

Наследственные болезни у человека



Наследственные болезни у человека

- **Историческая справка**
- **Основные понятия**
- **Классификация наследственных
болезней человека**

1. Историческая справка

- Hipocrates (461 – 374 д.н.э.)
 - Указывает на повышенную частоту некоторых болезней и врожденных заболеваний в определенных семьях
- Morertiu (XVIII в.)
 - Составление и анализ родословной семьи страдающей полидактилией
 - Предположение генетической природы данного заболевания

- Adams (“Трактат об особенностях наследования некоторых заболеваний человека”)
 - Предполагает наличие некоторых заболеваний которые передаются по наследству
 - Отмечает, что при семейных заболеваниях родители имеют родственные связи
 - Утверждает, что наследственные заболевания отмечаются не только при рождении, но и в дальнейшем
 - Поддерживает идею о генетической предрасположенности
 - Считает, что одинаково протекающие болезни могут иметь разную природу (генетическую и негенетическую)

- Nase (1820)
 - Выявление особенностей наследования гемофилии (женщины переносят болезнь, а страдают мужчины)
- Garod (1908)
 - Изучение алкаптонурии и предположение генетической природы метаболических болезней
- Lejeune et al. (1959)
 - Выявление хромосомной природы синдрома Down
- ... Становление клинической генетики

Предварительные заключения:

- 50% спонтанных абортов в первом квартале беременности являются следствием хромосомных аномалий;
- 2-3% новорожденных имеют серьезные врожденные аномалии;
- 0,6% новорожденных имеют хромосомное нарушение;

- 50% детей с умственной отсталостью и страдающих глухотой являются следствием генетических нарушений;
- 30% госпитализированных детей страдают генетической болезнью;
- 40-50% ранних смертей имеют генетическую природу;

- 5% популяции в возрасте < 25 лет страдают генетическим заболеванием;
- 10% взрослого населения страдают генетическим заболеванием, или заболеванием с генетической предрасположенностью.
- Частота генетических заболеваний отличается по географическим зонам
 - Примеры: полидактилия – 6,2% в Африке и 0,5% в Европе; врожденное заболевание чаще в Европе

2. Основные положения

- Наследственные болезни
 - Болезни передаются от родителей детям, за исключением летальных случаев или стерильности
- Генетические болезни
 - Болезни в результате нарушений наследственного материала
 - Могут передаваться или не передаваться потомству
- Семейные болезни
 - Болезни характерные для одной семьи
 - Могут передаваться или не передаваться потомству
 - Могут определяться действием общих факторов:
 - Приспособления к вредным условиям
 - Особенности питания
 - Профессиональные особенности
 - Вредные условия проживания и др.

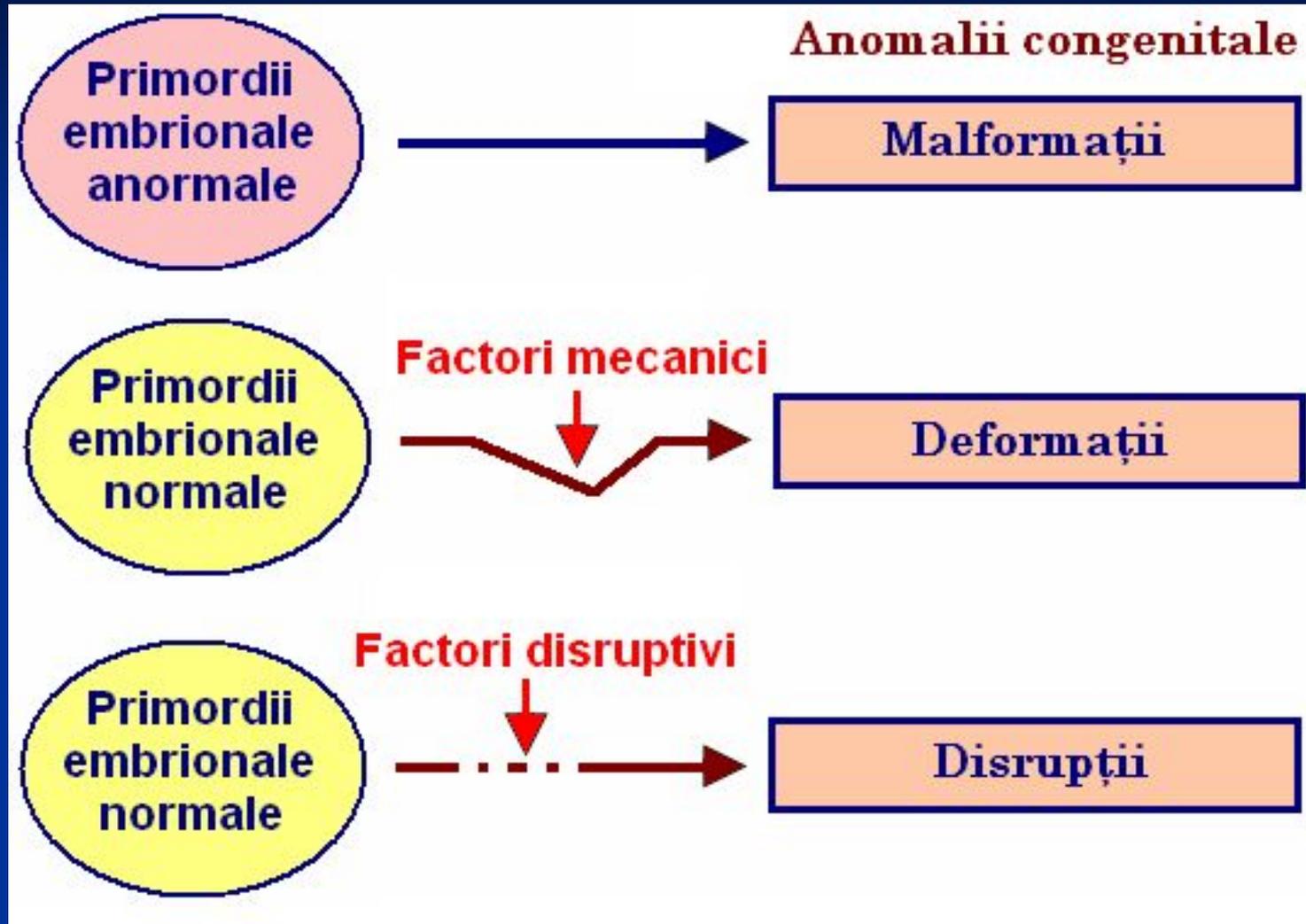
■ Врожденные болезни

- Болезни, которые проявляются при рождении
- Могут передаваться или не передаваться потомству
- Условия возникновения:
 - Хромосомные нарушения
 - Инфекционные заболевания в период беременности
 - Некоторые гормональные факторы
 - Возраст матери
 - Физические и / или химические факторы
 - Пищевые факторы и др..

■ Врожденные болезни



■ Врожденные болезни



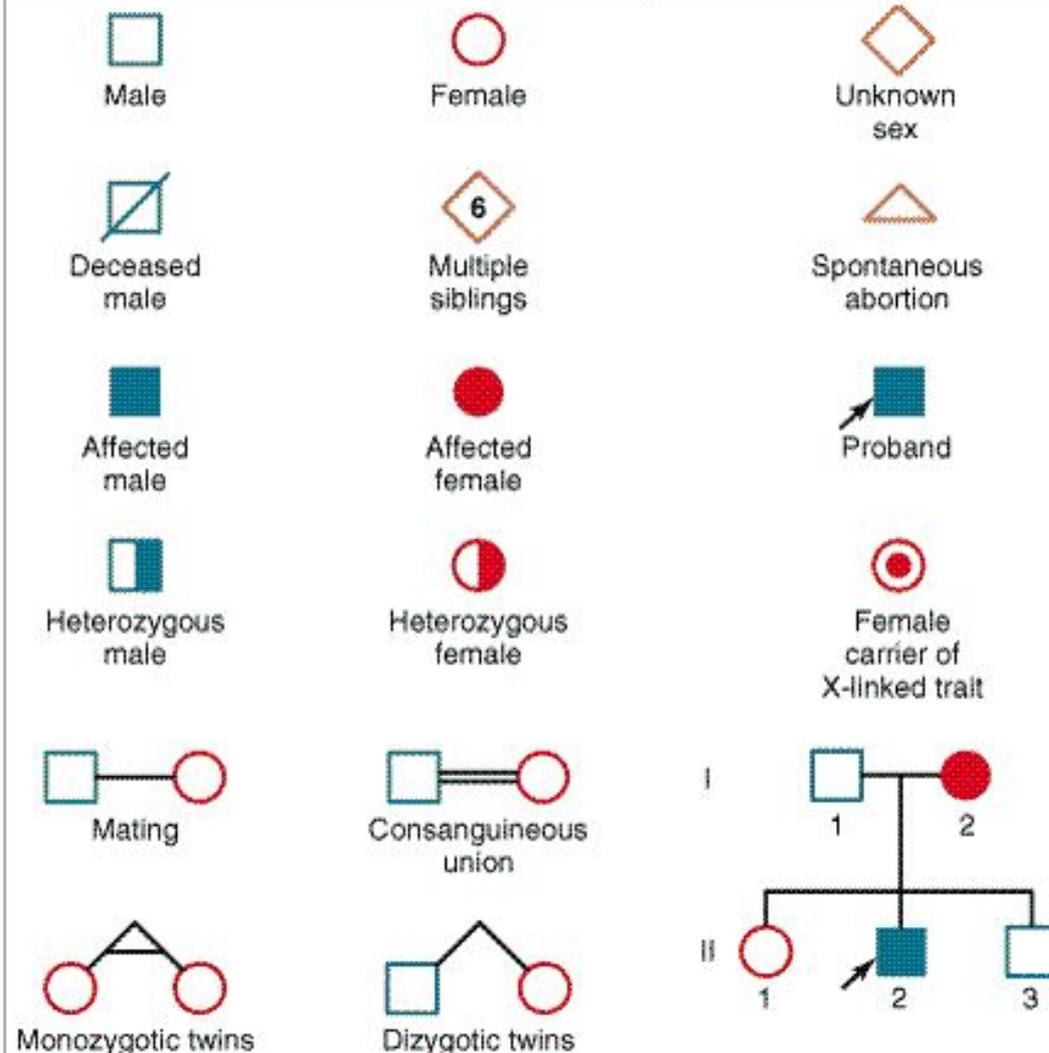
Проявление негенетический врожденных болезней

- Результат амниотических перетяжек:
 - Перетяжка запястья левой руки
 - Отсутствие пальца на ноге
 - «Заячья губа»



Символы генеалогического древа

Figure 56-1



Standard pedigree symbols.

