



Генные болезни человека



*Лектор: доцент кафедры
медицинской биологии, к.м.н.
Бигуняк Татьяна Владимировна*

Актуальность темы. 5% детей рождаются с генетическими дефектами. Хромосомные заболевания наблюдаются у 1% новорожденных. Они являются причиной 45-50% множественных пороков развития, 36% случаев умственной отсталости, 50% бесплодия женщин и 10 бесплодия мужчин. Генных заболеваний насчитывают более 3500. Они составляют 8% всех аномалий развития человека.

Основные вопросы:

**1. Наследственные заболевания,
обусловленные дисбалансом хромосом.**

**1.1. Изменение количества аутосом
(анэуплоидия).**

**1.2. Структурные изменения аутосом
(хромосомные aberrации).**

**1.3. Изменения количества половых
хромосом.**

2. Генные заболевания

3. Профилактика наследственных заболеваний

Генные (молекулярные) болезни – это наследственные болезни, которые возникают в результате генных мутаций.

Генные мутации – изменение структуры ДНК гена.

Виды генных мутаций: замены, вставки, выпадения, удвоения пар нуклеотидов. В результате нарушается строения белков.

Классификация генных заболеваний

- 1. Нарушение обмена аминокислот:*
фенилкетонурия.
- 2. Нарушение обмена углеводов:* **галактоземия,**
фруктоземия.
- 3. Нарушение обмена липидов:*
семейная гиперхолестеринемия.
- 4. Нарушения биосинтеза гормонов:*
адреногенитальный синдром.
- 5. Нарушение обмена витаминов:* **нарушение всасывания витамина В₁₂.**
- 6. Нарушения синтеза гемоглобина:*
серповидно-клеточная анемия, таласемии.

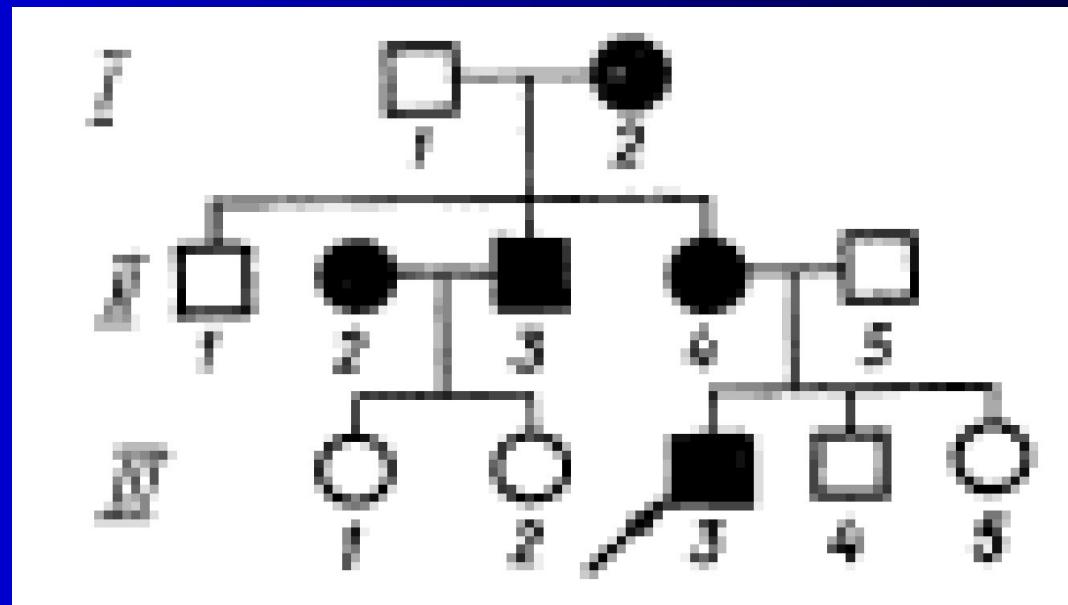
По типу наследования генные заболевания распределяют на группы:

- 1) аутосомно-доминантные
- 2) Аутосомно-рецессивные
- 3) Х-сцепленные доминантные
- 4) Х-сцепленные рецессивные
- 5) Y-сцепленные

Для диагностики генных заболеваний используют биохимический, генеалогический методы генетики и метод амниоцентеза.

Аутосомно-доминантный тип:

- 1) болеют одинаково мужчины и женщины;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) один или оба родителя больного ребенка больны.



Ахондроплазия – аутосомно-доминантное заболевание.

Частота: 1 : 100 000 новорожденных.

Причина – нарушение роста трубчаstых костей. Основные проявления: карликовость с короткими конечностями, большой головой, нормальным туловищем, лордозом. Интелект, как правило, нормальный. Репродуктивная способность не нарушена.



Брахиодактилия - аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется короткими пальцами.

Частота: 1,5 : 100 000 новорожденных.

Причина – нарушения роста фаланг или метакарпальных (метатарзальных) костей.



**Прогнатизм
мантибулярный
(прогения) - аутосомно-
доминантный признак.
Характеризуется
излишним развитием
нижней челюсти.
Отмечаются аномалии
прикуса, а в некоторых
случаях
преждевременное
разрушение нижних
моляров.**

