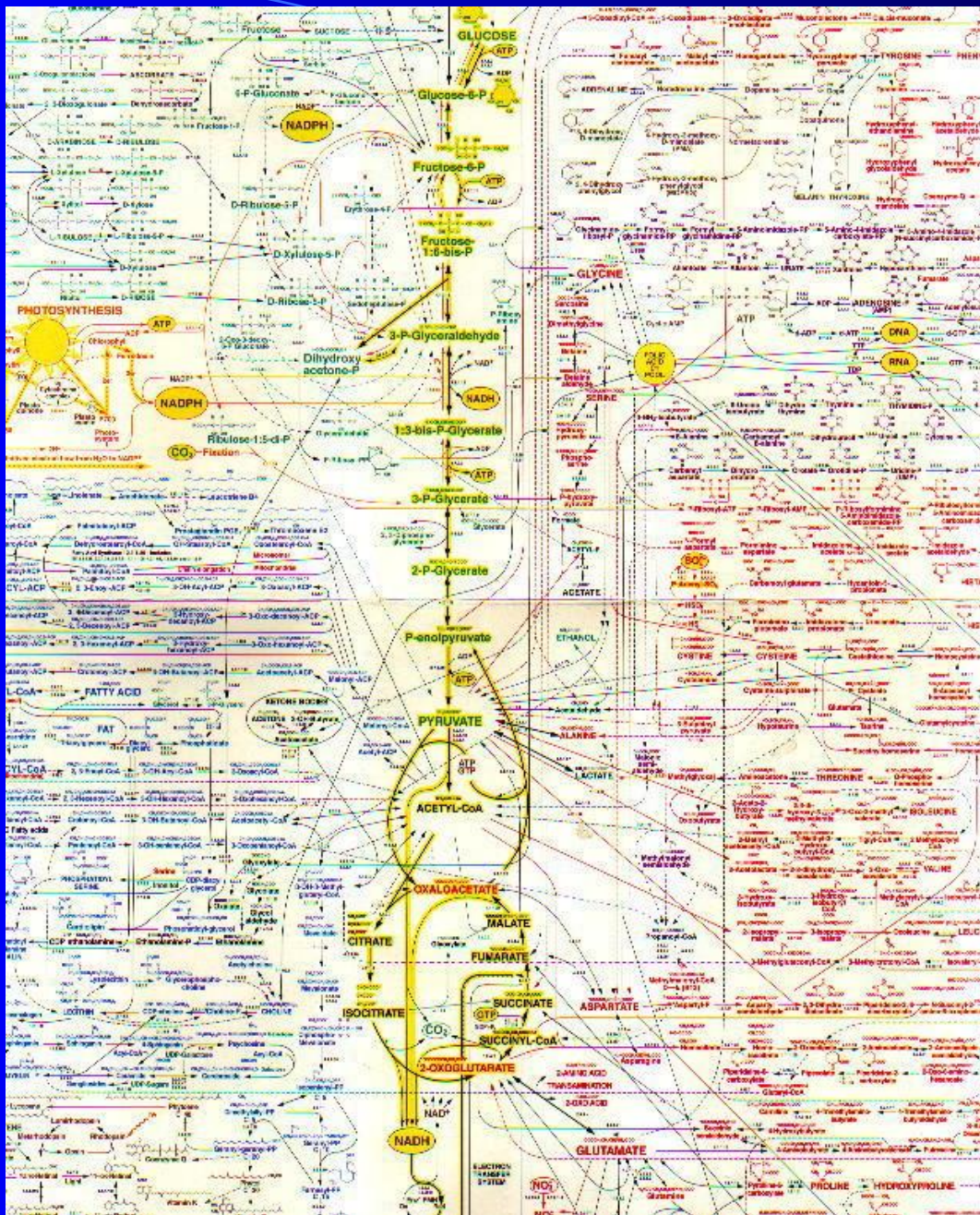


Наследственные болезни обмена веществ

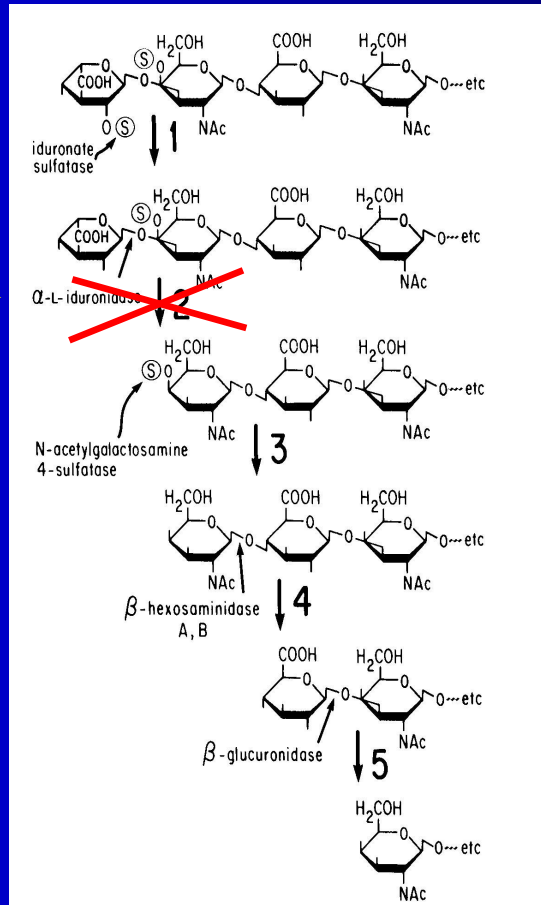


Метаболизм –
совокупность
взаимосвязанных
биохимических
процессов в
организме.

Каждая
биохимическая
реакция в
организме
катализируется
ферментами

Наследственные нарушения метаболизма

MPS I →



Мутации в гене,
кодирующем фермент
приводят к нарушению
его работы

Метаболизм дерматансульфата

Мутации в гене

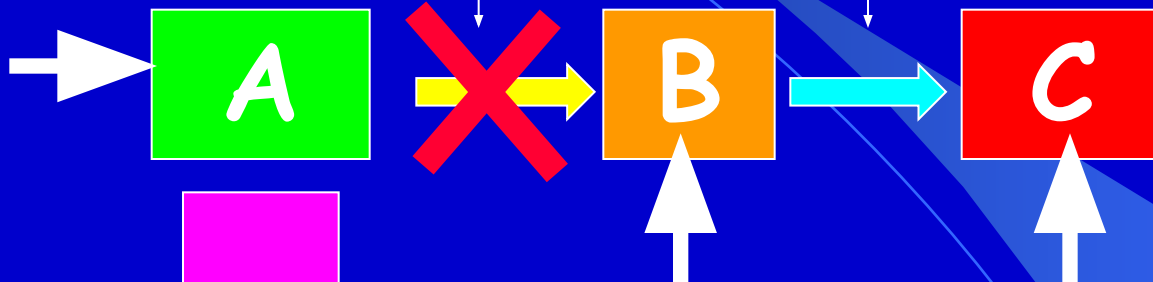
Снижение активности фермента

ген1

фермент 1

фермент 2

Увеличение количества субстрата



Снижение количества продуктов реакции

A1, A2

Увеличение содержания производных субстрата в биологических жидкостях или тканях

Классификация

22 подкласса в зависимости от пораженного
метаболического пути

Подклассы:	частота
Аминоацидопатии	31%
Органические ацидурии	27%
Дефекты цикла мочевины	21%
Дефекты дыхательной цепи митохондрий	12%
Гликогенозы	8%
Дефекты митохондриального β -окисления	8%
Пероксисомные заболевания	4%

Нарушения метаболизма- наследственные заболевания

1. Аутосомно-рецессивный
(подавляющее большинство форм)
2. Х-сцепленный
3. Митохондриальный
4. Аутосомно-доминантный (редко)

Известно более 500 форм
наследственных нарушений
метаболизма

Наследственные нарушения метаболизма – редкие заболевания

Частота встречаемости

Заболевания

Частота

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Фенилкетонурия	1:8 000
Болезнь Тея-Сакса	1:120 000
(среди евреев-ашкенази)	1:3 000
Болезнь Гоше	1:40 000
Болезнь Краббе	1:100 000

X-сцепленный рецессивный тип наследования

X-сцепленная адренолейкодистрофия	1:40 000
Мукополисахаридоз тип II	1:70 000

Как проявляются наследственные нарушения метаболизма

- В большинстве случаев заболевания сопровождаются поражением многих систем органов
- Могут проявляться в любом возрасте от младенческого до взрослого, в зависимости от метаболического дефекта

Диагностика

- Клинические симптомы, как правило, неспецифичны
- Многие заболевания чрезвычайно сходны по клиническим проявлениям
- Точная диагностика возможна только с помощью лабораторных методов

Зачем выявлять НБО?

НБО – наиболее частое число моногенных болезней, суммарная частота которых высока (не менее чем 1:3000 рождений). Поддается лечению БОЛЬШИНСТВО – НЕИЗЛЕЧИМЫ. Для некоторых возможно полная клиническая коррекция.