3. Классификация наследственных болезней

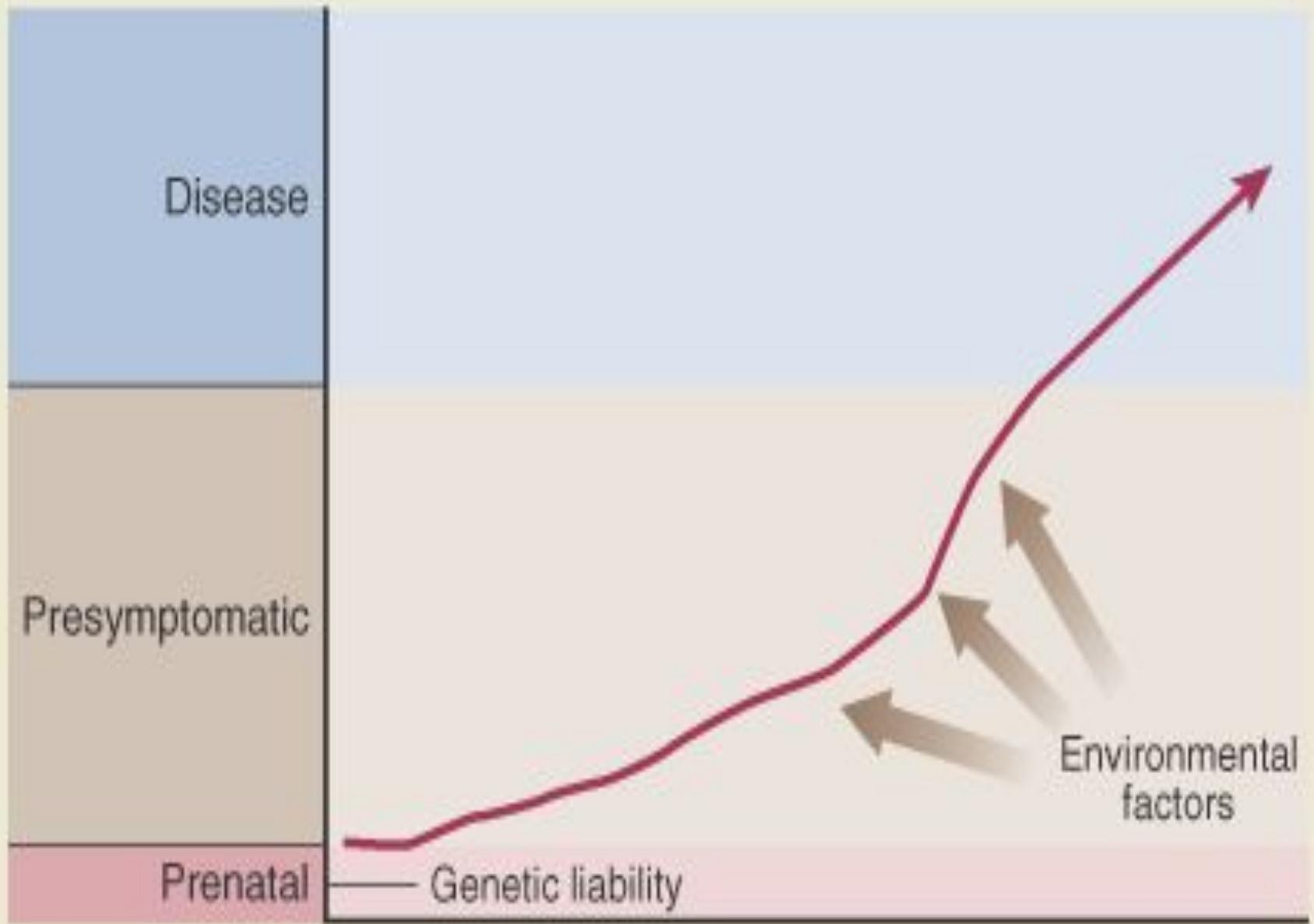
- *Определяются нарушениями в молекуле ДНК и зависят от:*
 - Природы
 - Генеративные клетки – передаются потомству
 - Соматические клетки – рак или некоторые врожденные болезни
 - Природы мутаций
 - Хромосомные мутации – изменения в структуре хромосом: транслокации, делеции
 - Геномные мутации – изменения числа хромосом: моносомии, трисомии
 - Генные мутации – изменения на уровне гена

Генные мутации

- Являются следствием замещения азотистого основания в молекуле ДНК
- В кодирующей зоне гена
 - Missense – приводит к замене одной аминокислоты на другую в молекуле белка
 - Консервативная мутация – не изменяется функция белка
 - Неконсервативная мутация – изменяется функция белка
 - Nonsense
 - Мутация “stop codon” – образуются дефектные белки
- В некодирующей зоне гена
 - В области промотора или enhancer-а
 - Посттрансляционные процессы – нарушения splicing-а

Генетические болезни

- Болезни мутантных генов с выраженным эффектом
 - Способствуют образованию “генетического груза”
 - Нарушения метаболизма
 - Менделевское наследование
- Многофакторные болезни
 - Общие болезни
 - Влияние факторов среды
 - Изучение на однояйцовых близнецах
- Болезни с хромосомными нарушениями



Expresia bolilor ereditare

Генетические нарушения

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (7/19/2005)
 - 15.127 аутосомные
 - 901 Х-сцепленные
 - 56 Y-сцепленные
 - 62 митохондриальные

Классификация наследственных болезней

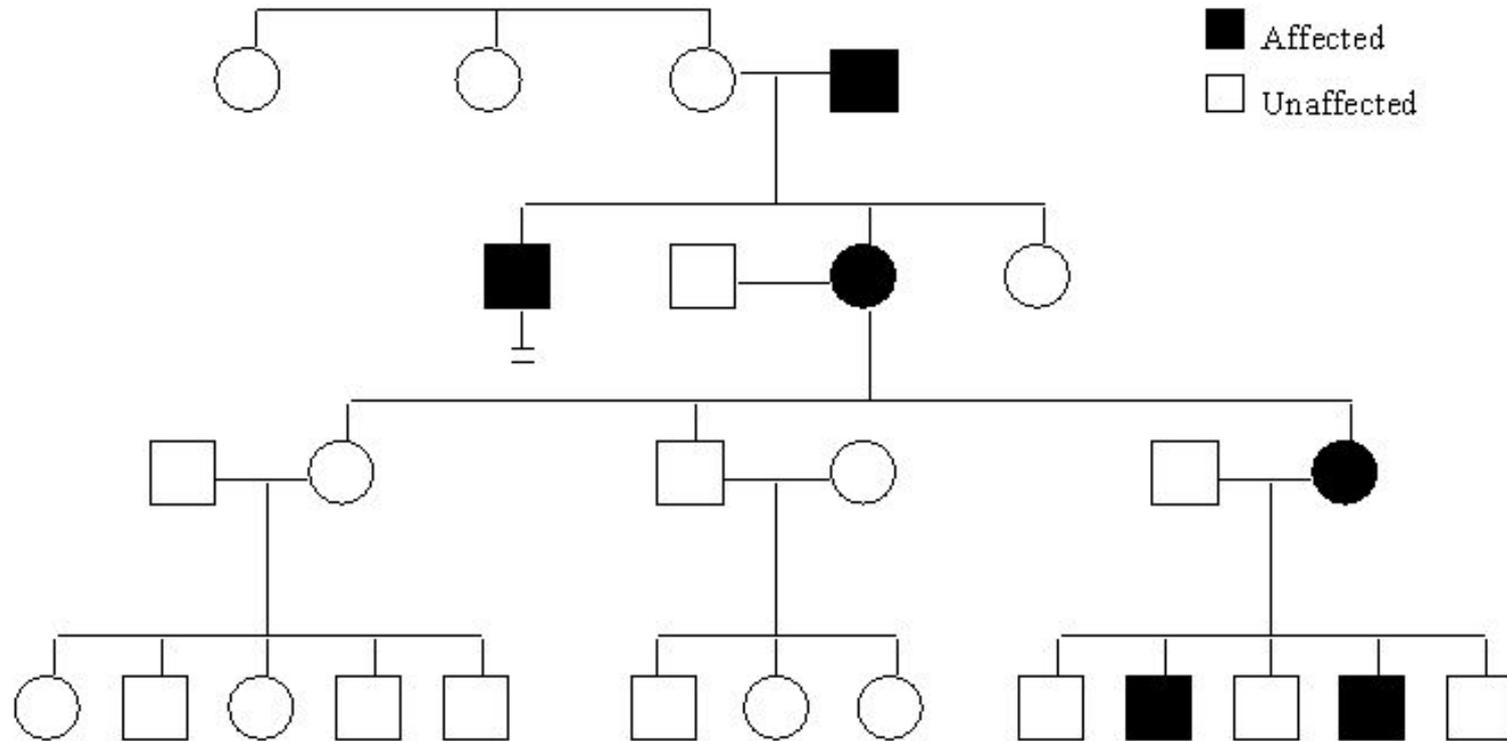
■ *По генетическому механизму*

1. Аутосомные доминантные генные болезни

- характерны для обоих полов
- проявляются в каждом поколении
- Брахидактилия
- Полидактилия
- Миопия
- Хорея Huntington