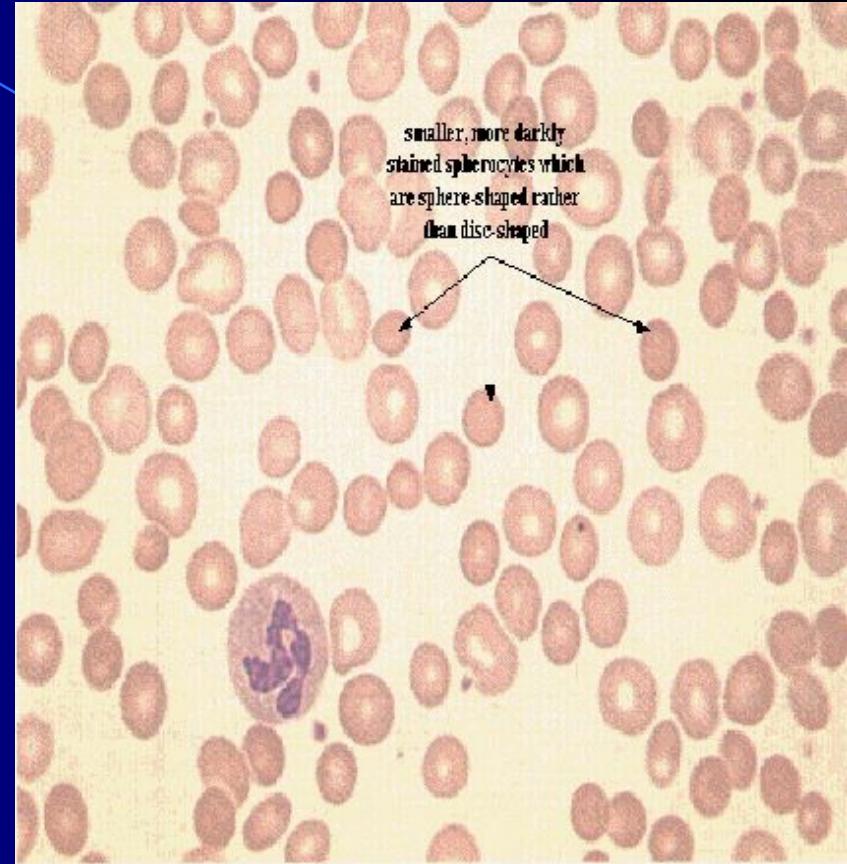


Наследственный сферацитоз (болезнь Минковского-Шофара) аутосомно-доминантное заболевание.

Частота: 2,2:10 000

новорожденных.

Основные проявления:
**уменьшение количества и
диаметра эритроцитов, их
сферическая форма. У
больных развивается
гемолитическая анемия,
увеличение печени и
селезенки.**

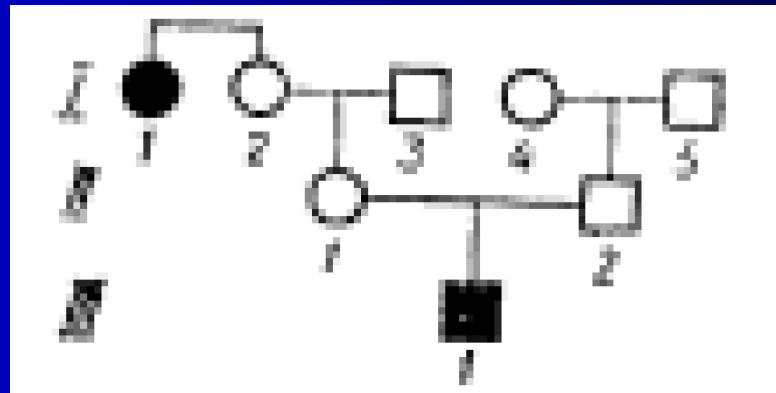


Прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда)
аутосомно-доминантное заболевание. **Клинические проявления:** прогрессирующее, быстрое старение организма с 5-6-летнего возраста. Больные умирают к 12 годам.



Аутосомно-рецессивный тип:

- 1) болеют одинаково мужчины и женщины;
- 2) признак наследуется по горизонтали;
- 3) родители больного ребенка могут быть здоровыми;
- 4) ген болезни проявляется только в гомозиготном состоянии (aa)



Альбинизм – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – отсутствие фермента тирозиназы, необходимого для синтеза меланина. Проявляется депигментацией кожи, волос, радужки глаз одинаково для всех рас.



Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – недостаток фермента фенилаланин-4-моноксидазы. Частота: 1 : 20 000 новонародденных. Характерно увеличение фенилаланина в крови, судорги, задержка умственного развития, гипопигментация кожи, волос. Лечение состоит в выключении фенилаланина с пищи до 5-летнего возраста.



Галактоземия - аутосомно-рецессивное заболевание.

Причина – недостаток фермента галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, который расщепляет молочный сахар лактозу.

Симптомы заболевания проявляются в новорожденных после приема молока. Характеризуется увеличенной печенью, рвотой, поносами, умственной отсталостью. Лечение состоит в выключении молока из пищи.

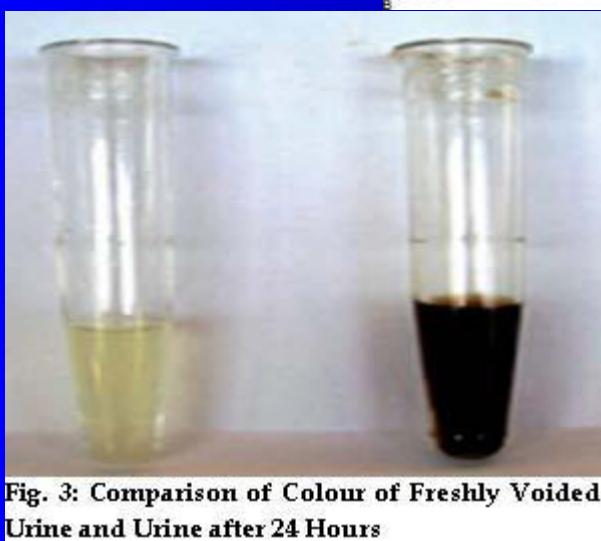


Алкаптонурия – аутосомно-рецессивное заболевание

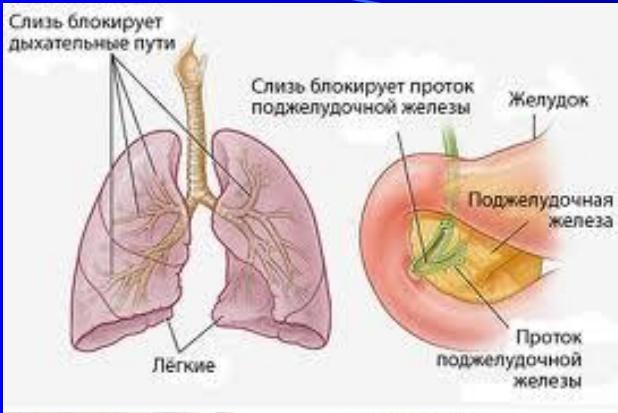
наследственное заболевание, обусловленное выпадением функций оксидазы гомогентизиновой кислоты и характеризующееся расстройством обмена тирозина и экскрецией с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты. Моча ребенка черного цвета. Постепенно чернеют (охроноз) щеки, склеры, нос, уши. Есть изменения суставов.

