

Генні хвороби. Діагностика спадкових захворювань

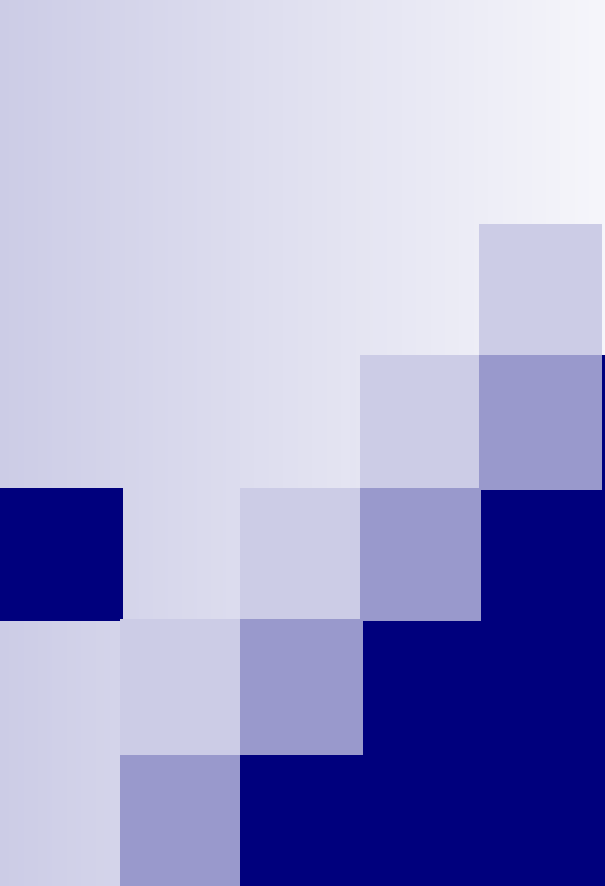
Слайд-лекція

Кафедра медичної біології ХНМУ – 2010

Автор: проф., д. мед. н. В.В.М'ясоєдов

Питання лекції:

1. Генні (молекулярні) хвороби
2. Діагностика, лікування і профілактика спадкових захворювань



1. Генні (молекулярні) хвороби

Мутації – причини спадкових захворювань

- Етіологічними факторами спадкових захворювань є **мутації**:
 - **геномні** (зміна числа хромосом)
 - **хромосомні** (зміна структури хромосом)
 - **генні** (молекулярні)

Генні мутації

- Генні мутації пов'язані з:
 - випадінням (делеції)
 - додаванням (інсерції)
 - перестановкою нуклеотидів у гені (інверсії або заміни)

Examples of notable Mutations

ΔF508 deletion in cystic fibrosis

		2nd base			
		U	C	A	G
U	UUU (Phe/F) Phenylalanine	UCU (Ser/S) Serine	UAU (Tyr/Y) Tyrosine	UGU (Cys/C) Cysteine	
	UUC (Phe/F) Phenylalanine	UCC (Ser/S) Serine	UAC (Tyr/Y) Tyrosine	UGC (Cys/C) Cysteine	
	UUA (Leu/L) Leucine	UCA (Ser/S) Serine	UAA Ochre (Stop)	UGA Opal (Stop)	
	UUG (Leu/L) Leucine	UCG (Ser/S) Serine	UAG Amber (Stop)	UGG (Trp/W) Tryptophan	
C	CUU (Leu/L) Leucine	CCU (Pro/P) Proline	CAU (His/H) Histidine	CGU (Arg/R) Arginine	
	CUC (Leu/L) Leucine	CCC (Pro/P) Proline	CAC (His/H) Histidine	CGC (Arg/R) Arginine	
	CUA (Leu/L) Leucine	CCA (Pro/P) Proline	CAA (Gln/Q) Glutamine	CGA (Arg/R) Arginine	
	CUG (Leu/L) Leucine	CCG (Pro/P) Proline	CAG (Gln/Q) Glutamine	CGG (Arg/R) Arginine	
A	AUU (Ile/I) Isoleucine	ACU (Thr/T) Threonine	AAU (Asn/N) Asparagine	AGU (Ser/S) Serine	
	AUC (Ile/I) Isoleucine	ACC (Thr/T) Threonine	AAC (Asn/N) Asparagine	AGC (Ser/S) Serine	
	AUA (Ile/I) Isoleucine	ACA (Thr/T) Threonine	AAA (Lys/K) Lysine	AGA (Arg/R) Arginine	
	AUG (Met/M) Methionine	ACG (Thr/T) Threonine	AAG (Lys/K) Lysine	AGG (Arg/R) Arginine	
G	GUU (Val/V) Valine	GCU (Ala/A) Alanine	GAU (Asp/D) Aspartic acid	GGU (Gly/G) Glycine	
	GUC (Val/V) Valine	GCC (Ala/A) Alanine	GAC (Asp/D) Aspartic acid	GGC (Gly/G) Glycine	
	GUA (Val/V) Valine	GCA (Ala/A) Alanine	GAA (Glu/E) Glutamic acid	GGA (Gly/G) Glycine	
	GUG (Val/V) Valine	GCG (Ala/A) Alanine	GAG (Glu/E) Glutamic acid	GGG (Gly/G) Glycine	

Selection of notable mutations, ordered in a standard table of the genetic code of amino acids.