Autosomal Dominant

■ Affected
□ Unaffected

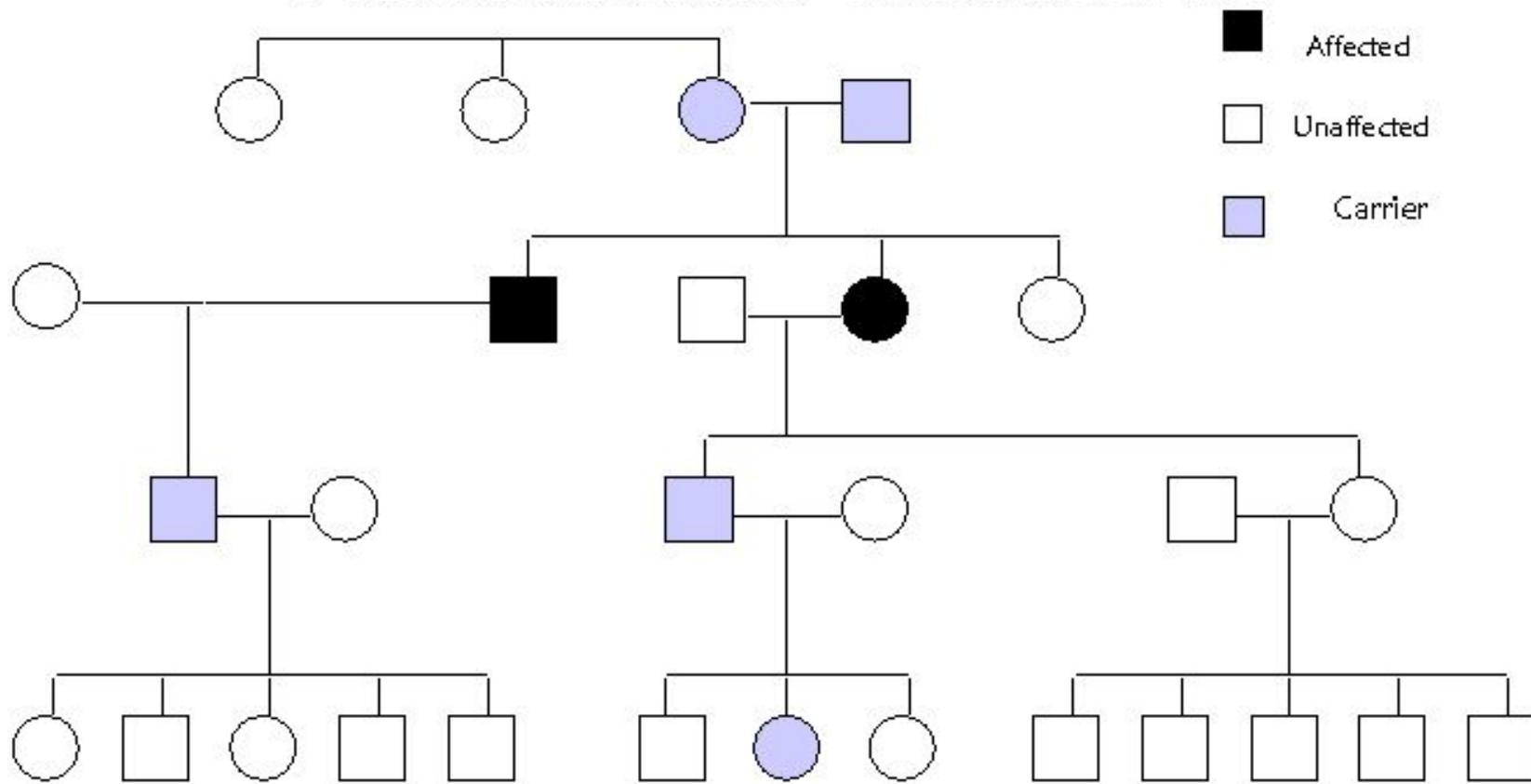


Классификация наследственных болезней (продолжение)

2. Аутосомные рецессивные генные болезни

- родители могут быть нормальными
- частота выше при родственниках браках
- нарушения метаболизма
 - Серповидноклеточная анемия
 - Галактоземия
 - Аальбинизм
 - Фенилкетонурия
 - Микроцефалия
 - Гидроцефалия

Autosomal Recessive

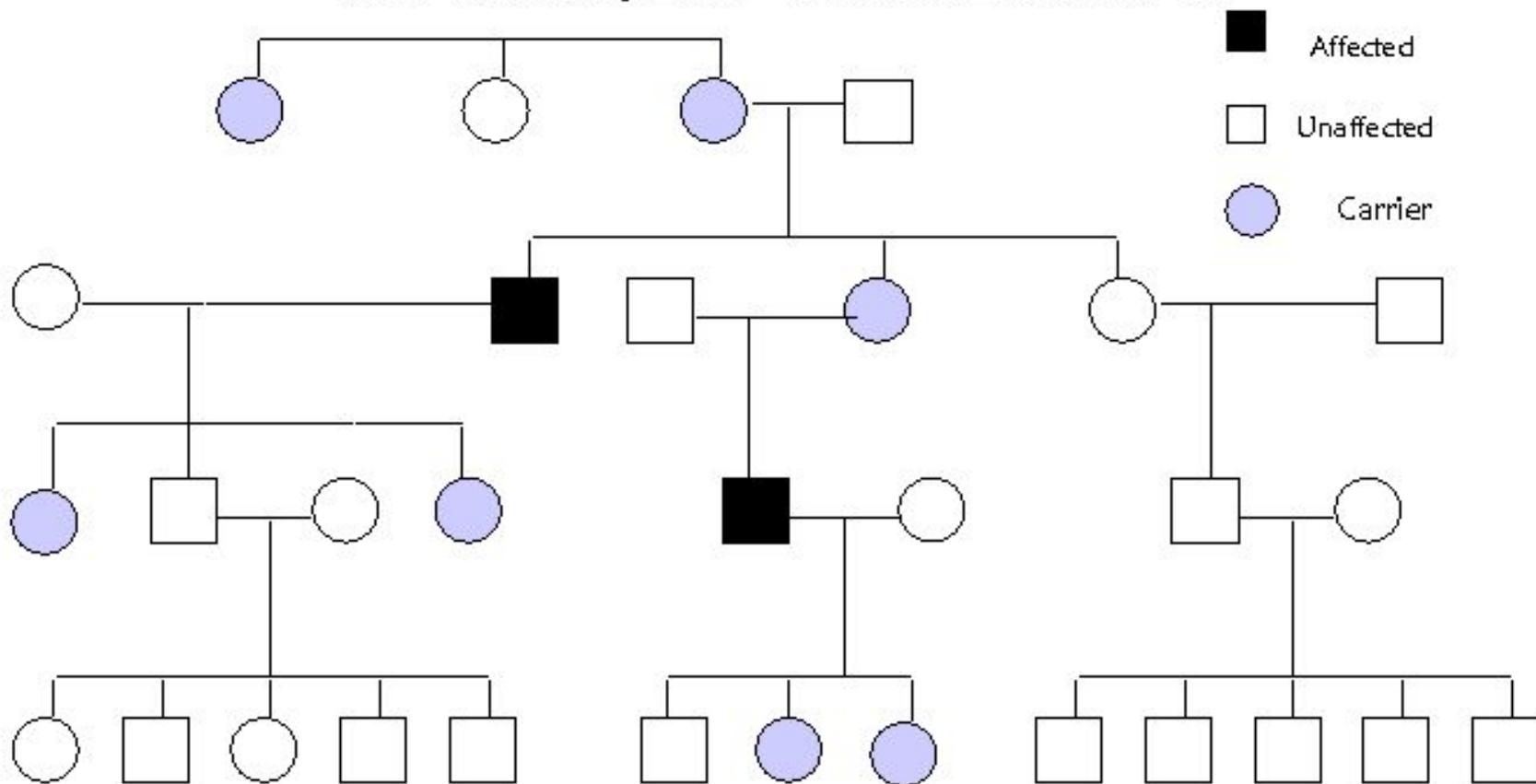


Классификация наследственных болезней (продолжение)

3. X- сцепленные генные мутации

- отсутствие наследования “отец – сын”
- наследование “criss – cross”
- возможность проявления в гемизиготе
 - Гемофилия
 - Дальтонизм
 - Мышечная дистрофия
 - Сахарный диабет

X-linked Recessive



Классификация наследственных болезней (продолжение)

4. Y- сцепленные генные мутации

- наследование “отец - сын”

- Гипертрихоз

Классификация наследственных болезней (продолжение)

5. Аутосомные численные хромосомные болезни

- Синдром Down (21)
- Синдром Edward (18)
- Синдром Patau (13)

Классификация наследственных болезней (продолжение)

6. Гетеросомные численные хромосомные болезни

- Синдром Turner (44 + XO)
- Синдром Klinefelter (44 + XXY)
- Трисомия X (44 + XXX)

Классификация наследственных болезней (продолжение)

- 7. Структурные хромосомные болезни
 - “кошачий визг” (делеция короткого плеча 5-ой хромосомы)

Классификация наследственных болезней

(продолжение)

■ *По проявлению*

1. Морфологические

- Полидактилия
- Брахидактилия
- Синдактилия
- Микроцефалия
- Анцефалия

Классификация наследственных болезней

(продолжение)

■ *По проявлению*

2. Физиологические

- Гемофилия
- Гипертония
- Гипотония
- Нарушения ЦНС

Классификация наследственных болезней

(продолжение)

■ *По проявлению*

3. Биохимические

- Болезни углеводного метаболизма
- Болезни липидного метаболизма
- Болезни белкового метаболизма (аминокислот)
- Болезни минерального метаболизма

Классификация наследственных болезней (продолжение)

■ *По времени проявления в фенотипе*

1. Летальные болезни в пренатальном этапе

- Хромосомные аномалии
- Анцефалия

2. Болезни при рождении

- Врожденные болезни
- Некоторые формы глухоты и слепоты

3. Болезни проявляемые после рождения

- Фенилкетонурия
- Галактоземия
- Анемии

Классификация наследственных болезней (продолжение)

■ *По времени проявления в фенотипе*

4. Болезни первого года жизни

- Вболезнь Tay Sachs
- Мышечная дистрофия

5. Болезни на разных этапах жизни

- Сахарный диабет (0 -80 ani)
- Схорея Huntington (15 – 65 ani)
- Лицевая мышечная дистрофия (2 – 45 ani)

Классификация наследственных болезней (продолжение)

■ *По пораженной системе*

1. Болезни двигательной / мышечной систем

- Мышечные дистрофии
- Синдром Marfan

2. Болезни пищеварительной системы

- Болезнь Wilson
- Гипербилирубинемии

Классификация наследственных болезней (продолжение)