Диагностика: 1) потемнение мочи при добавлении щелочи; 2) при добавлении хлорида железа моча становится пурпурно-черного цвета; 3) реакция Бенедикта дает коричневый цвет с желтым осадком; 4) хроматография.

Лечение включает выключение животных продуктов (мясо, яйца, сыр), употребление витамина С.



Муковисцидоз - аутосомно-рецессивное заболевание



Причина – нарушение проникновения ионов хлора через мембрани эпителиальных клеток. Вязкий секрет слюнных желез, бронхов, поджелудочной железы, кишечника. Излишнее потовыделение

Частота: 1 : 2 500 новорожденых.

Клинические формы: 1) смешанная (поражение дыхательной и пищеварительной систем;

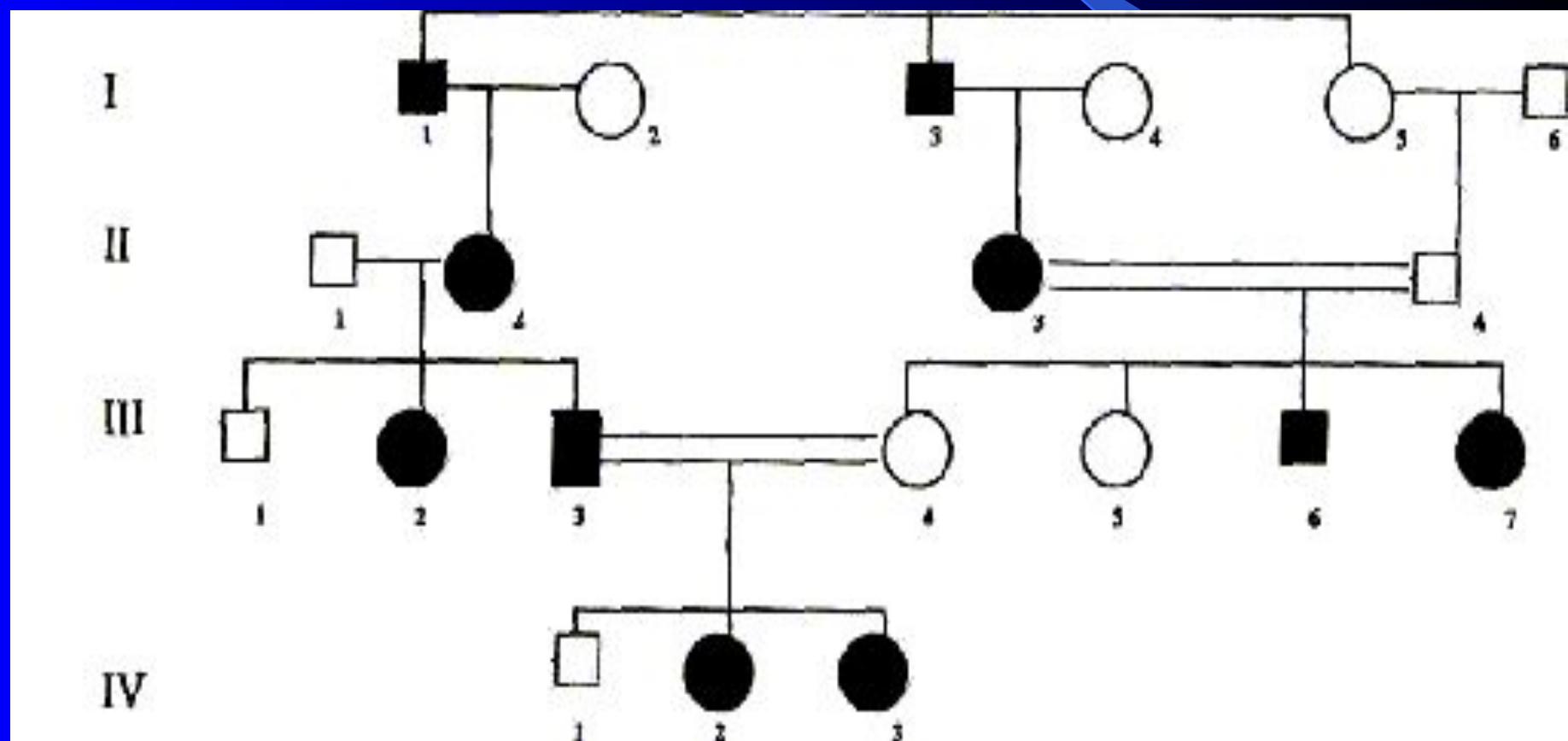
2) легочная; 3) кишечная; 4) печеночная; 5) электролитная (поражение поджелудочной железы).

Диагностика 1) потовая проба (увеличение натрия хлорида в поте); 2) наличие трипсина в кале; 3) ДНК-диагностика.

. Лечение включает ферменты поджелудочной железы, муколитики

X-сцепленный доминантный тип:

- 1) женщины болеют чаще, чем мужчины;
- 2) признак наследуется по вертикали;
- 3) отец передает признак всем дочерям.



Витамин D- резистентный рахит

**Х-сцепленное
доминантное заболевание.
Причина – снижение
реабсорбции фосфатов в
почечных канальцах.
Характеризуется
гипофосфатемией,
искривлением длинных
трубчастих костей,
нечувствительностью к
лечению витамином D.**

