

Медицинская генетика

- изучает закономерности наследственности и изменчивости у человека с точки зрения патологии.



К основным задачам медицинской генетики относятся:

- анализ причин возникновения наследственных болезней, характера их наследования в разных семьях,
- распространенность в популяциях человека,
- изучение специфических молекулярных механизмов, запускающих патологический процесс.
- Одной из основных практических задач медицинской генетики является поиск возможных подходов к профилактике и лечению наследственных болезней.

- К наследственным заболеваниям относится очень большое число патологических состояний. Это многочисленные болезни внутренних органов, нарушения обмена веществ, крови, эндокринной, мочеполовой, нервной и др. систем организма человека.
- Ранее врачи полагали, что наследственные болезни встречаются крайне редко и не влияют сколько-нибудь значительно на суммарную заболеваемость населения.

- Действительно, отдельные наследственные болезни редки, т.к. являются следствием очень редких мутаций. Однако, существует целый ряд широко распространенных форм генетически обусловленных патологий, которые поражают большие группы людей и наносят существенный вред здоровью населения.
- Например, частота сахарного диабета в популяциях человека варьирует в пределах 1%, а это означает, что во всем мире насчитывается десятки миллионов больных. К числу широко распространенных наследственных болезней относится дальтонизм, который отмечается у 8% всех мужчин и у 0,5% - женщин. Сюда же можно отнести наиболее распространенные патологии зрения: близорукость и дальнозоркость и др.

- Прогресс в развитии медицины приводит к **относительному возрастанию доли генетически обусловленной патологии**. К настоящему времени описано свыше 3500 наследственных болезней. Около 5-5,5% детей рождаются с наследственной или врожденной патологией. Половина спонтанных абортов обусловлена генетическими причинами. Не менее 30% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено врожденными пороками развития и наследственными болезнями с другими проявлениями.

Человечество отягощено огромным грузом патологических мутаций, который проявляется в двух вариантах эффектов:

- Генетические его последствия, как и в любых популяциях животных, выражаются в снижении приспособленности носителей патологических мутаций, т.е. уменьшении числа потомков.
- Медицинские последствия отягощенности человечества патологическими мутациями – это болезни и сокращение продолжительности жизни.

Типы мутаций у человека и их последствия

Тип мутации	Характеристика	Последствия
Генные	Молекулярные изменения в генах	Нарушение синтеза первичных продуктов гена. Генные болезни. Мультифакториальные болезни
Хромосомные	Нарушения в структуре отдельных хромосом	Существенные нарушения органогенеза. Летальные эффекты. Хромосомные болезни
Геномные	Изменения числа хромосом или наборов	Глубокое нарушение эмбрионального развития. Летальные эффекты. Хромосомные болезни

Общий груз мутаций с медицинской точки зрения
выражается в достаточно значимых величинах

Тип наследственной патологии	Распространенность на 1000 человек (в среднем)
Генные болезни	10,0
Хромосомные болезни	5,0
Врожденные пороки развития	20,0
Болезни с наследственной предрасположенностью у детей	10,0
Болезни с наследственной предрасположенностью у взрослых	150,0

Разносторонняя количественная оценка различных факторов показывает, что здоровье населения в развитых странах определяется:

- состоянием здравоохранения и медицинской помощи на 8-14%,
- окружающей средой на 20-22%,
- условиями и образом жизни на 48-50%,
- генетическими факторами на 18-20%.

Доля генетической обусловленности показателей медицинской статистики и здравоохранения

Показатели	Доля вклада, %
Младенческая смертность	20 - 30
Спонтанные аборты и выкидыши	40 - 50
Врожденная глухота	50
Врожденная слепота	70
Умственная отсталость	80
Причины болезней госпитализированных детей	20 - 40
Причины болезней госпитализированных взрослых	20 - 50

Вклад наследственных и средовых факторов в патологию человека

Болезни человека

Собственно наследственные

Мульти-факториальные

«Средовые»

Собственно наследственные болезни

- - фенотипическое проявление мутации как этиологического (причинного) фактора практически не зависит от среды; последняя может только изменять выраженность симптомов и тяжесть течения болезни.
- Это генные и хромосомные наследственные болезни (гемофилия, альбинизм, фенилкетонурия, муковисцидоз, болезнь Дауна и др.).

Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

Их в свою очередь можно подразделить еще на два вида:

- Болезни, наследственность при которых является этиологическим фактором, но для их проявления необходимо действие соответствующего фактора внешней среды (например, подагра, диабет, серповидно-клеточная анемия).
- Болезни, этиологическими факторами при которых являются влияния среды, однако частота возникновения и тяжесть течения этих болезней зависят от наследственной предрасположенности. К таким заболеваниям относятся атеросклероз, ИВС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, псориаз, большинство видов рака и др.

«Средовые» болезни

- Болезни, в происхождении которых наследственность не играет роли. Это, например, травмы, ожоги, инфекционные болезни.
- Генетические факторы в этом случае могут влиять только на патогенез заболевания, т.е. на особенности протекания патологических процессов (скорость регенерации, выздоровления, компенсации функций и др.).