■ *По пораженной системы*

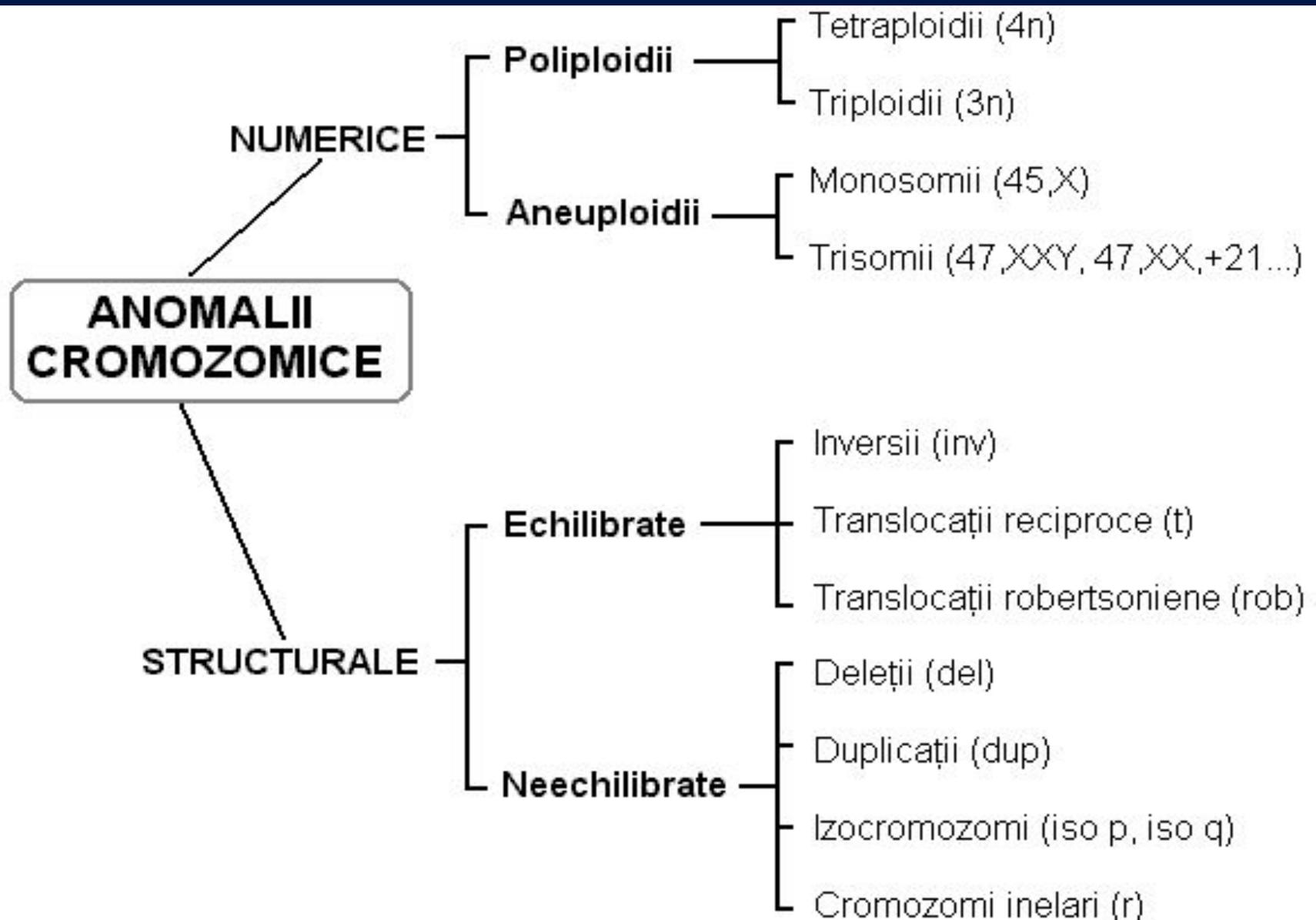
3. Болезни органов зрения

- Миопия
- Катаракта
- Глаукома
- Ретинобластома

4. Болезни сердечнососудистой системы

- Повышенное давление
- Атеросклероз
- Коронарная болезнь

Разнообразие хромосомных нарушений

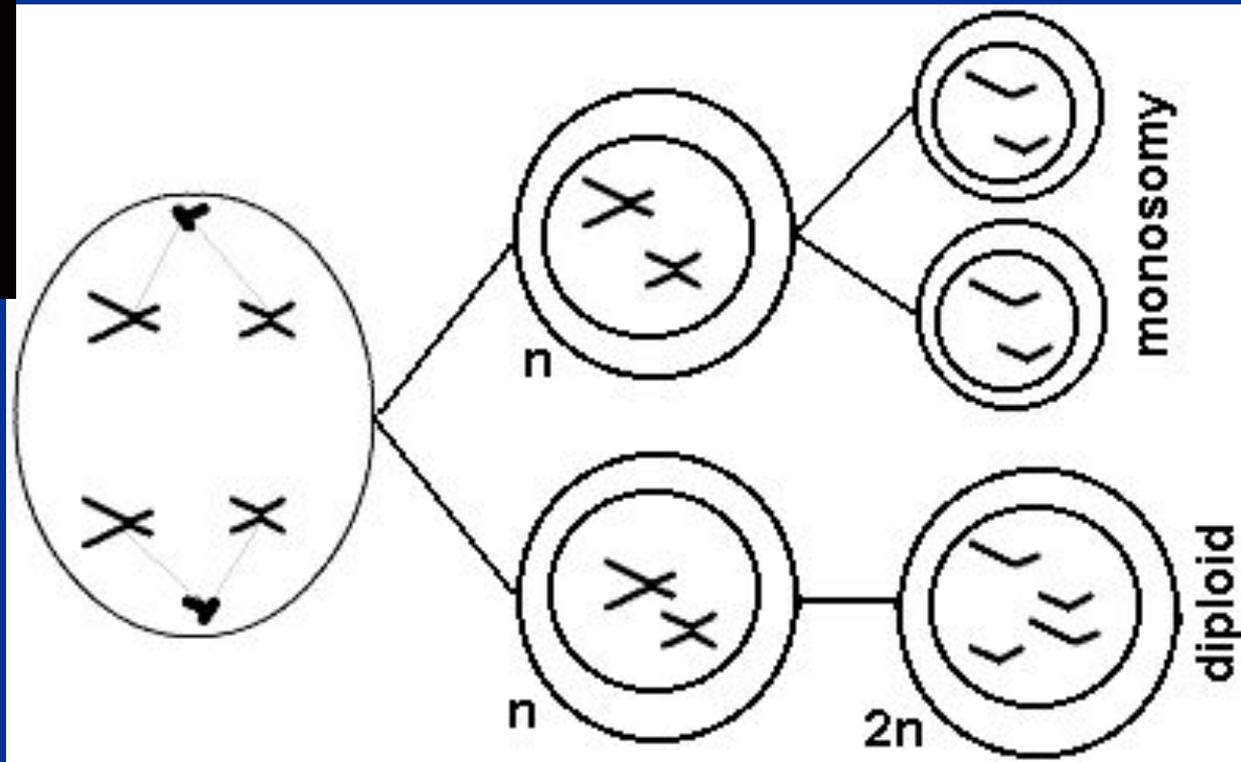
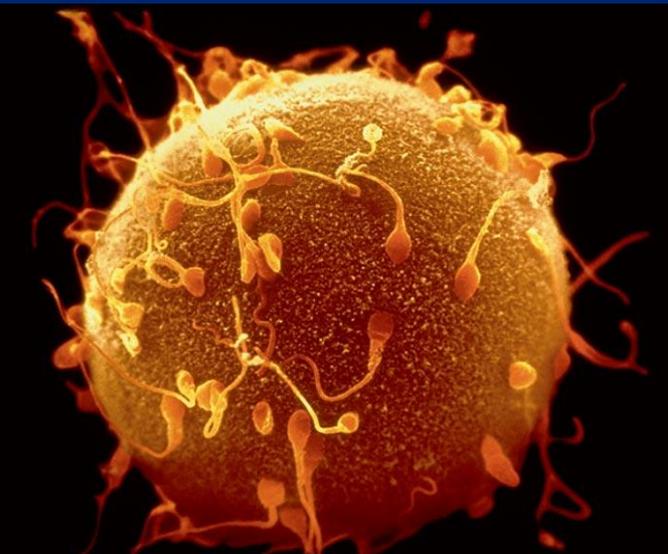


Механизмы образования полиплоидов

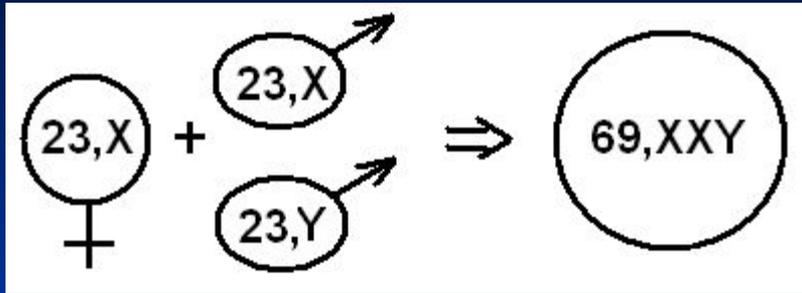
- 1. ОШИБКИ МЕЙОЗА – нераделение ооцитов / сперматоцитов II-го порядка
- 2. ОШИБКИ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ
 - Дигения
 - Диспермия
 - Диандрия
 - Эндоредупликация



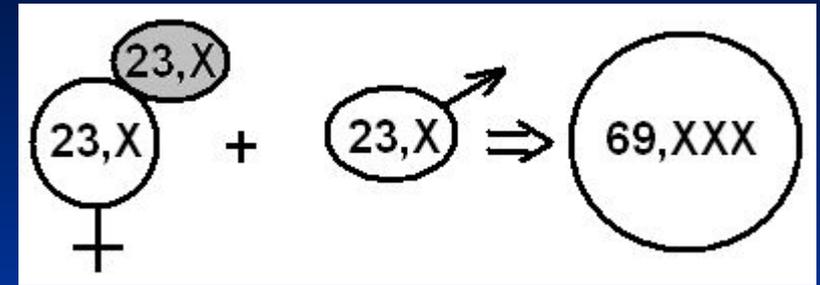
1. ОШТЪКИ МЕЙОЗА– неразделение ооцитов / сперматоцитов II-го порядка