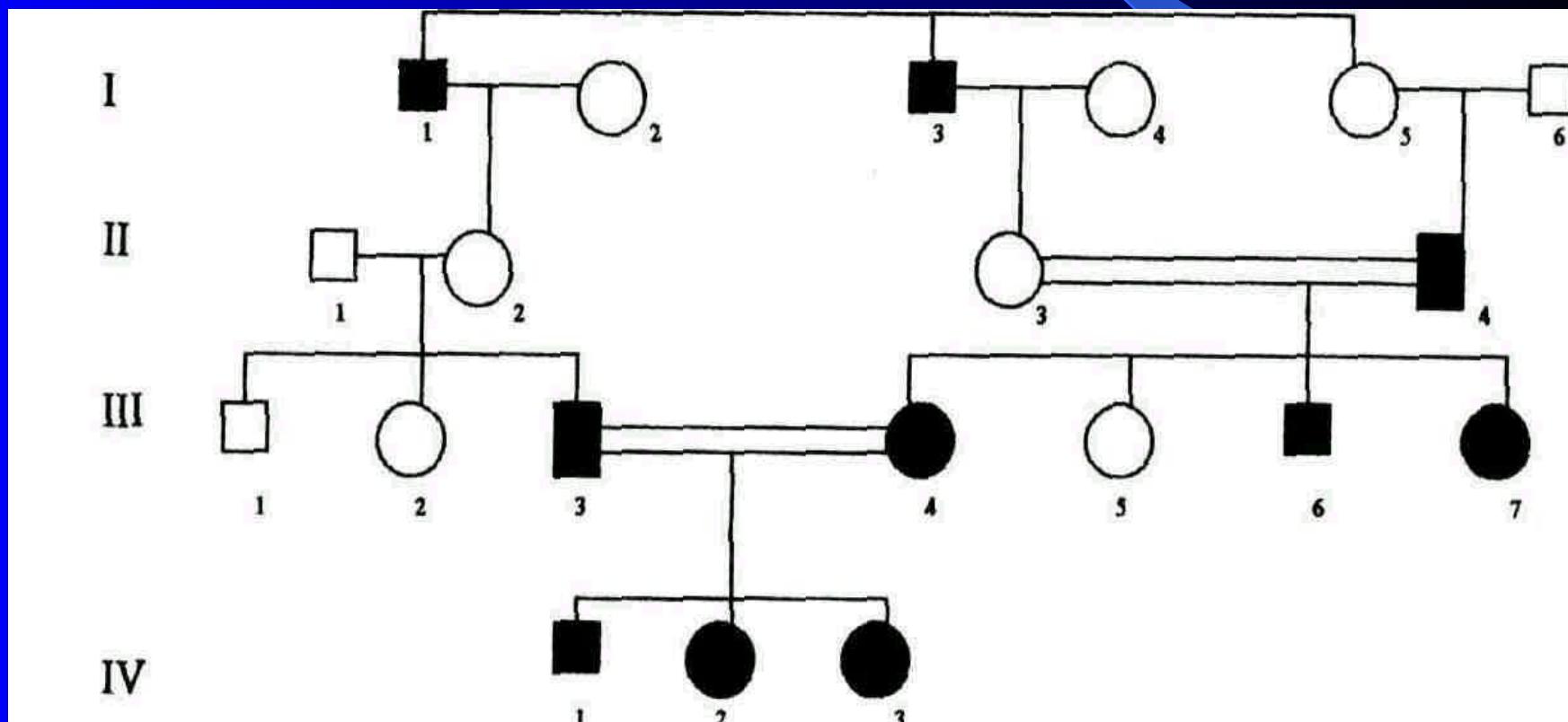




Гипоплазия эмали - X-сцепленный доминантный признак. Характеризуется коричневой емалью зубов в связи с нарушением ее развития.

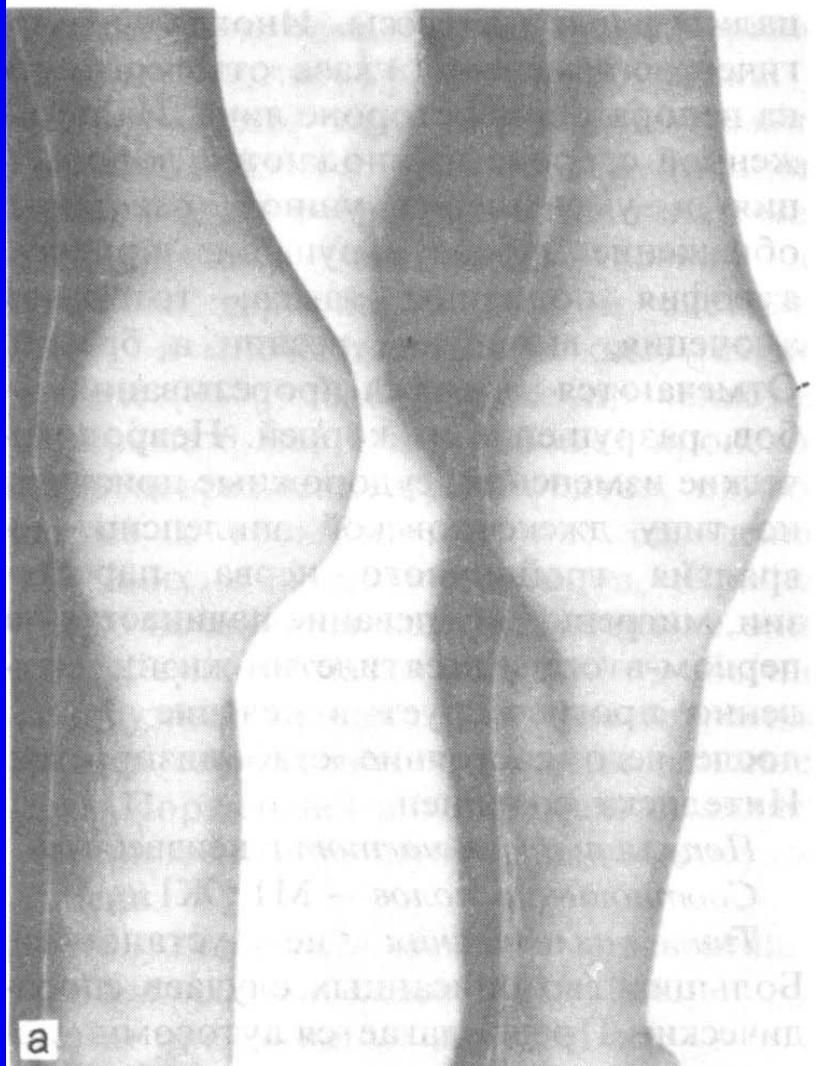
X-сцепленный рецессивный тип:

- 1) болеют чаще мужчины;
- 2) мать передает признак сыновьям, а отец - дочкам.





