

Профессор
А.А.Шутов

Наследственные
заболевания нервной
СИСТЕМЫ

Болезни человека

1. Ненаследственные:

механические повреждения

интоксикации

инфекции

некоторые психические болезни

2. Врождённые

(нейросифилис, токсоплазмоз)

3. Наследственные

а. Наследственное предрасположение

б. Хромосомные

неполовых хромосом

половых хромосом

в. Генные (молекулярные)

моногенные (болезни обмена:

полигенные белкового

углеводного

липидного

наследственные болезни

неуклонный рост

ТОЛЬКО моногенно наследуемых

1958 год - 412

1978 - 1368

1985 – 2905

1990 - 4000

2000 - более 5000

Болезней нервной системы

500

Причины роста

- 1.экологические

- *увеличение радиационного фона
- *химическое загрязнение среды

- 2. медицинские

- *улучшение лечебной помощи
- *высокий уровень родовспоможения и реанимации новорождённых
- *генетически опасные лекарства

Причины роста

- 3.социальные

- *Алкоголизация, наркомания, токсикомания населения

- *родственные браки (имбридинг) – особо опасны

- Запрет в БИБЛИИ !

- *постарение населения

- (болезнь Альцгеймера
хорея Гентингтона)

- * Ранние или поздние браки и связанное с этим деторождение

Синдром Дауна

Возраст матери и риск рождения:

Матери 20лет:	1:2300	родов
• 25лет:	1:1600	
• 30 лет	1:1200	
• 35 лет	1: 890	
• 40 лет	1: 290	
• 45 лет	1: 100	
• более 45 лет	1: 46	
•		

Медицинская генетика - наука об эндогенных факторах здоровья

Выделены гены:

- *чувствительности к боли
- *предрасположенности к раку (17 хр. - яичников, груди)
- *изменения коллагена в межпозвонковых дисках (дорсопатии)
- *предрасположенности к соли
 - группа риска к ожирению,
 - курению,
 - алкоголю,
 - гипертонии

Выделены гены

- **предопределяющие особенности личности**

*реакции на стресс

Стресс --- гормоны ---неправильно
«закручиваются» белки --- «испорченные»

Белки накапливаются в мозге ----

АБЕРРАНТНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

*гены жестокости *агрессивности

*преступных склонностей *страха

*авантюризма *самоубийства

Выделены гены

предопределяющие особенности

ПСИХИКИ:

ЭМОЦИИ

ИНСТИНКТЫ - гены отца

ПАМЯТЬ

ИНТЕЛЛЕКТ

ЛОГИКА - гены матери

Материнского инстинкта : 2 гена, оба от отца,
но для дочери

Общие признаки наследственных болезней нервной системы

1. Начало заболевания в любом возрасте
2. Врождённый характер ??
3. Семейный характер.
4. Без видимой причины.
5. Прогрессирующий тип течения.
6. Скелетные деформации (стопа Фридрейха)
7. Умственная отсталость (Ньютон, Эйнштейн, Гёте)
8. Специфические признаки (кольцо Кайзера-Флейшера)
9. Дегенеративный характер.
10. Отсутствие инфекционных симптомов.
11. Вовлечение многих систем и органов (плейотропизм гена)

Болезни нервной системы

- **Характеризуются:**
 - *отсутствием менингеальных симптомов
 - * редкостью нарушений чувствительности
 - * элективностью поражения
- При всей избирательности поражения структур нервной системы практически всегда выявляется
- **ПОЛИСИСТЕМНОСТЬ**

Классификация наследственных заболеваний нервной системы

Болезни с преимущественным поражением:

1. Периферического двигательного нейрона
невральные амиотрофии (Шарко-Мари-Тут, от сдавления)
спинальные амиотрофии, БАС
2. Нейромышечные дегенерации (миопатии, миотонии, миастения, пароксизмальный паралич)
3. Пирамидной системы (боковой склероз)
4. Экстрапирамидной системы (хорея Генггинтона, болезнь Паркинсона, ГЦД, болезнь Минора, торсионная дистония)
5. Системы координации (мозжечковые атаксии)
6. Зрительных нервов (атрофия Лебера)
6. Липидозы (болезнь Тея-Сакса и др.)
7. Факоматозы (бластоматозы) (болезни Реклингаузена, Страдж-Вебера, Гиппель-Линдау)
8. Вегетативной нервной системы (мигрень)