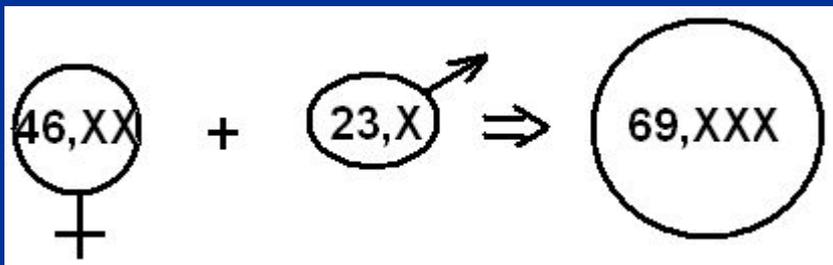
2. Ошибки при оплодотворении



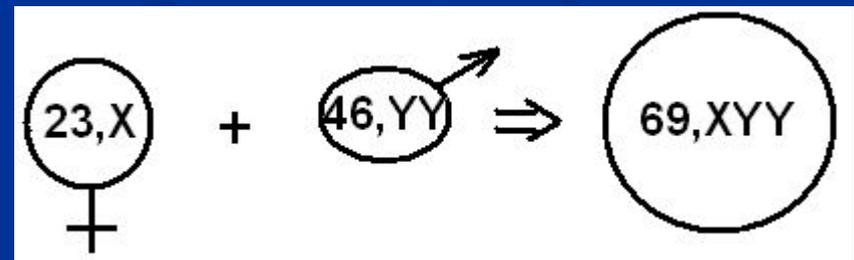
Диспермия



Неразделение
полярного тельца



Дигения



Диандрия

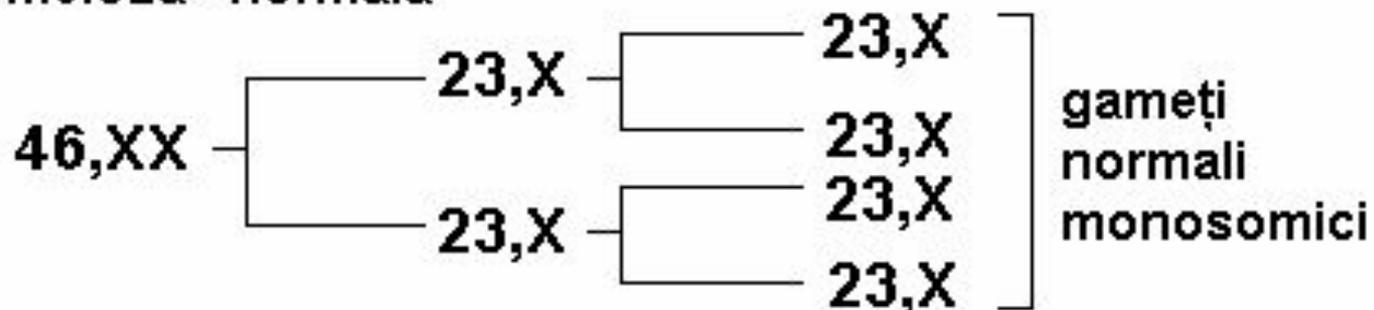
Механизмы получения анеуплоидов

НАРУШЕНИЕ в процессе:

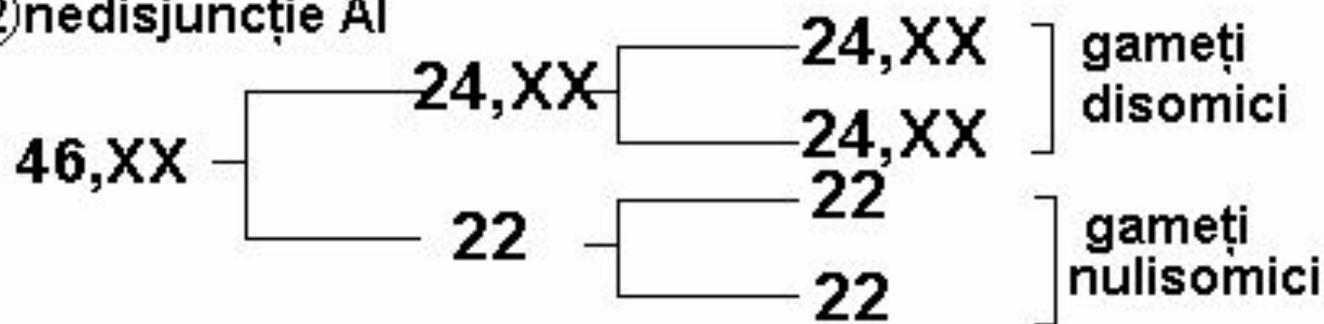
- **ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОДНОГО ИЗ РОДИТЕЛЕЙ**
 - Неразделение хромосом в АІ
 - Анафазная задержка в АІ
 - Неразделение хроматид в АІІ
 - Анафазная задержка в АІІ

- **ПЕРВЫХ ДЕЛЕНИЙ ЗИГОТЫ**
 - Неразделение хроматид
 - Анафазная задержка

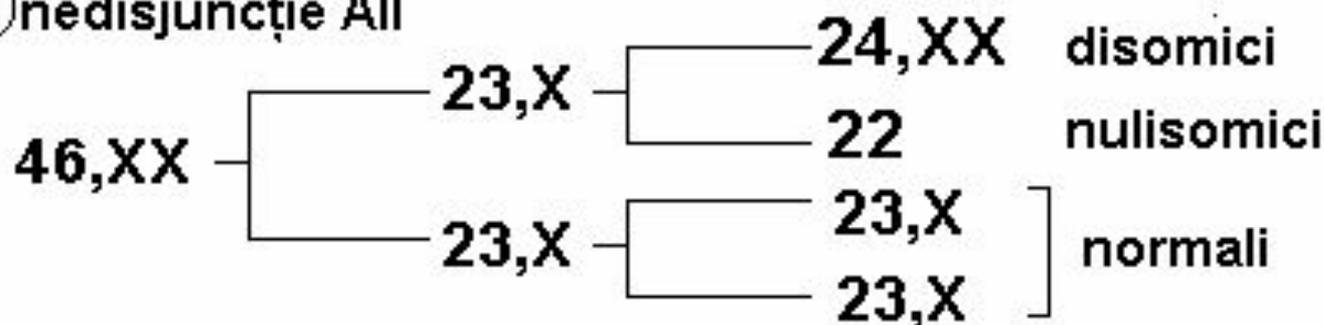
① meioza normală



② nedisjunție AI



③ nedisjunție All



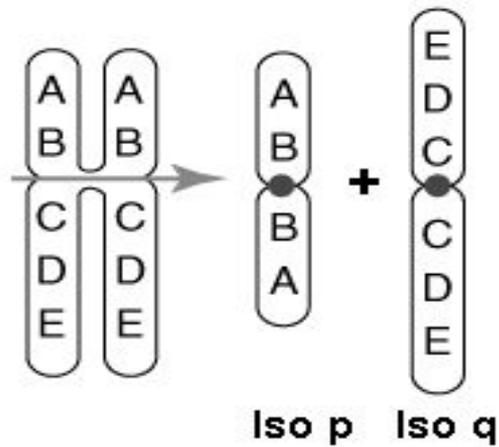
НЕРАЗДЕЛЕНИЕ В МЕЙОЗЕ

- По материнской линии \Rightarrow 92% трисомии 21
- По отцовской линии \Rightarrow 100% 47,XYY; 70% 45,X или 47,XXY
- Причины:
 - Внешние факторы не имеют существенного влияния
 - Возраст матери (продолжительный синапс гомологичных хромосом) – ?! (75% детей больных с Down рождаются у молодых матерей)

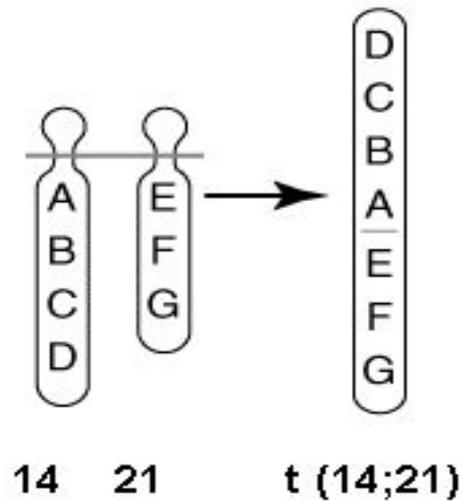
Механизмы возникновения хромосомных нарушений

- Потеря участка хр \Rightarrow делеция, кольцевая хр;
- Инверсия участка хр \Rightarrow инверсия;
- Перенос на другую хр – реципрокная и нереципрокная транслокация;
- Разрыв двух акроцентрических хр в области центромеры и их слияние – rob;
- Поперечное слияние хр – изохромосомы - ip или iq.