**Гемофилия - X-сцепленное рецессивное заболевание.
Частота: 1:2500 новорожденных. Характеризуется
кровотечениями, гемартрозами (кровоизлияния в
суставы). Причина – дефицит VIII или IX факторов
свертывания крови.**

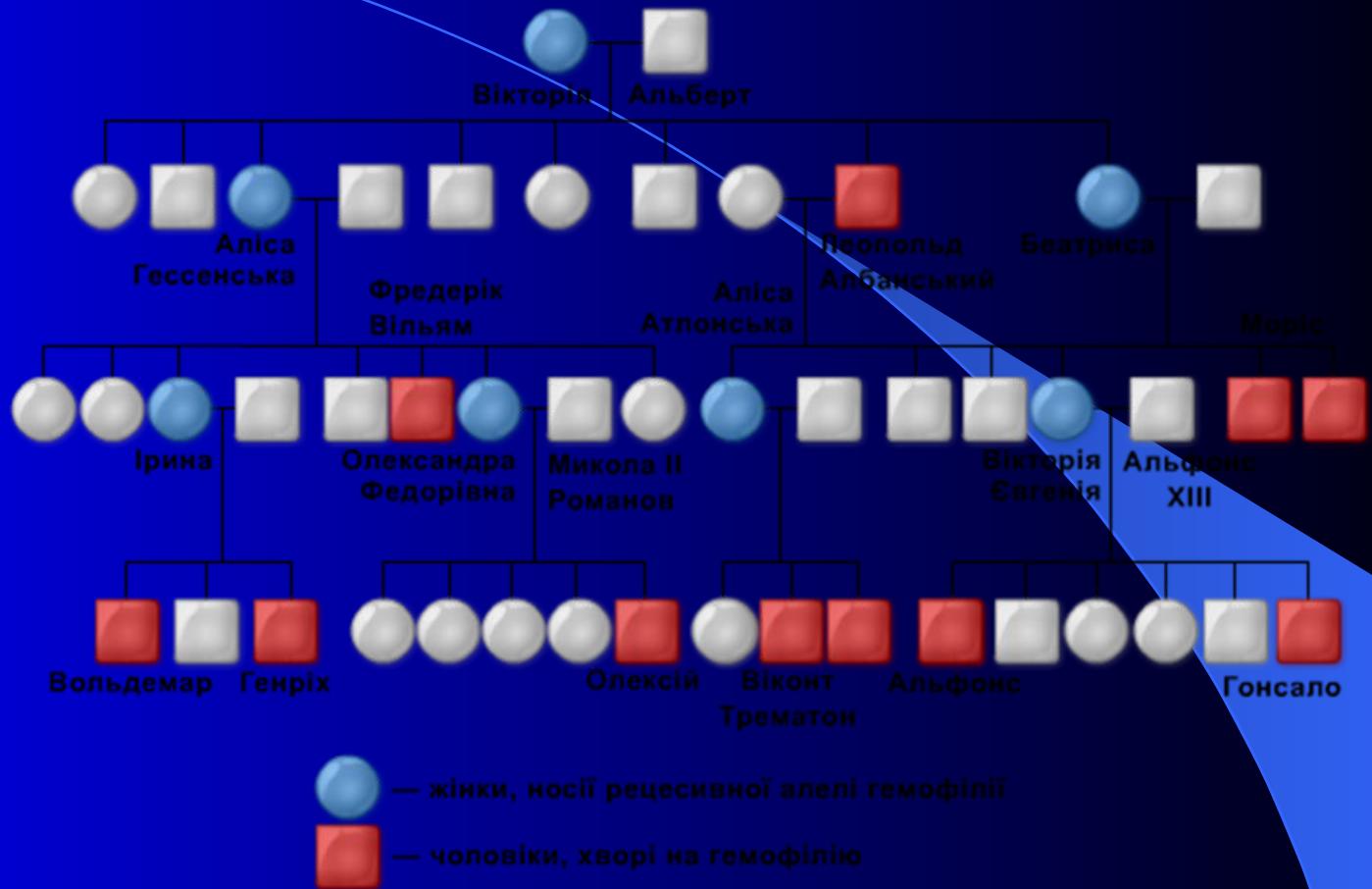


a



б

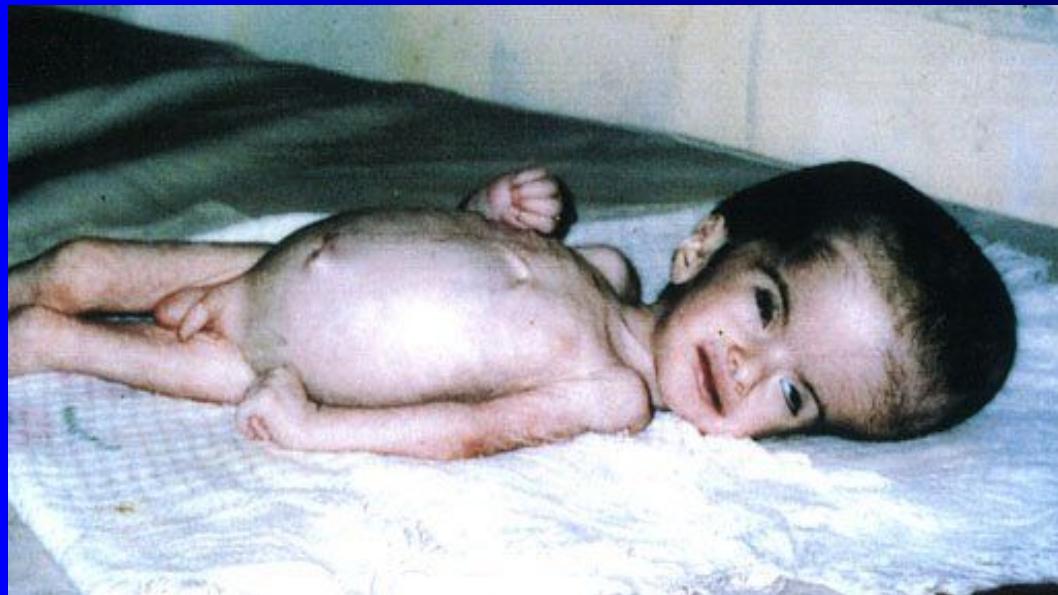
Гемофилия. Гемартрозы коленных суставов (а) и стоп (б)



Родословная королевы Виктории, где встречается гемофилия

Гидроцефалия - X-сцепленное рецессивное заболевание. Частота: 1 : 2000 новорожденных.