При точно установленном диагнозе возможно проведение дородовой (пренатальной) диагностики в семье.

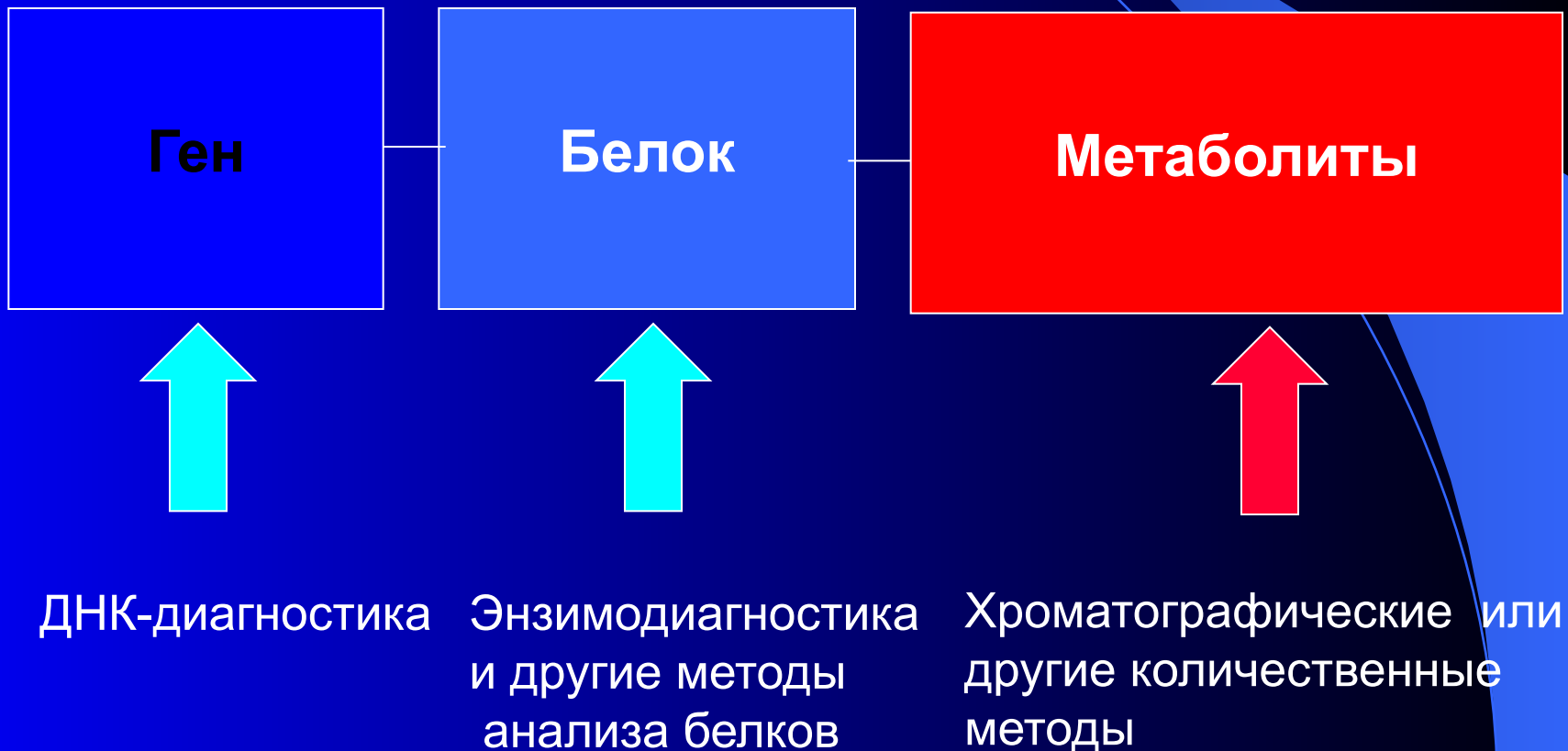
Основные методы точной диагностики НБО

- Биохимические
- Молекулярно- генетические

Диагностика НБО



Диагностика НБО



Хроматографические методы, применяемые в диагностике НБО

Аминокислоты	АКА, ВЭЖХ	Аминоацидопатии
Органические кислоты	ГХ-МС	Органические ацидурии, Аминоацидопатии
Пурины/пиримидины	ВЭЖХ	Нарушения обмена пуринов/пиримидинов
ОДЦЖК, фитановая, кислота, плазмалогены	ГХ-МС	Пероксисомные б-ни
Метаболиты холестерина	ГХ-МС	Синдром СЛО
Катехоламины, аминокислоты	ВЭЖХ	Болезни нейротрансмиттерного обмена
Моно- и дисахариды	ВЭЖХ	Нарушения углеводного обмена
гормоны	ВЭЖХ	Наследственные эндокринопатии
Карнитин и его эфиры	ГХ-МС	нарушения митохондриального в-окисления