Clinically important missense mutations generally change the properties of the coded amino acid residue between being basic, acidic, polar or nonpolar, while nonsense mutations result in a stop codon.

Amino acids

- Basic (Blue)
- Acidic (Pink)
- Polar (Green)
- Nonpolar (hydrophobic) (Yellow)

Fragile X Syndrome

Polyglutamine (PolyQ) Diseases

- Huntington's disease
- Spinocerebellar ataxia (SCA) (most types)
- Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease)
- Dentatorubral-pallidoluysian atrophy

Mutation type

- Trinucleotide repeat (Purple line)
- Deletion (Cyan line)
- Missense (Green arrow)
- Nonsense (Red arrow)

β-Thalassemia

McArdle's disease

β-Thalassemia

- Myotonic dystrophy
- SCA 8

Prostate cancer

Colorectal cancer

Sickle-cell disease

Friedreich's ataxia

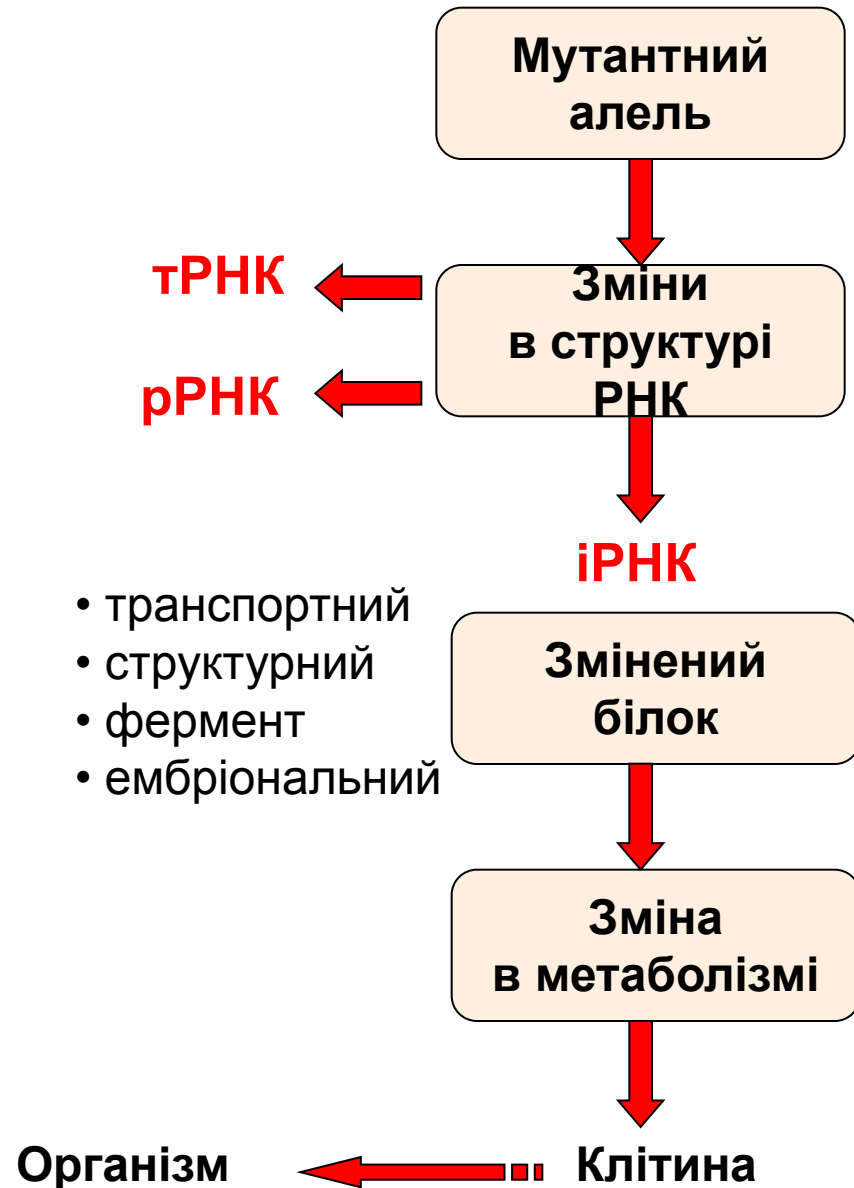
- **Генні хвороби** — різноманітні за клінічними проявами захворювання, зумовлені генними мутаціями
- **Характерним є менделевське успадкування**
- Відхилення від менделевсько-морганівських правил можуть бути пов'язаними із фенотиповими ефектами генів (**летальність, стерильність**)

- Загальна частота генних хвороб у популяції складає **1-2%**
- Умовно, частоту генних захворювань вважають
 - **високою**, якщо вона зустрічається з частотою
1 випадок на 10.000 новонароджених
 - **середньою** - **1 на 10.000 - 40.000 новонароджених**
 - і далі - **низькою**