- Общим этиологическим фактором собственно генетических заболеваний служит патологическая наследственность (в виде геномных, хромосомных и генных мутаций). Соответственно, принято различать **генные** и **хромосомные** болезни.

- Заболевания, обусловленные изменениями структуры молекулы ДНК (генные мутации), называются генными болезнями (**моногенные синдромы**).
- Заболевания, обусловленные изменениями числа и структуры хромосом (геномные и хромосомные мутации соответственно), называются **хромосомными болезнями**.

- Помимо геномных, хромосомных и генных мутаций причинами возникновения наследственных болезней могут быть и иные изменения генетического материала (нетрадиционный тип наследования): нарушение сплайсинга ДНК, увеличение числа (экспансия) тринуклеотидных повторов, геномный импринтинг и др.

Нарушение сплайсинга

- нарушенный сплайсинг пре-мРНК аргининсукцинатсинтетазы приводит к цитрулинемии (респираторные расстройства, судороги, угнетение нервной системы)
- нарушенный сплайсинг пре-мРНК глобинов - к различным типам талассемий (наследственные гемолитические анемии, характеризующиеся нарушением синтеза глобина)
- нарушенный сплайсинг пре-мРНК иммуноглобулинов - к заболеваниям, связанным с нарушением синтеза тяжелых цепей антител.

Экспансия тринуклеотидных повторов

- Под экспансией ДНК понимают увеличение числа копий коротких повторяющихся последовательностей нуклеотидов внутри кластера при передаче генетической информации от родителей потомкам.
- увеличение числа тринуклеотидных повторов вызывают такие заболевания как синдром ломкой X-хромосомы, атрофическая миотония, болезнь Гентингтона, X - сцепленную бульбоспинальную амиотрофию, спиноцеребеллярные дегенерации и др.

Болезни импринтинга

- К настоящему времени обнаружено около 30 генов, которые по-разному экспрессируются в отцовских и материнских хромосомах.
- Классическим примером болезней импринтинга являются синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана, основными клиническими проявлениями которых является умственная отсталость разной степени тяжести в сочетании с тяжелыми неврологическими нарушениями.

Болезни импринтинга

- Наиболее частой причиной возникновения синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана является делеция критического региона (q11 – q13) в хромосоме №15.
- Синдром Прадера-Вилли развивается, когда ребенок наследует делетированную 15 хромосому от отца.
- Причиной проявления синдрома Ангельмана является делеция в этой же области, но на материнской хромосоме 15.
- Таким образом, возникновение этих двух клинически различающихся наследственных синдромов зависит от родительского происхождения хромосомной мутации.

Клинический полиморфизм

- Для наследственных болезней характерен клинический полиморфизм, который проявляется в различии у индивидов времени начала болезни, в динамике появления симптомов, в их спектре и степени выраженности, в течении болезни и ее исходе.
- клинический полиморфизм обусловлен взаимодействием генетических и средовых факторов. Важное место в этом феномене занимают такие генетические явления, как генетическая гетерогенность организмов, пенетрантность и экспрессивность генов, явления плейотропии и взаимодействие аллельных и неаллельных генов.

Хорея Гентингтона

- (от греч. choreia — танец) — хронически прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующееся сочетанием хореического гиперкинеза и деменции.



(из www.medkursor.ru)

Клинический полиморфизм

- Хорея Гентингтона является хорошо изученным аутосомно-доминантным заболеванием, основу патогенеза которого составляет поражение базальных ганглиев головного мозга. Начинается заболевание с появления гиперкинезов, время появления которых варьирует у разных больных в весьма широких пределах. Со временем начала заболевания коррелирует и его тяжесть. Важно отметить, что большой полиморфизм проявлений обнаруживается и у членов одной семьи, в этом случае причина полиморфизма едва ли кроется в генетической гетерогенности болезни.

Манифестация заболеваний

- Чаще всего наследственные болезни проявляются еще до рождения (в эмбриональном периоде), либо сразу после рождения, однако имеются и такие, которые дают первые симптомы только в зрелом или даже в пожилом возрасте. В этих случаях говорят о т.н. манифестации заболевания.
- Так, например, мозжечковая атаксия впервые обнаруживается у носителей соответствующего мутантного гена в возрасте 20-30 лет. Такие распространенные заболевания как подагра, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера проявляются в основном в зрелом возрасте или в старости.

Клиническая манифестация моногенных болезней в онтогенезе

Возраст больных	Доля больных с клинической манифестацией, %
Новорожденные	25
3 года	70
Конец пубертатного периода	90

Наследственная и врожденная патология

- В медицине существуют два понятия, выражаемые терминами "наследственные болезни" и "врожденные болезни". Эти понятия не являются синонимами, так как врожденные болезни (проявляющиеся с момента рождения) могут быть обусловлены как наследственными, так и средовыми факторами.
- Например, причинами таких аномалий как «волчья пасть», «заячья губа», полидактилия, синдактилия, пороки сердца и других внутренних органов могут быть не только мутантные гены, но и воздействие на плод во время беременности со стороны любого (не обязательно мутагенного) фактора, способного нарушить развитие.