Методы диагностики НБ

- **Впереди** лечения Боги поставили **диагноз**
- В каждом случае, у каждого больного врач должен **ответить на вопрос:** это заболевание врождённое?
- **ненаследственное** или всё-таки **НАСЛЕДСТВЕННОЕ?**
- **ЕДИНИЦЕЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЯВЛЯЕТСЯ СЕМЬЯ ВО ВСЕЙ СЛОЖНОСТИ РОДСТВЕННЫХ ОТНОШЕНИЙ**

Методы диагностики

- 1.Общеклиническое и неврологическое обследование больного и всех родственников, начиная с первой линии родства и далее как можно глубже к истокам семьи по линии матери и отца

Составление родословной таблицы

Анализ таблицы

а. Тип передачи признака

доминантный * рецессивный * сцепленный с
полом

Доминантный тип: фенотипический эффект мутантного гена проявляется в гетерозиготном состоянии мутантного гена. Патология просматривается по вертикали. Могут быть пропуски поколений.

Рецессивный тип передачи

Фенотипический эффект мутантного гена клинически проявляется в гомозиготном его состоянии.

Характерен семейный характер патологии (передача по горизонтали)

Рождаются дети здоровых родителей.

НБ, сцепленная с полом

Передаётся (сцеплена) в основном с генами **X хромосомы**.

1. Болеют главным образом **мужчины**

(наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, миопатия Дюшенна)

2. кондукторы - **женщины**

Анализ родословной таблицы

можно выявить экспрессивность мутантного гена
определяет степень выраженности заболевания,
тяжесть клинических его симптомов

формы доброкачественные и злокачественные

Можно выявить пенетрантность мутантного гена

% клинической проявляемости патологически
изменённого гена относительно частоты его
носительства (хорея Гентингтона – 100%
пенетрантность

Анализ родословной таблицы

Явление семейного клинического полиморфизма заболевания

Внутрисемейный:

НБ у разных членов **одной семьи** имеет:

- 1.различную клиническую картину;
- 2.различную тяжесть клинических проявлений и степень инвалидизации;
- 3.разный возраст дебюта заболевания;
- 4.разный тип течения (медленно-,быстро прогрессирующий, сверхострое течение).

Создаётся впечатление: члены одной семьи болеют разными

- наследственными заболеваниями

Анализ родословной таблицы

Выявление межсемейного клинического полиморфизма НБ

Одно и то же наследственное заболевание в разных семьях может иметь разные клинические проявления. Культивируется «свой» вариант патологии (эффект родоначальника).

Создаётся впечатление: семьи страдают разными наследственными заболеваниями.

Межсемейный клинический полиморфизм не исключает внутрисемейного.

Анализ родословной таблицы

Выявляет:

Имбридинг

Отягощённость патологии

(эпилепсия, алкоголизм, шизофрения, деменция и др.)

Семейную «линию» (инсультная, инфарктная, гипертоническая)

Гетерозиготное носительство мутантного гена

Даёт информацию для прогнозирования наследственного заболевания в потомстве.

Молекулярная диагностика НБ

- Выявление наличия мутантного гена в том или другом участке хромосом, т.е. **динамической нестабильности тринуклеотидного участка ДНК** (ДНК -диагностика)
- **КАРТИРОВАНИЕ МУТАНТНЫХ ГЕНОВ (ТРИПЛЕТОВ ДНК)** предпринято более чем у 300 НБ нервной системы
- Невральная амиотрофия (Шарко-Мари-Тут) - 1
- Хорея Гентингтона - 4