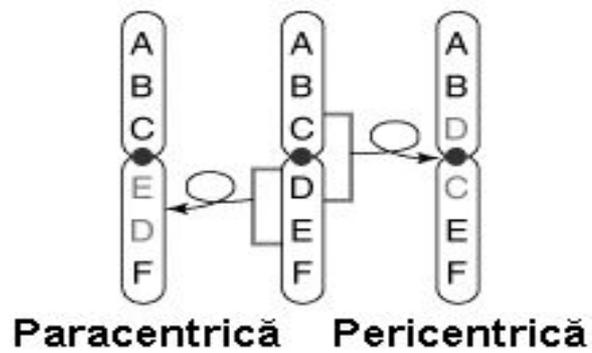
Izocromosomi



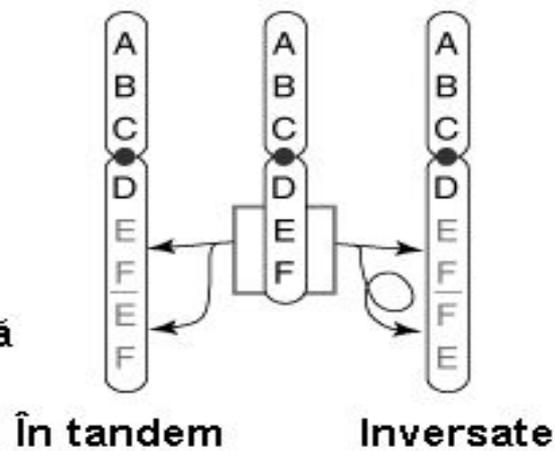
Translocații robertsoniene



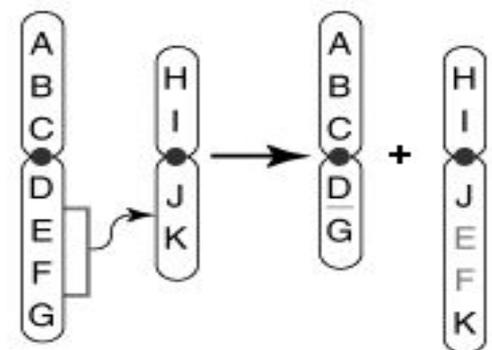
Inversii



Duplicații



Inserte / Deleție



Хромосомные болезни

- Аутосомные:
 - Трисомия 21 (с. Down)
 - Трисомия 13 (с. Patau)
 - Трисомия 18 (с. Edwards)
 - Трисомия 8 (с. Warkany)
- Гетерохромосомные (гоносомные):
 - Моносомия X (с. Turner)
 - Трисомия X
 - С. Klinefelter

Синдром DOWN или трисомия 21

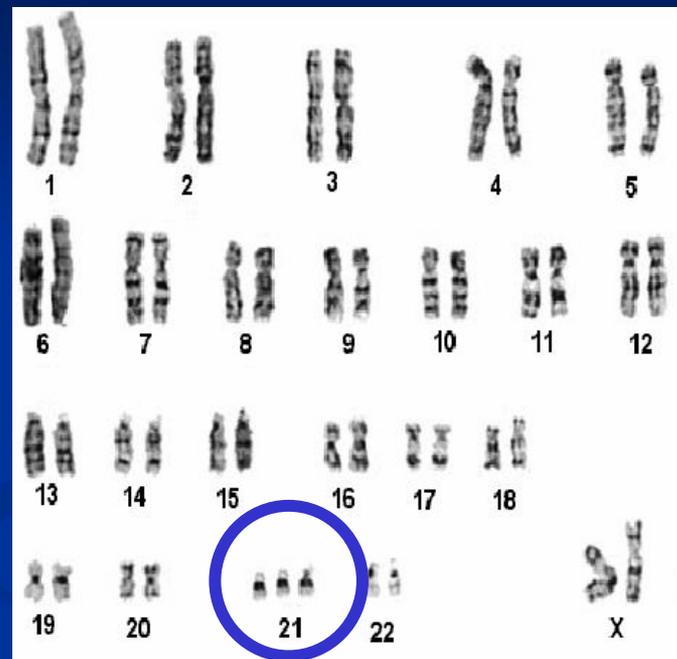
- John Down – 1866;
Jerome Lejeune – 1959
→ трисомия 21.

- Частота → 1:700 нр;

- Возможные кариотипы:

47,XX,+21; 47,XY,+21; 46,XX / 47,XX,+21;
46,XY / 47,XY,+21; 46,XX,rob(21;21)

46,XY,rob(21;14); 46,XY, i (21q)



Клинические симптомы

- Мышечная гипотония, нарушения нервной деятельности.
- Черепно-лицевая дистрофия.
- Короткие и широкие руки, клинодактилия V-го пальца;
- Неуравновешенность, нарушения внутренних органов (сердца, кишечника).
- Задержка в психо-моторном развитии (IQ – варьирует от 20 до 85).



Синдром Patau

47,XX (XY), +13

Microoftalmie
Urechi deformate, surditate
Pliu palmar transvers unic
Triradius axial distal
Defectul septului inimii
Inima – în partea dreaptă
Rinichi polichistic
Dublarea ureterelor
Arc S-form pe talpă în regiunea halucelui
Segmentare exagerată a nucleilor PMN



Microcefalie, arinencefalie
Defecte ale craniului
Hipotelorism
Despicătura buzei și palatului
Polidactilie
Anomalii ale unghiilor
Hidronefroza
Hernie ombilicală
Uter divizat
Criptorhism
Retard fizic și mintal

Синдром Edwards

47,XX (XY), +18

Dolicocefalie

Gât sucit

**Arcuri pe 3 sau mai multe
degete**

Pliu palmar transvers unic

Stern scurt

Lipsa unei artere ombilicale

Rinichi în formă de potcoavă

Hipertonie musculară

**Flexie dorsală a degetului
mare**



Fontanele mari

Hipertelorism

Urechi deformate

Micro- și retrogatie

Anomalii de flexie a degetelor

**Defectul septului
interventricular**

Diverticuli intestinali

**Anomalii multiple ale
organelor genitale**

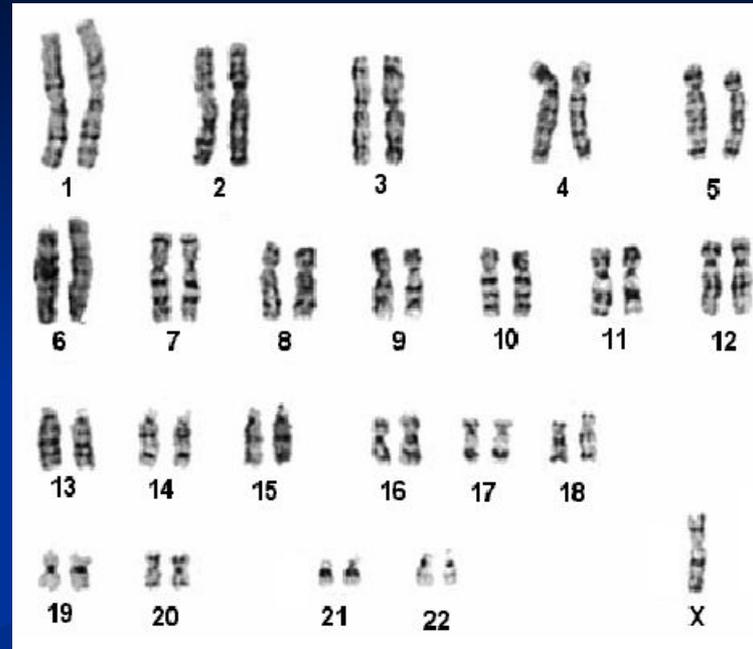
Retard fizic și mintal

Синдромы с аномалиями половых хромосом

- Аномалии половых хромосом встречаются с частотой:
 - 1 на 400 нр. у мужчин (47,XXY; 47,XYY)
 - 1 на 650 нр. у женщин (45,X; 47,XXX)
- Менее серьезные нарушения связаны с:
 - задержкой полового созревания,
 - гонадными нарушениями,
 - стерильностью.

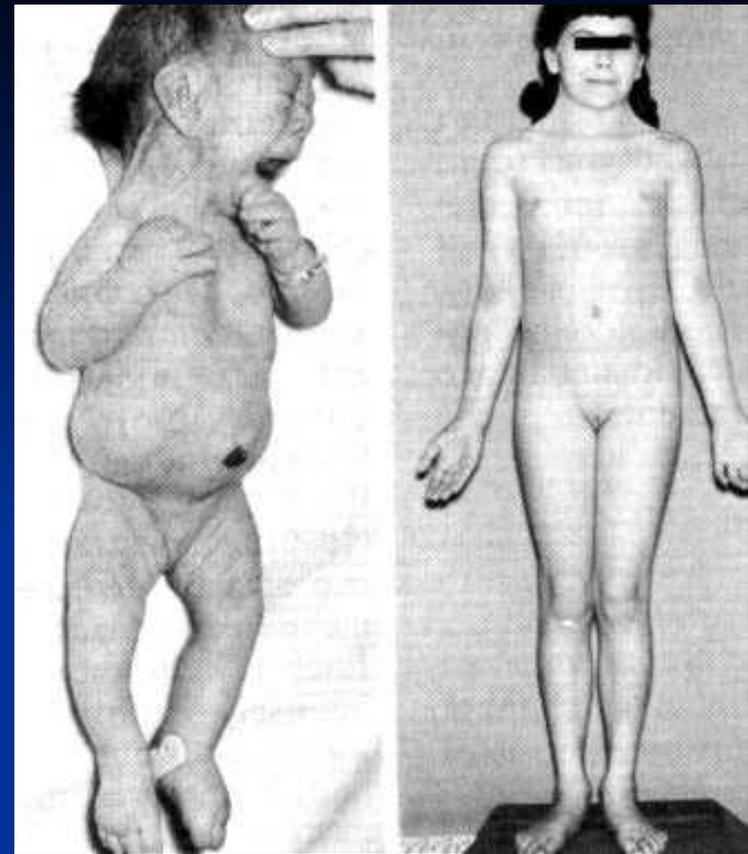
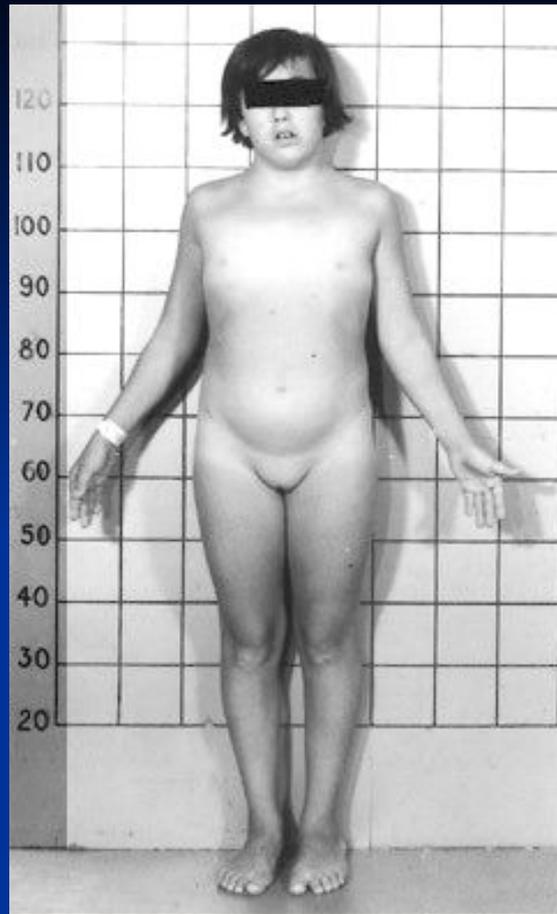
Синдром Turner: 45,X

- Единственная жизнеспособная моносомия
- Частота – 1/2500 – 1/5000 новорожденных девочек
- Большинство - выкидыши
- Не связаны с возрастом матери
- 80% - ошибки в МІ у отца
- Особи с X от отца имеют более высокий IQ чем особи с X от матери
- Анэуплоидия, которая характеризуется отсутствием или разрушением одной X хромосомы



Клинические симптомы:

- Малый вес и размеры
- Наличие лимфатических эдем которые исчезают после первого или второго года
- Сплющенная грудь
- Сердечнососудистые заболевания
- Задержка в половом созревании
- Недоразвитие внешних и внутренних половых органов
- Нарушения сердца
- Заболевания почек и скелета



1.