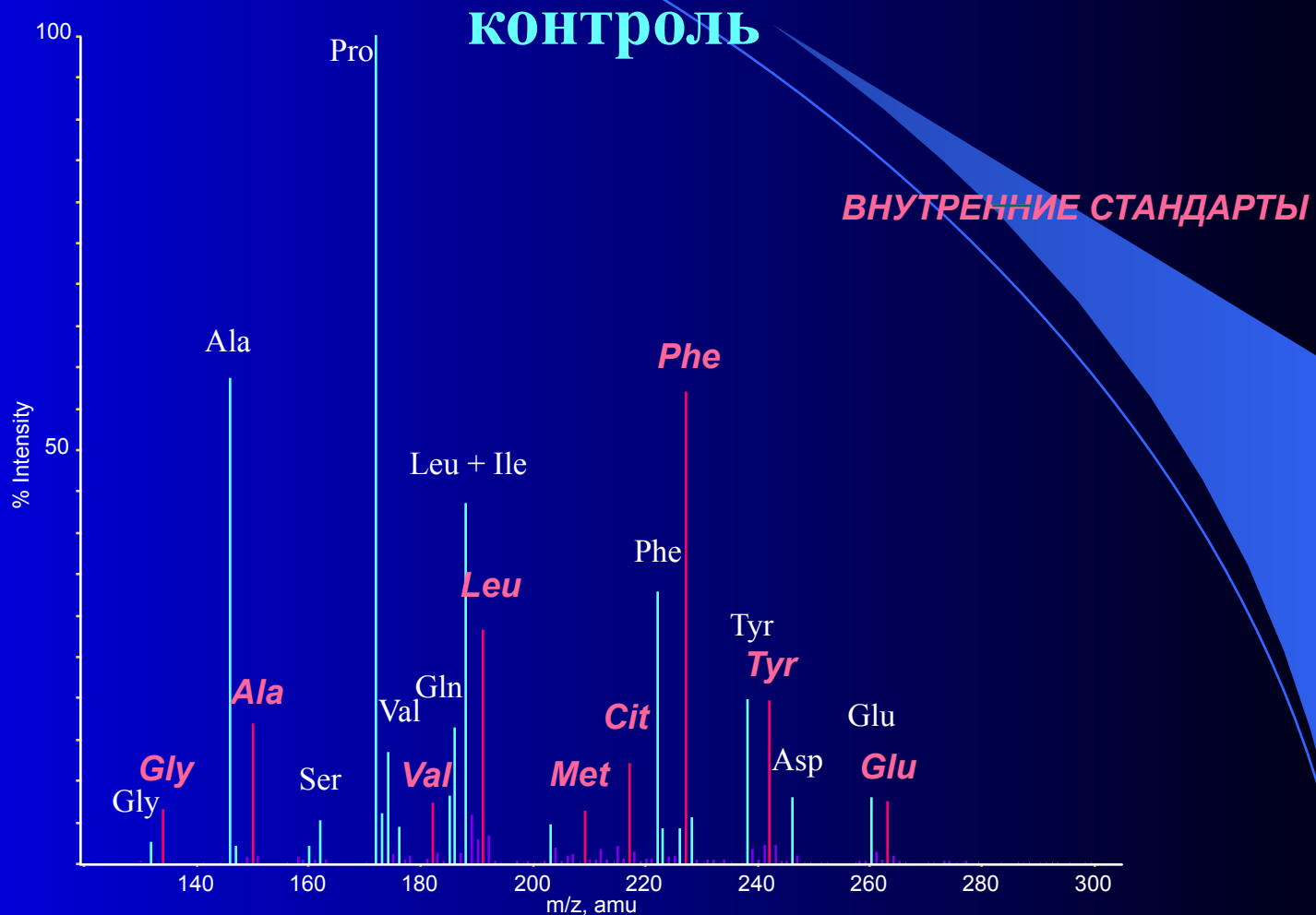
Тандемная масс спектрометрия- современная технология диагностики НБО

Позволяет анализировать большое число метаболитов, а значит выявлять большое число наследственных нарушений обмена веществ