Причина – нарушение оттока спинномозковой жидкости. Характеризуется увеличением размеров головы, неврологическими расстройствами, умственной отсталостью.



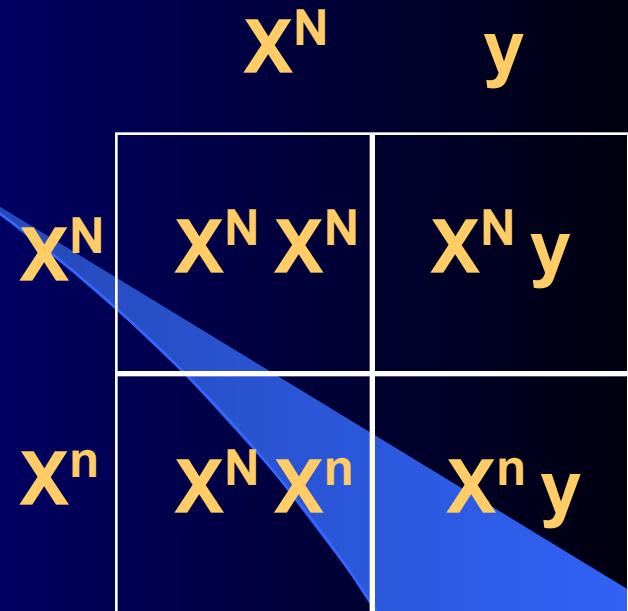
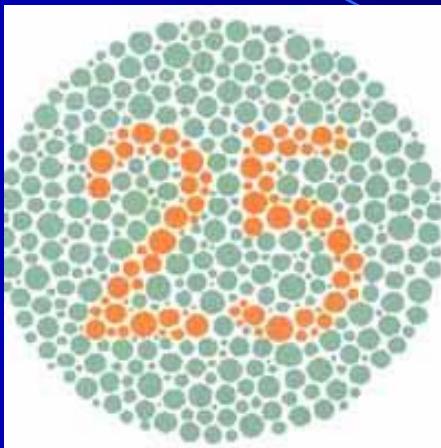
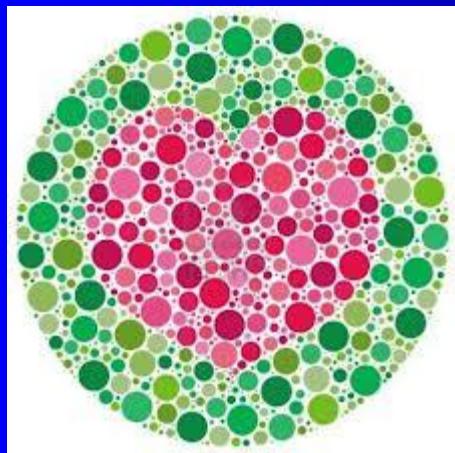
Дальтонизм

является одной из наиболее распространенных аномалий, которые наследуются рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

Характеризуется нарушением восприятия красного и зеленого цветов.

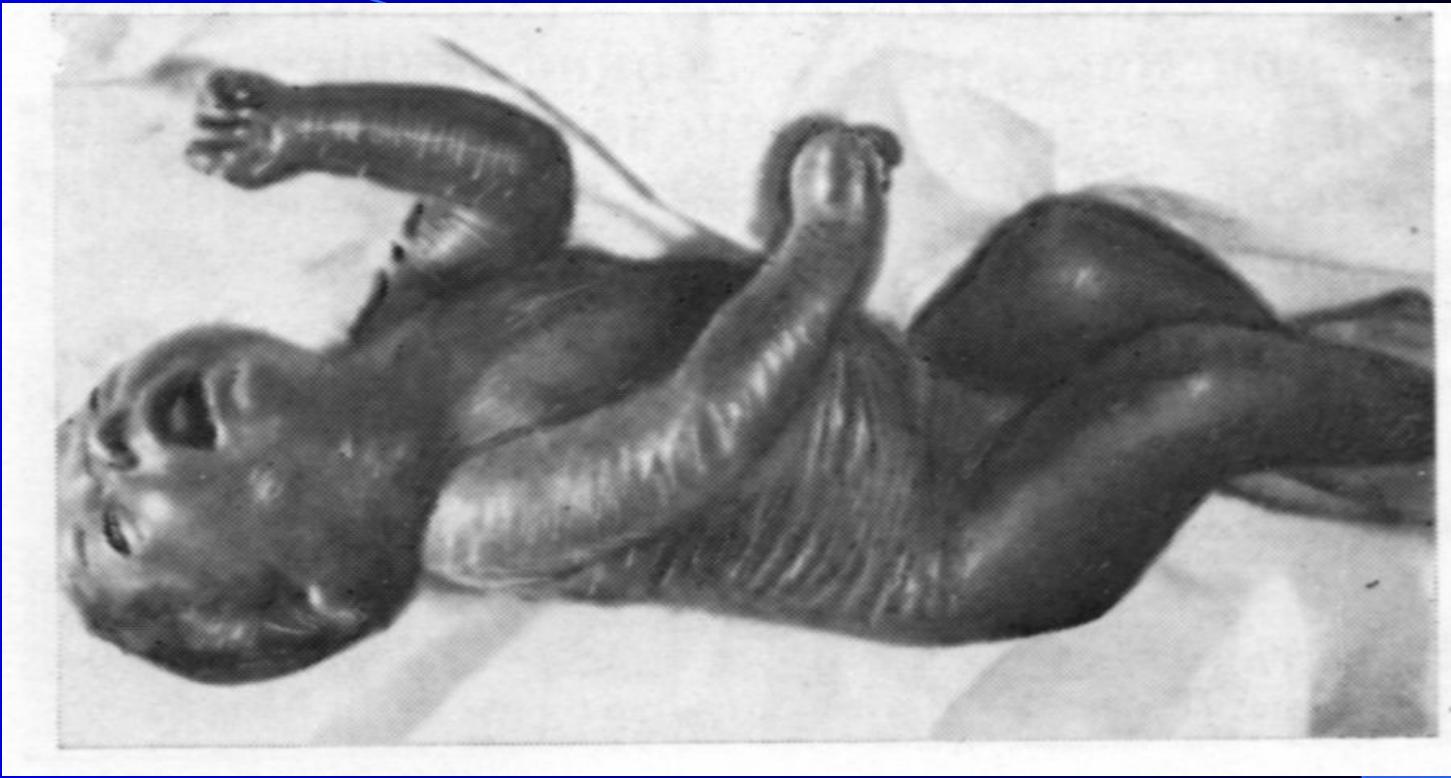
Принципы его наследования такие же, как гемофилии.