2.



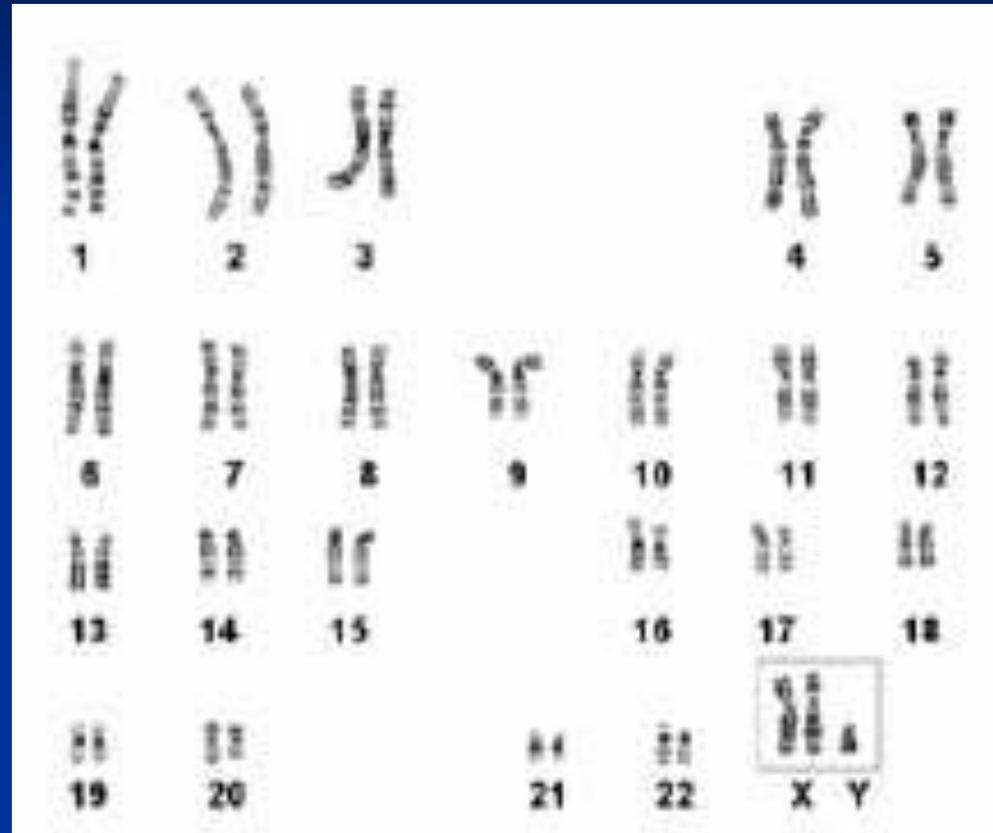
3.

B. Monosomy X (Turner syndrome; 45, XO)

Синдром Klinefelter

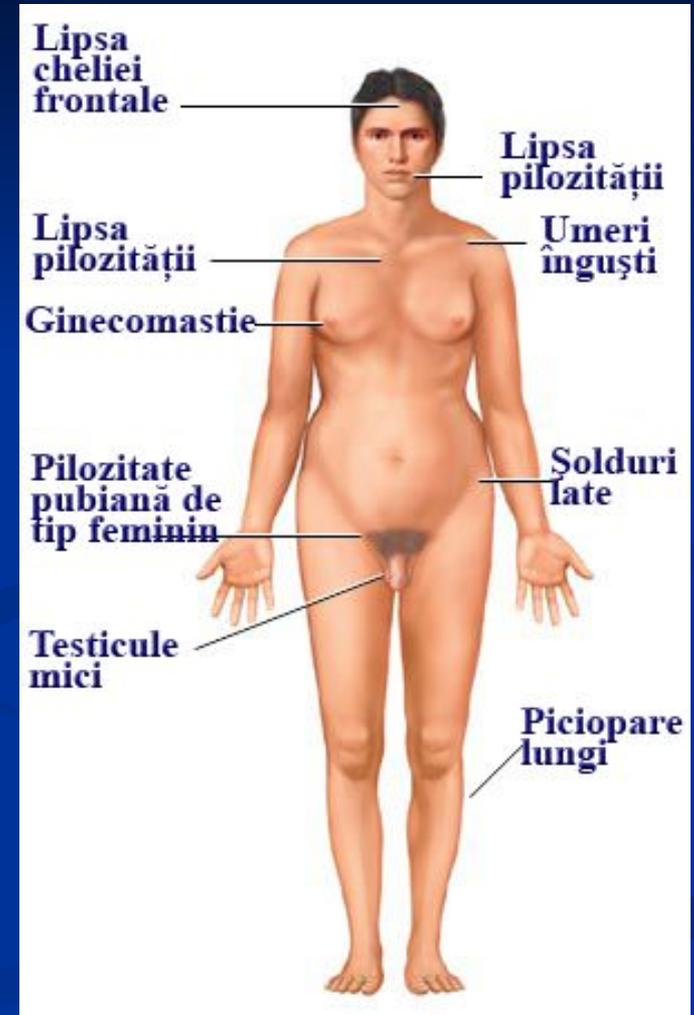
47,XXY

- Частота – 1/1000 новорожденных мальчиков
- Природа избыточной X хр. – 50% от матери, 50% -от отца
- 72% определяется неразделением хромосом в МІ

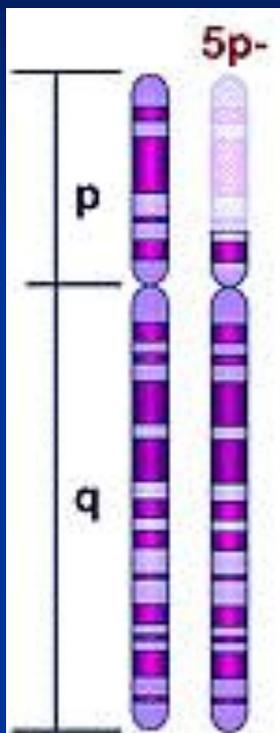


Клинические СИМПТОМЫ

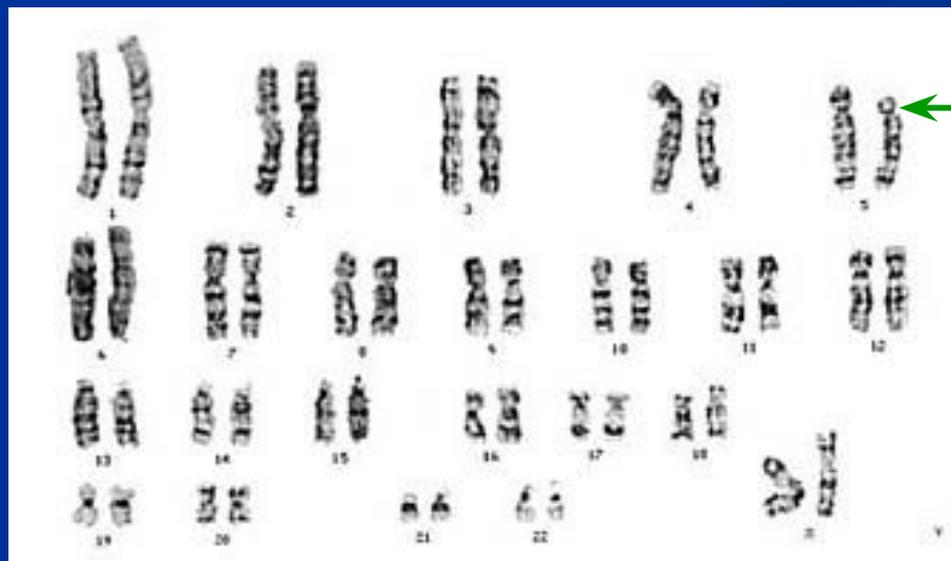
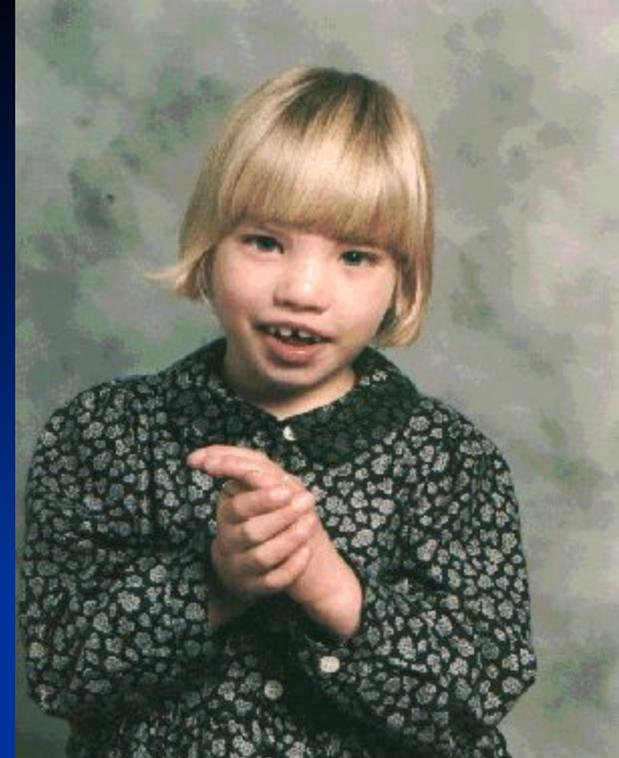
- Нарушения в работе гонах (гипогонадизм)
- Большинство особей являются стерильными
- Терапия тестостероном обеспечивает сохранение вторичных половых признаков
- IQ нормальный или снижен