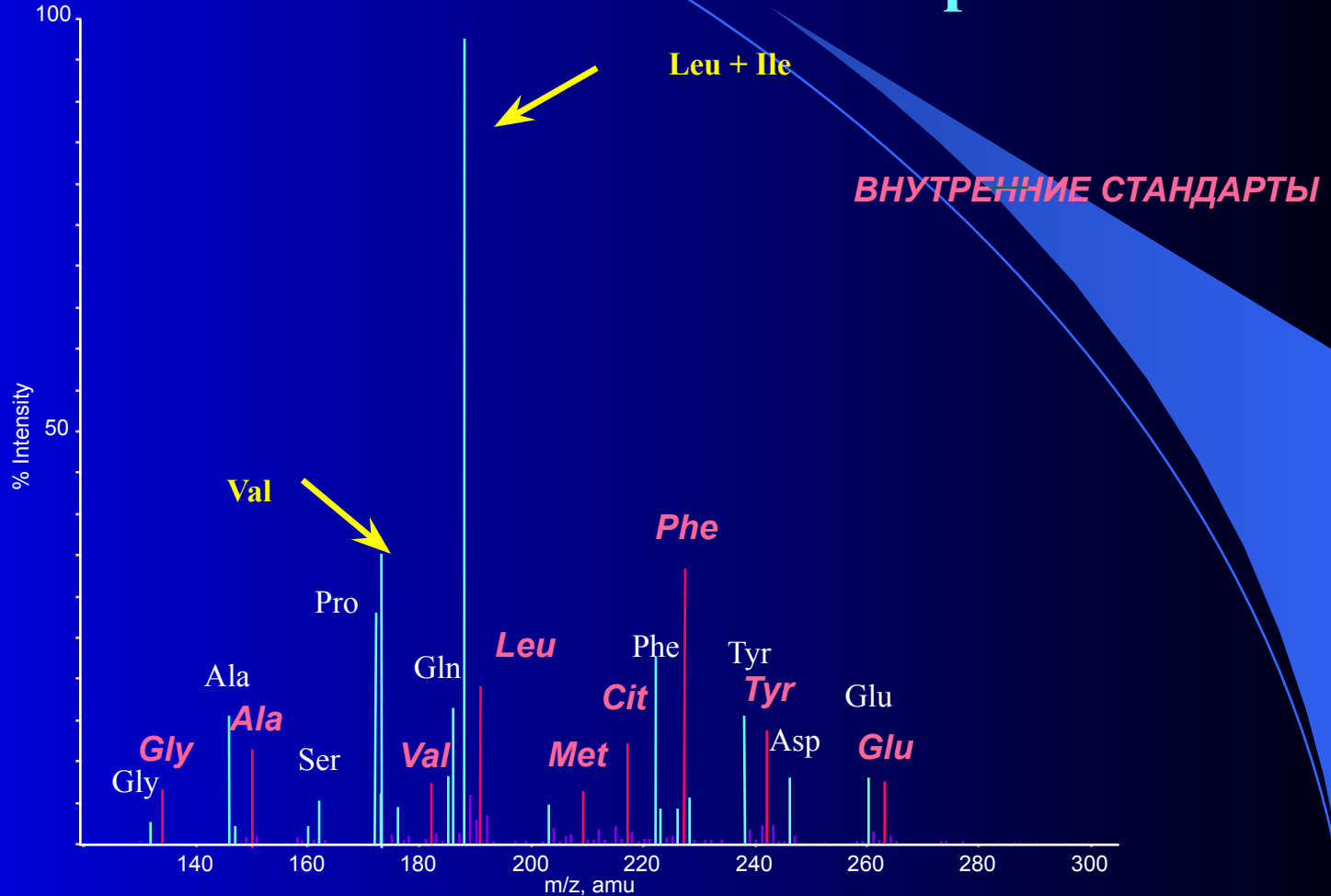
Время анализа одного образца- несколько минут

Требуется небольшое количество биологического материала (пятно высушенной крови)