Дальтонизм



N = норма

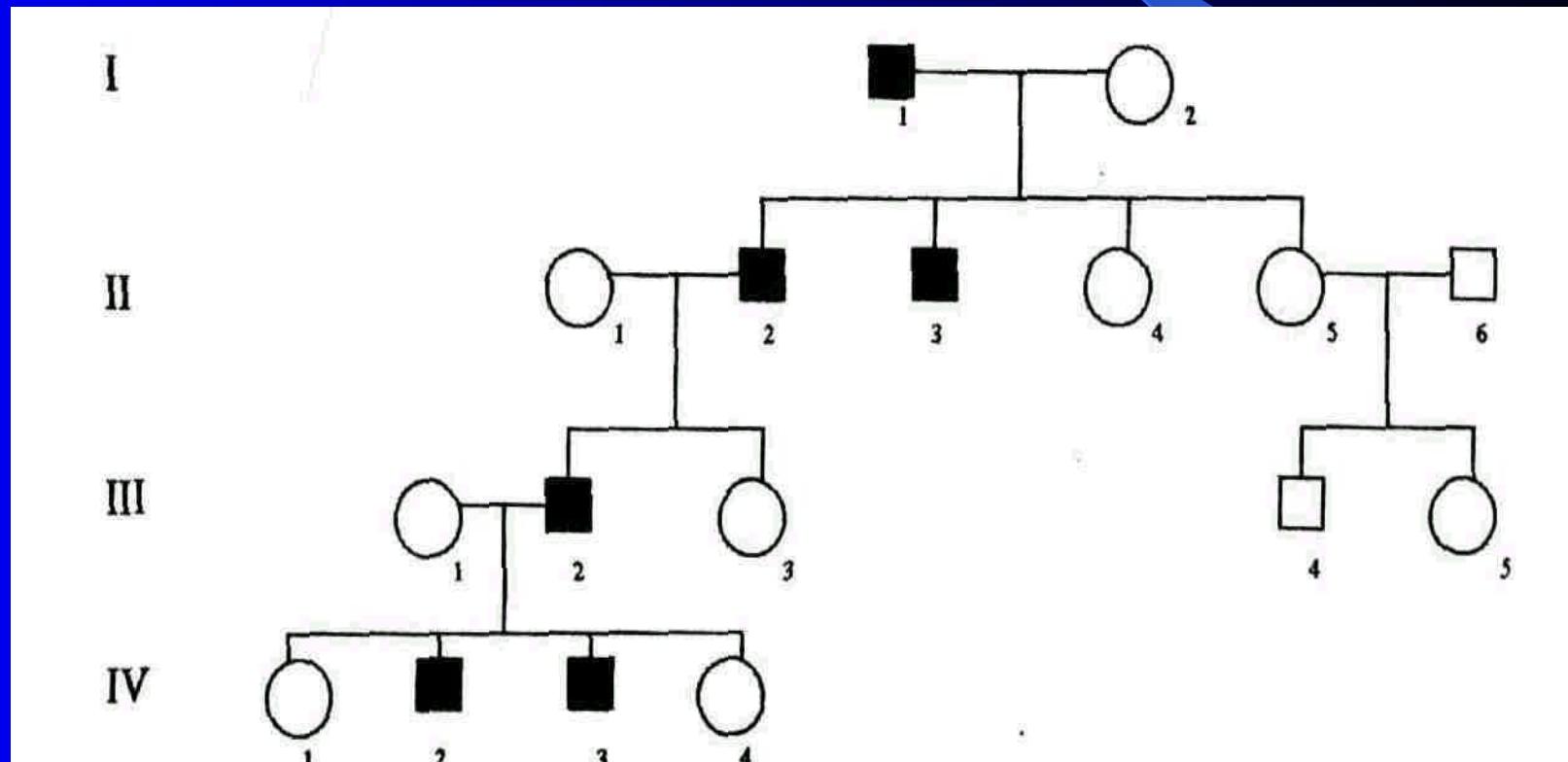
n = дальтонизм

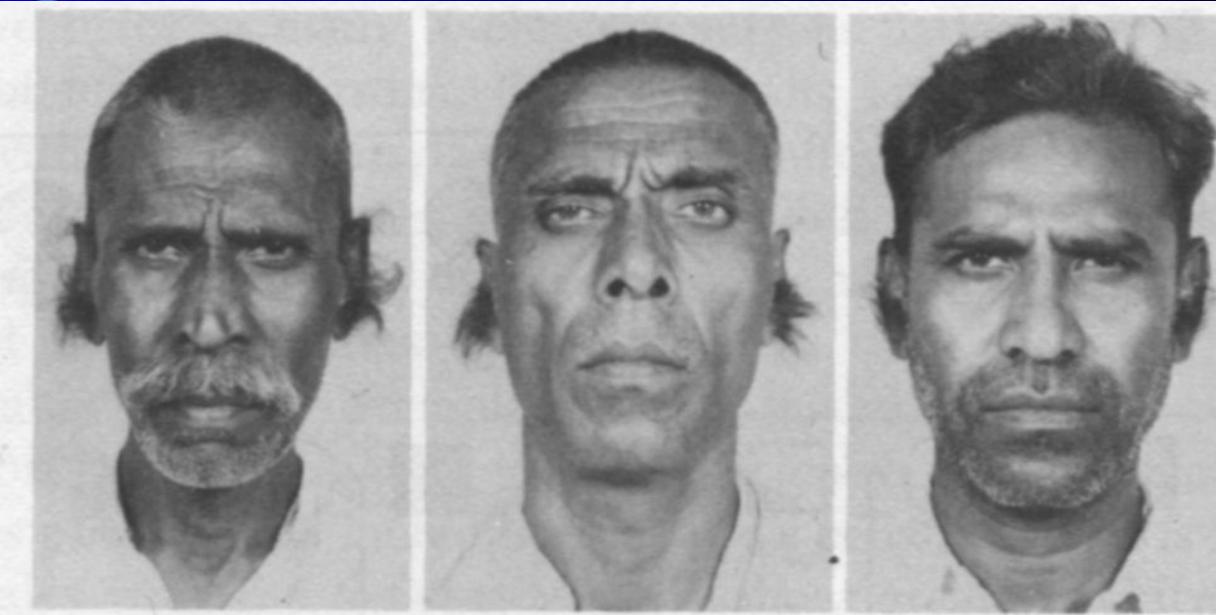


**Ихтиоз - X-сцепленное рецессивное заболевание.
Причина – дефицит фермента стерил-сульфатазы.
Характеризуется усиленной кератинизацией кожи
("чешуя рыбы").**

Y-цепленный тип:

- 1) болеют только мужчины;
- 2) отец передает признак всем сыновьям.





Гипертрихоз ушных раковин - Y-сцепленный признак

Сравнение аутосомных и сцепленных с полом генных заболеваний

Аутосомные заболевания

1. Возникают после генной мутации в аутосомах.
2. Мутантные гены бывают доминантные или рецессивные.
3. Встречаются одинаково у мужчин и женщин.
4. Больные гомозиготные по рецессивным генам; гомозиготные или гетерозиготные по доминантным генам.

Сцепленные с полом заболевания

1. Возникают после генной мутации половых хромосомах.
2. Мутантные гены чаще рецессивные.
3. Встречаются чаще у мужчин.
4. Больные женщины гомозиготные по рецессивным генам и гомозиготные или гетерозиготные по доминантным генам X-хромосомы.

Митохондриальные болезни

Каждая митохондрия имеет собственную ДНК кольцевой формы. В этой хромосоме (М-хромосома) содержится 16569 пар нуклеотидов.

Генные мутации в митохондриальной ДНК наблюдаются при наследственной атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, при прогрессирующих офтальмоплегиях, миокардиопатиях, атаксии-слепоте. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток, сперматозоиды цитоплазмы почти не содержат.

Для митохондрального наследования характерные следующие признаки:

- 1) болезнь передается только от матери детям;
- 2) болеют и девочки, и мальчики;
- 3) больной отец не передает заболевания ни дочерям, ни сыновьям.

**Мультифакториальные болезни, или
болезни с наследственной склонностью,
обусловленные комбинацией генетических и
негенетических факторов (внешняя среда).**

Для реализации мультифакториальных болезней необходима не только соответствующая генетическая конституция индивида, но и фактор или комплекс факторов среды, которые сыграют роль пусковых моментов в формировании патологии.

К таким заболеваниям относятся: *атеросклероз, подагра, ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и 12-палой кишки, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, туберкулез, псориаз, шизофрения.*

Характерные признаки мультифакториальных болезней:

- 1) большой полиморфизм клинических форм и индивидуальных проявлений; существование переходных форм от здоровых людей к больным, от субклинических форм к тяжелому протеканию болезни;
- 2) высокая частота в популяции (сахарным диабетом страдает 5 % людей земного шара, аллергическими заболеваниями – свыше 10 %, шизофренией – 1 %, гипертонией – около 30 %);
- 3) несоответствие наследования законам Менделя;
- 4) разный возраст больных.

По наследственности передается *склонность к определенному заболеванию.*

Для некоторых клинических форм роль наследственного (семейного) фактора является решающей.

Степень риска для родственников больного зависит от *частоты болезни в популяции.*

Чем ближе степень родственности с больным у родственников, тем большая вероятность рождения у них больного ребенка.