Синдром “Cri du chat”



46,XX,5p- или
46,XY,5p-



Клинические СИМПТОМЫ

У новорожденных:

- Монотонный плач, похожий на кошачий визг
- Микроцефалия
- Круглое лицо
- Низко расположенные уши

Морфологические нарушения:

- Нарушения сердца
- Нарушения почек
- Нарушения скелета
- Сколиоз
- Мышечные нарушения
- Трудности при глотании



Синдром
Prader-Willi, 15q-

Синдром Angelman
46,XX, 15q-

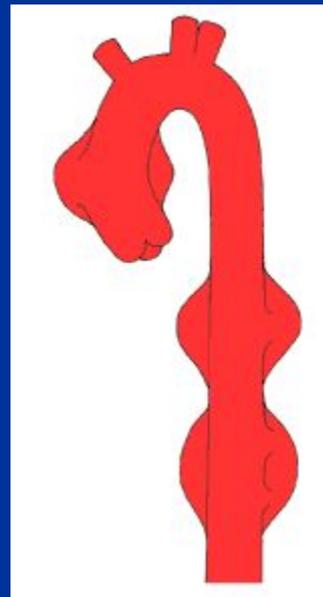
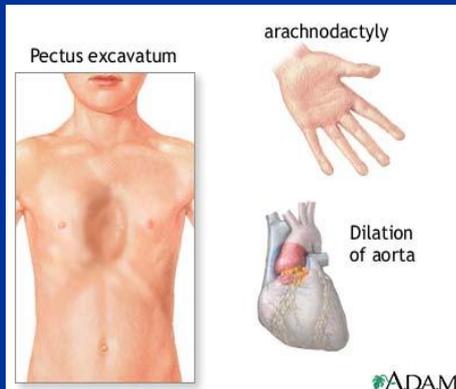
Аутосомные доминантные болезни

- Высокая частота проявления в семье
- Равновероятное проявление у обоих полов
- Наличие больных в каждом поколении
- Два здоровых родителя всегда имеют здоровых детей
- Два больных родителя могут иметь здоровых детей
- Примеры: акондроплазия, полидактилия, брахидактилия, с. Marfan, нейрофиброматоз и др.

Синдром Marfan



Арахнодактилия



Аортный
аневризм

Синдром Marfan

- *Проявляется на уровне скелета, органов зрения, сердечнососудистой системы*
- Частота проявления – 1 на 5000
- 70% - 85% имеют семейную доминантную аутосомную наследственность
- Может появиться и спонтанно, вследствие мутаций

Marfan Pheotype

Pectus excavatum

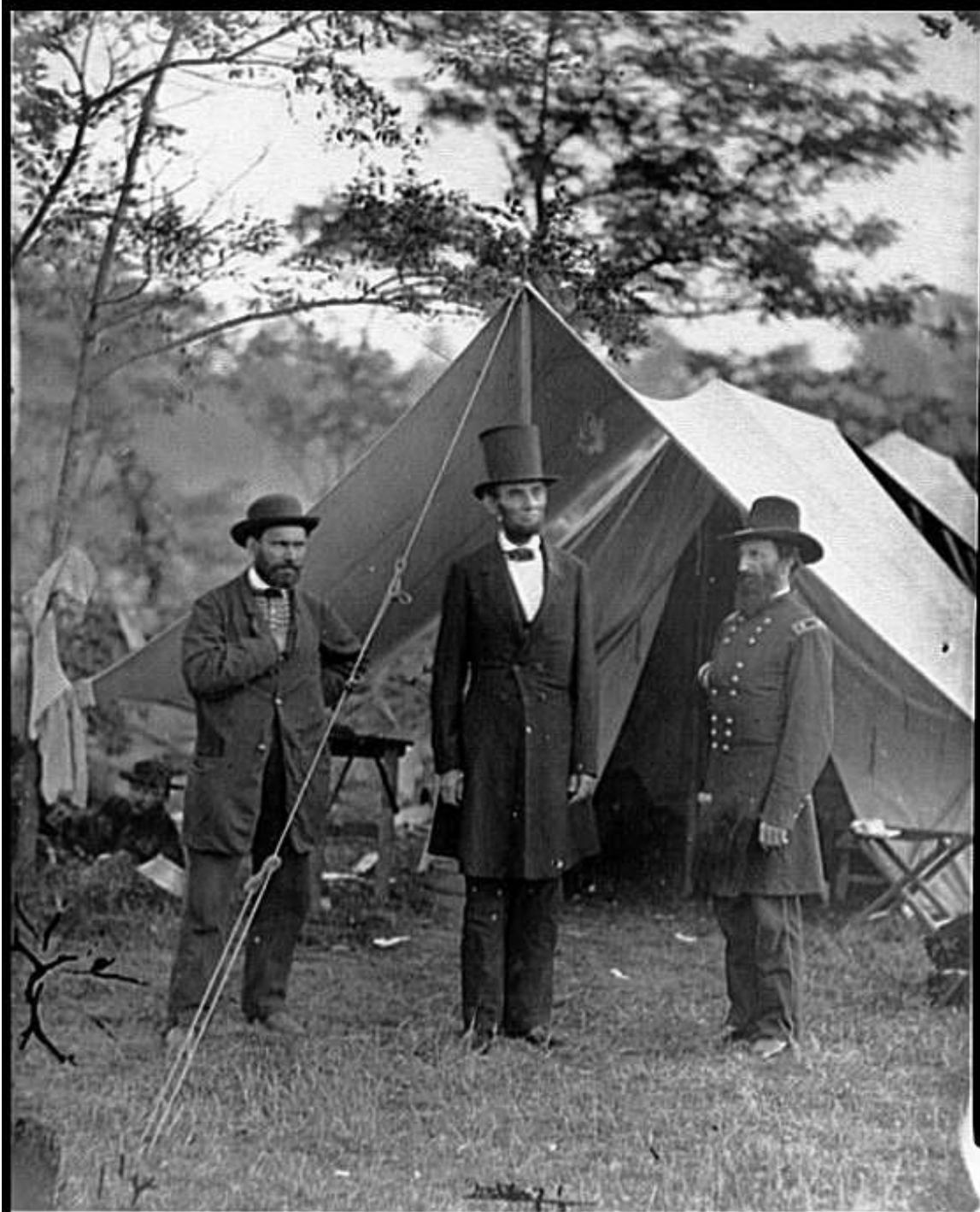


arachnodactyly



Dilation
of aorta





Синдактилия и полидактилия



Developmental malformation syndrome
Polydactyly - extra digits
Syndactyly - webbed digits



Акондроплазия



Неурофиброматоз



Рецессивные аутосомные болезни

- Низкая частота встречаемости в семьях
- Рост частоты встречаемости при имбридинге
- Равновероятное частота встречаемости у полов
- Возможность появления больных у здоровых родителей
- У больных родителей всегда рождаются больные дети
- Здоровые родители могут иметь здоровых детей
- Примеры: болезнь Gaucher, фенилкетонурия, анемия HbS, альбинизм и др.

Болезнь Gaucher

Tip 1



Tip 2



Tip 3



Альбинизм

Autosomal Recessive Inheritance When Both Parents are Carriers

		Sperm from carrier father	
		Normal gene +	Altered gene -
Ovum from carrier mother	Normal gene +	++ Normal pigment	+-- Carrier with normal pigment
	Altered gene -	-+ Carrier with normal pigment	-- Albinism



Доминантное X-наследование

- Высокая частота проявления в семье
- Чаще болеют женщины
- У больного отца всегда рождаются больные дети
- Признак может проявляться в каждом поколении
- Пример: рахитизм, дисплазия зубной эмали и др.

Рецессивные X- болезни

- Низкая частота встречаемости в семьях
- Чаще болеют мужчины
- У здоровых родителей могут рождаются больные мальчики
- Два больных родителя всегда имеют больного ребенка
- Если мама больная а отец здоровый, то все мальчики больные а девочки здоровые
- Примеры: гемофилия А и В, дальтонизм, мышечная дистрофия Duchenne / Becker и др.

Гемофилия



Y- сцепленное наследование

- Гены расположены в Y хромосоме
- Болезнь передается только от отца
- Заболевание наследуется только мальчиками
- Признак наблюдается в каждом поколении по отцовской линии
- Примеры: гипертрихоз ушной раковины, перепонка между пальцами.

Частота моногенных болезней

Название болезни	Частота	Характер наследования
Hipercolesterinemia familială	1:500	AD
Polichistoza renală	1:1000	AD
Mucoviscedoza	1:1600 – 1:3000	AR
Neorofibromatoza	1:4000	AD
Miopatia Duchenne-Backer	1:3000 – 1:5000	X-lincat, recisiv
Sindromul Marfan	1:10000	AD
Fenilcetonuria	1:10000	AR

Bolezni с генетической предрасположенностью

Название болезни	Больные, на 1000 человек
Displazia buzei și palatinului	1 – 2
Stenoza pilorului	0,5 – 3
Picior plat	5
⇒ schizofrenia	10 – 20
⇒ epilepsia	8 – 10
⇒ Psoriazis	10 – 20
⇒ Astmă bronșică	2 – 5
⇒ Boala hipertonică	1000 – 2000
⇒ Boala coronariană	50 - 100

ВЫВОДЫ:

- Наследственные болезни разнообразны и включают:
 - врожденные болезни,
 - моногенные болезни,
 - хромосомные болезни,
 - болезни с генетической предрасположенностью.
- Предупреждение и лечение наследственных болезней нуждаются в знании механизмов наследования данных болезней.
- Необходимо осуществить генетическое воспитание населения.

Вопросы?