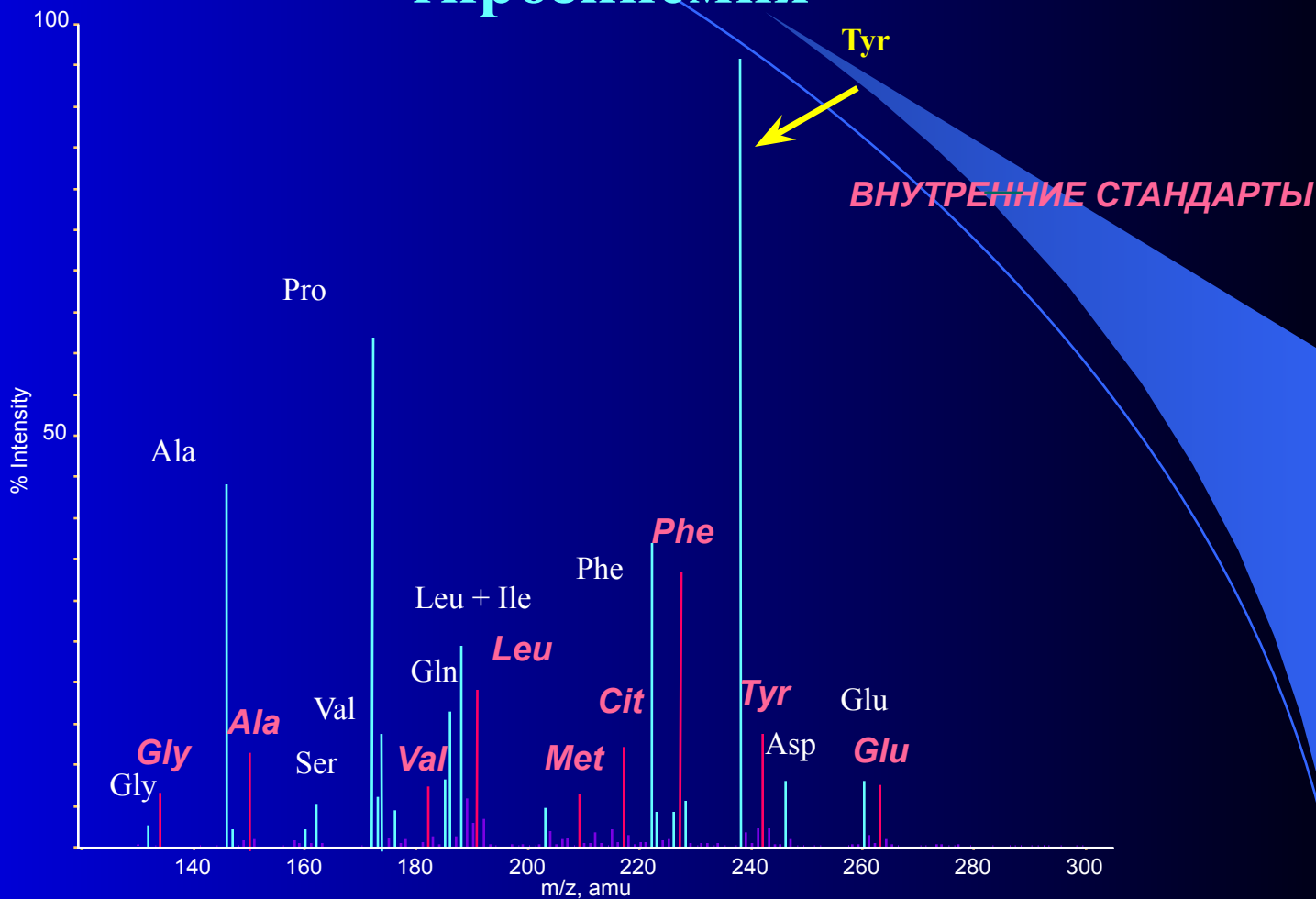
АМИНОКИСЛОТЫ



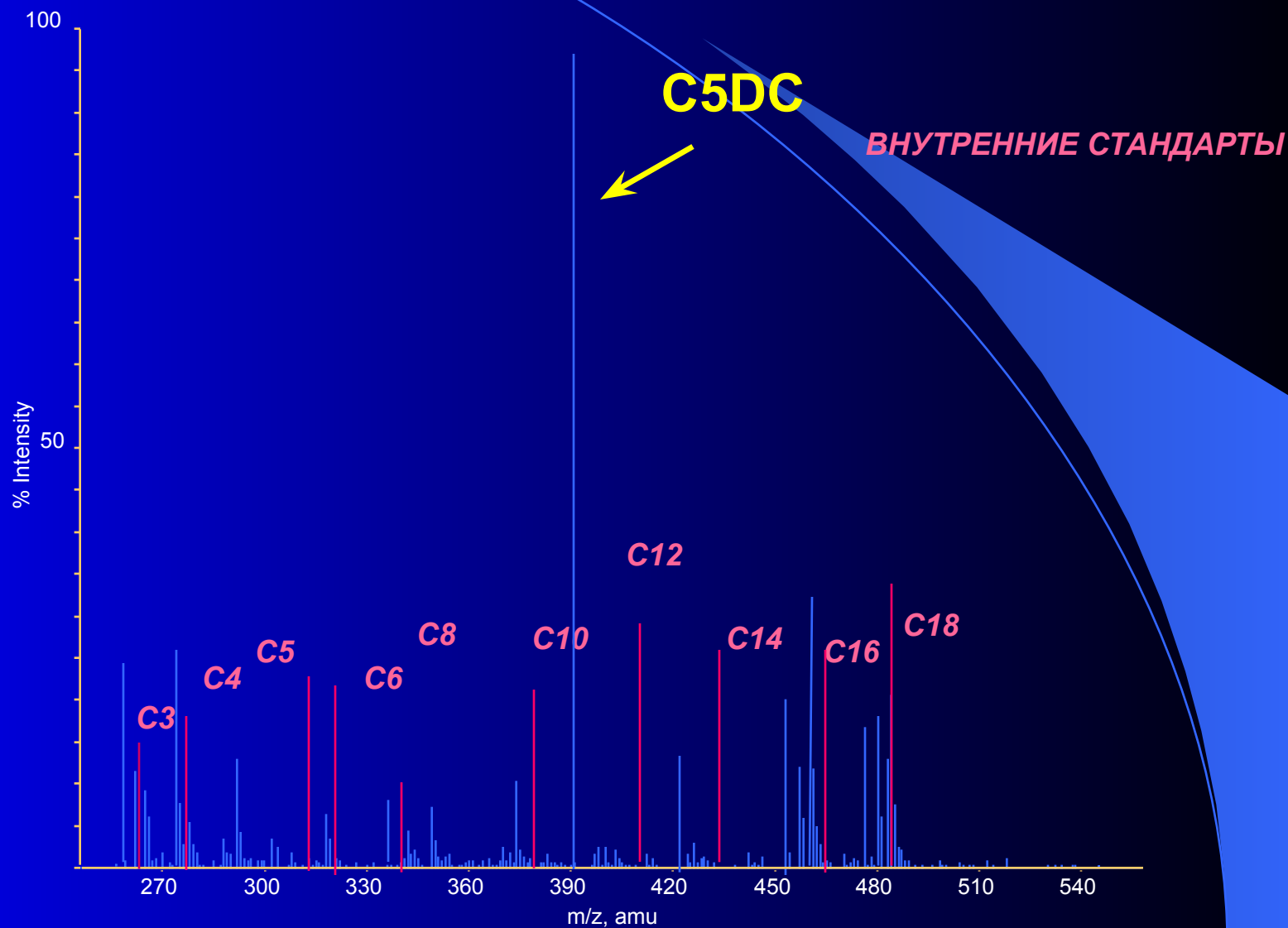
Болезнь с запахом кленового сиропа мочи



тирозинемия



Глутаровая ацидурия тип 1





Тандемная-масс спектрометрия

Аминоацидопатии

Лейциноз	(1:185 000)
ФКУ	(1:8000)
Тирозинемия тип 1	(1:100 000)
Некетотическая Гиперглицинемия	(1:55 000)
Цитрулинемия	(1:250 0000)

Органические ацидурии

Глютаровая ацидурия тип 1	(1:30 000)
Пропионовая ацидемия	(1:50 000)
Метилмалоновая ацидурия	(1:48 000)
Изовалериановая ацидурия	(1:50 000)

Дефекты β -окисления

- Недостаточность SCAD
- Недостаточность MCAD
(1:8000)
- Недостаточность VLCAD
- Недостаточность LCAHD
- Недостаточность CPT1
- Недостаточность CPT2
- Другие дефекты β -окисления

Наследственные нарушения
метаболизма возможно
выявить до начала
клинических проявлений

Массовый скрининг новорожденных

- Во всех странах проводится массовое обследование новорожденных на некоторые из НБО (фенилкетонурия)
- В некоторых странах скрининг включает 30 форм НБО
- Современные технологии позволяют проводить скрининг на многие из НБО