В ряде случаев наблюдается неодинаковая частота патологии в зависимости от пола.

Например, *врожденная дисплазия тазобедренного сустава* (врождённая неполноценность сустава, обусловленная его неправильным развитием, которая может привести к подвывиху или вывиху головки бедренной кости — к «врождённому вывиху бедра») чаще встречается у девочек, а *пилоростеноз* – у мальчиков.

Болезни с наследственной предрасположенностью могут быть **моногенными и полигенными**.

Основу составляет полигенное наследование и часто **гетерозиготность**.

При полигенном наследовании признак обуславливают несколько неаллельных генов, но проявляются они в зависимости от условий среды.

При гетерозиготном носительстве патологический рецессивный ген в гетерозиготном состоянии не проявляется, но может проявиться при неблагоприятных условиях жизни.

Поскольку болезни с наследственной склонностью определяются объединением наследственных и внешних факторов, их относят к заболеваниям с *пенетрантностью*, которая в значительной мере зависит от условий среды.

Изменяя *условия среды*, можно значительно изменить проявление таких болезней и даже предупредить их.

Показания к медико-генетическому консультированию:

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагополучное протекание беременности.

Каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

Медико-генетическое консультирование

- это специализированный вид медицинской помощи, который является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события консультирующимся и помочь семье в принятии решения о дальнейшем деторождении.

Показания к медико-генетическому консультированию:

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагополучное протекание беременности.

Каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

Основные задачи медико-генетического консультирования

- 1) постановка точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) установление типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения наследственного заболевания в семье;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение тем, кто обратился за помощью, содержания собранной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

Основные задачи медико-генетического консультирования

- 1) постановка точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) установление типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения наследственного заболевания в семье;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение тем, кто обратился за помощью, содержания собранной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

Современной основой профилактики наследственной патологии являются теоретические разработки в области генетики человека и медицины, которые позволили понять:

- 1) молекулярную природу наследственных болезней, механизмы и процессы их развития в пре и постнатальном# периоде;
- 2) закономерности сохранения мутаций (а иногда и распространения) в семьях и популяции;
- 3) процессы возникновения и становления мутаций в зародышевых и соматических клетках.



Спасибо за внимание!