Картирование генов

- Юношеская миоклоническая эпилепсия - 6
- Преждевременного старения (канцерогенный) – 8
- Спинальная амиотрофия - 10
- Болезнь Фридрейха – 9
- Наследственные атаксии – 6, а также 3, 12.14
- Гепато-церебральная дегенерация – 13
- Гемиплегическая семейная мигрень – 13
- Нейрофиброматоз – 17
- Невропатия от сдавления -17
- Миотоническая дистрофия – 19
- Миопатия Дюшена – 21
- Болезнь Альцгеймера – 21
- Болезнь Дауна – 21 – трисомия; 15- 21 – транслокация; 46-47 - мозаицизм

Тяжесть НБ

- * Экспансия тринуклеотидных повторов – универсальный механизм нейрогенеритарного процесса.
- С нарастанием длины тринуклеотидного (триплета) участка гена заболевание в поколениях
 - 1.начинается всё в более и более молодом возрасте,
 - 2.протекает всё более и более злокачественно.
Это явление А Н Т И Ц И П А Ц И И (упреждения)

Тяжесть НБ

зависит от длины тринуклеотидного участка ДНК – числа повторов триплетов нормального гена.

- От длины триплета зависит экспрессивность и пенетрантность мутантного гена, а также явление антиципации
- в наследственном заболевании.

Молекулярно-генетический анализ

Хорея Гентингтона

4 хромосома

Триплет ЦАГ (цитозин, аденин, гуанин)

Нормальный ген – длина 3-нуклеотидного участка – 12-32 повтора (копии)

Повышение порогового значения, то есть экспансия повторов вызывает заболевание.

40-78 повторов – хорея Гентингтона.

Молекулярно-генетический анализ

Болезнь (атаксия) Фридрейха

9 хромосома триплет ГАА (гуанин,
аденин,
аденин)

Синтез белка фратаксина
(повреждаются митохондрии)

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕН – до 30 КОПИЙ

БОЛЕЗНЬ

до 1500 повторов триплета и более

до 400 – доброкачественный вариант

более 500 копий – злокачественная форма

Молекулярно-генетический анализ

Миотоническая дистрофия

Ген картирован на 19 хромосоме

триплет ЦТГ

В норме – 5 – 37 повторов

Болезнь:

от 50 до нескольких тысяч

Лечение НБ

- **Кардинальное:** воздействие на ДН (генная инженерия –полезное и опасное вмешательство; мораторий)
- **Палиативное:** коррекция метаболических процессов в системе ДНК – информационная РНК – белок.

Принципы палиативного лечения

- 1. Функциональное выключение метаболической системы, в пределах которой «работает» повреждённый фермент.
(фенилкетонурия: диетотерапия)
- 2. Удаление токсических продуктов, образующихся под влиянием мутантного гена.
(ГЦД: медегонная терапия* Купренил)

Принципы палиативной терапии

- 3. Введение метаболитов, образование которых снижено (заместительная терапия).

Паркинсонизм (левопасодержащие препараты)

4. Активирование недостаточного влияния мутантного гена.

(витамин B12, гормоны)

Принципы палиативной терапии

5. **Возмещение** несинтезируемых веществ.

(как это делается при диабете, гемофилии)

6. **Введение** в ткани физиологически активного **белка**.

7. **Использование** индивидуальных информационных **РНК**.

Симптоматическое лечение

- *Лечебная физкультура.
 - Физиотерапия.
 - Бальнеотерапия.
 - Ортопедические пособия.
 - Электро- и магнитостимуляция.
 - Медикаментозная терапия
(миорелаксанты, нейропротекторы и др.
 - Хирургические вмешательства

Профилактика наследственных заболеваний

1. Социальные и общегигиенические мероприятия.
2. Ранняя диагностика.
3. Сверхранняя диагностика (внутриутробная)
 - амниоцентез – 17-18 неделя.
 - колонобиопсия – 7-9 неделя.
4. Массовый скрининг новорождённых.
(фенилкетонурия, гипотиреоз)
5. Выявление гетерозиготного носительства.
6. Регуляция демографических процессов.
7. Рекомендации по деторождению.
8. Выявление и диспансеризация групп риска.
9. Рекомендации по трудоустройству.

Лекция окончена
Ваши вопросы?

