице и из положения на корточках (приемы Говерса), сухожильной гипо- и арефлексией, возникновением переваливающейся походки.
- Уровень КФК повышен. На ЭНМГ - первично-мышечный характер поражения.





## Основная проблема диагностики моногенных заболеваний - генетическая гетерогенность

- Под генетической гетерогенностью наследственных болезней понимают феномен, когда клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах (локусная гетерогенность), или, напротив, когда мутации в одном гене обуславливают разные клинические формы одного заболевания, или разные заболевания (аллельная гетерогенность).
- Кроме того, одно и то же заболевание может иметь различные типы наследования.



## Выявление определенного генетического варианта наследственного заболевания необходимо для:

- Определения особенностей клинических проявлений и течения заболевания
- Установления типа наследования заболевания и расчета риска рождения больного ребенка
- Планирования профилактических мероприятий в отягощенных семьях
- Разработки патогенетической или генотерапии наследственных заболеваний



# Один из способов решения проблемы генетической гетерогенности наследственных заболеваний

Создание алгоритмов диагностики различных групп наследственных заболеваний, в основу которых положены:

- Особенности клинических проявлений
- Частота встречаемости отдельных генетических вариантов
- Наличие мажорных мутаций в генах



- При наличии выраженной генетической гетерогенности заболевания целесообразнее делать секвенирование экзона - клиническое или по неврологической панели, так как поиск мутаций последовательно в отдельных генах более затратен и менее эффективен



- Секвенирование биополимеров (белков и нуклеиновых кислот — ДНК и РНК) — определение их аминокислотной или нуклеотидной последовательности

# Секвенирование экзома



- Используется при выраженной генетической гетерогенности заболевания и значительном размере генов, ответственных за возникновение заболевания





# Ограничения экзомного секвенирования

Нельзя обнаружить:

- мутации, приводящие к изменению числа копий генов,
- экспансию тринуклеотидных повторов,
- мутации в генах митохондриального генома (тестируются отдельно),
- носительство мутаций в X хромосоме в гетерозиготном состоянии у лиц женского пола,
- однородительские дисомии,
- различить мутации в гене и псевдогене (например, при спинальной амиотрофии).



- В связи с тем, что при проведении экзомного секвенирования выявляются не все мутации в генах, кроме того, при некоторых группах заболеваний есть частые генетические варианты, а также мажорные мутации в генах, ответственных за их возникновение, алгоритмы диагностики не потеряли своего значения.

# Выводы



- Секвенирование экзома позволяет существенно повысить эффективность диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний, но имеет ограничения.
- Трактовка полученных результатов должна осуществляться врачом генетиком в тесном контакте с биоинформатиками.
- Клиническая картина + секвенирование экзома дает 100% диагностику митохондриального заболевания





Своевременная диагностика  
митохондриальных болезней

**ВАЖНА!!!**