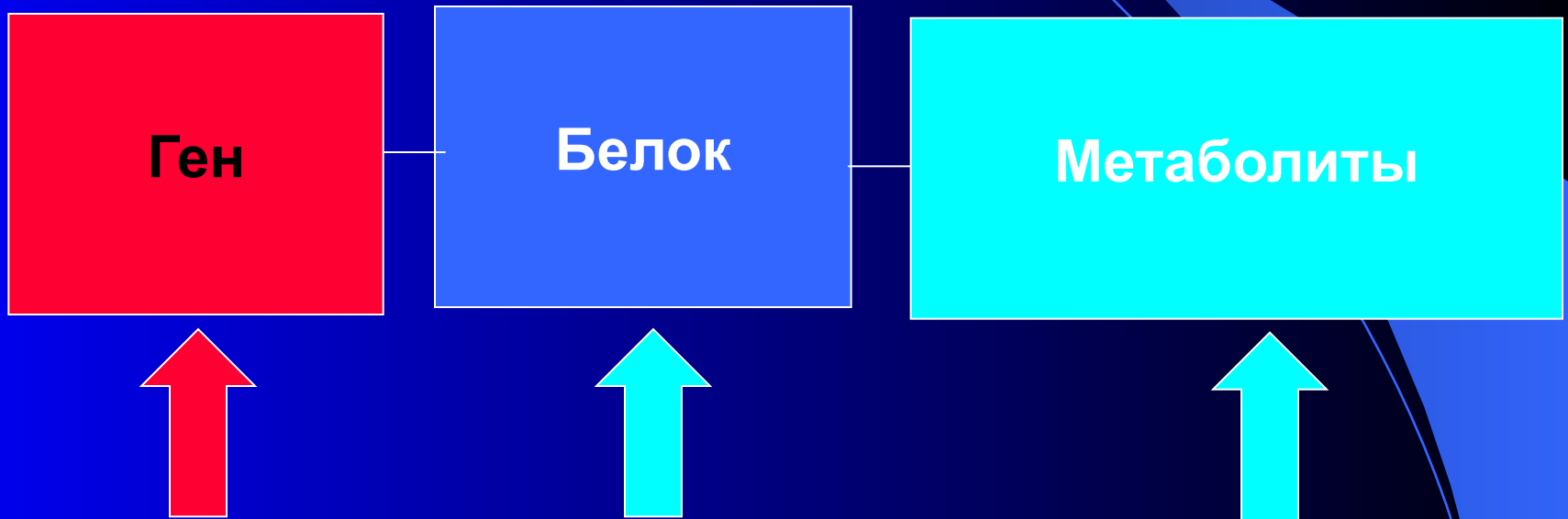
Диагностика НБО



Определение активности ферментов

- Биологический материал: лейкоциты периферической крови, плазма крови, культура кожных фибробластов, пренатальная диагностика – ворсины хориона
- Субстраты – флуорогенные , хромогенные и радиоактивные

Диагностика НБО



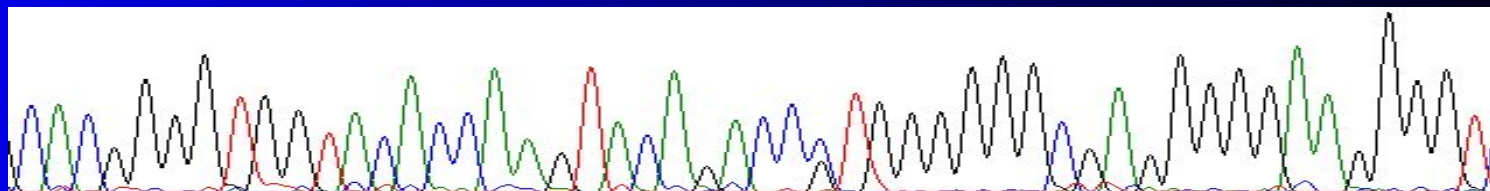
ДНК-диагностика

Энзимодиагностика
и другие методы
анализа белков

Хроматографические или
другие количественные
методы

ДНК-диагностика

- Простой и быстрый анализ (выявление определенной, обычно частой мутации в гене)
- Длительный и сложный анализ (для поиска редких мутаций)



ДНК-диагностика

- Диагностика носительства заболеваний (крайне важно для X-сцепленных форм болезней и заболеваний частых в определенных этнических группах)
- Диагностика заболеваний с неизвестным первичным биохимическим дефектом
- Диагностика заболеваний при которых биохимические методы сложные и требуют проведения инвазивных процедур (например биопсия печени)
- Пренатальная диагностика
- Предимплантационная диагностика

Диагностика в России

(лаборатория НБО ГУ МГНЦ РАМН)

- Диагностика возможна для 150 форм заболеваний
- Для 40 форм проводится ДНК-диагностика
- Разрабатываются методы диагностики для 20 форм НБО

Массовый скрининг новорожденных

- На некоторые из заболеваний проводится обследование всех новорожденных в России (НБО: галактоземия, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия другие болезни: муковисцидоз, гипотиреоз)



Семья

- Клиническая диагностика

Семья



- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья



- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья

- Лечение

- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья

- Профилактика

- Лечение

Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН

Москва, ул.
Москворечье д.1,
Тел. (495) 324 2004
labnbo@med-gen.ru
labnbo@yandex.ru