- **Одна й та ж генна хвороба може зумовлюватися різними мутаціями**
- Наприклад, у гені **муковісцидозу** описано біля 200 мутацій, що викликають хворобу
- Понад 30 патологічних мутацій відомо для гена фенілкетонурії

- Мутації, що викликають спадкові захворювання, можуть змінювати

- **структурні**
- **транспортні й**
- **ембріональні білки**
- **ферменти**



Первинні ефекти мутантних алелів

- Первинні ефекти мутантних алелів можуть проявлятися в 4 варіантах:
 - **відсутність синтезу** поліпептидного ланцюга (білка)
 - синтез **аномального** за первинною структурою поліпептидного ланцюга (білка)
 - кількісно **недостатній синтез** поліпептидного ланцюга (білка)
 - кількісно **надлишковий синтез** поліпептидного ланцюга (білка)

Час прояву спадкового захворювання

- Час прояву спадкового захворювання залежить від ролі продуктів порушених генів:
 - хвороби, викликані порушеннями транскрипційних факторів, проявляються **внутрішньоутробно**
 - при патології ферментів – **на 1-ому році життя**
 - при патології рецепторів – **від 1 року до пубертантного періоду**
 - при патології модуляторів білкових функцій – **у ранньому дорослому періоді до 50 років**

Фенотипові ефекти патологічних мутацій

ВКЛЮЧАЮТЬ

- **летальність** на ранніх стадіях розвитку зародка, до імплантації.
Це проявляється у вигляді зачаття, що не відбулося (імплантації), у фертильних жінок при нормальному статевому житті

Якщо розвиток ембріона не зупинився на ранніх стадіях, то фенотипові ефекти можуть формуватися у вигляді 3 варіантів:

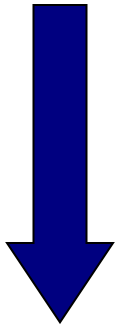
- **дизморфогенез** (уроджені вади розвитку),
- **порушений обмін речовин**,
- **змішані ефекти** (дизморфогенез і аномальний обмін речовин)

Генокопії

- Мутації різних генів можуть призводити до подібних фенотипових ефектів, подібної клінічної картини
- **Генокопія** – це подібність фенотипових проявів мутацій різних генів

Генокопії

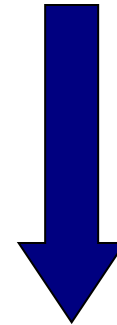
Мутантний
ген 1



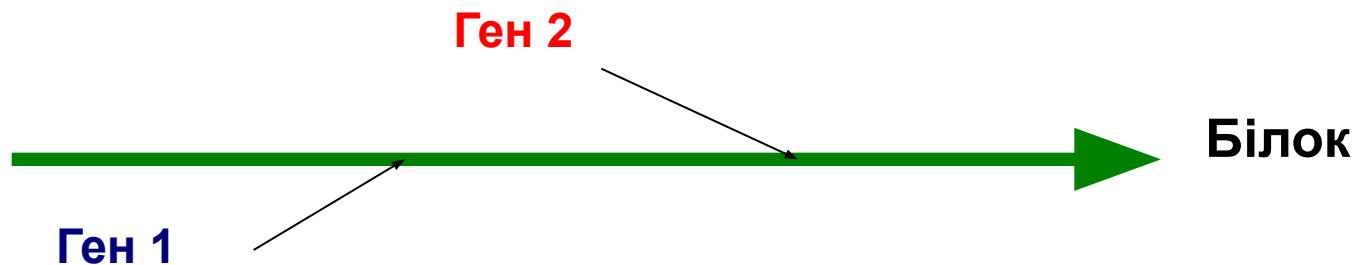
Патологічний
фенотип

=

Мутантний
ген 2



Патологічний
фенотип



Класифікація генних хвороб

- Класифікація генних хвороб може бути **генетичною, клінічною, патогенетичною**
- У залежності від функції первинних продуктів відповідних генів генні хвороби поділяються на
 - спадкові порушення ферментних систем (ферментопатії або ензимопатії)
 - дефекти білків крові (гемоглобінопатії)
 - дефекти структурних білків (колагенові хвороби)
 - генні хвороби із нез'ясованим первинним біохімічним дефектом

- У відповідності до **генетичного принципу класифікації** генні хвороби можна поділити на групи згідно із **типами успадкування**:
 - аутосомно-домінантні
 - аутосомно-рецесивні
 - Х-зчеплені доміантні
 - Х-зчеплені рецесивні
 - Y-зчеплені (голандричні)
 - мітохондріальні.

- Така класифікація допомагає визначити **вид медико-генетичної допомоги**

- **Клінічний принцип класифікації** визначається залученістю до патологічного процесу різних **систем і органів**:
- Розрізняють спадкові хвороби
 - нервові
 - нервово-м'язові
 - шкірні
 - очні
 - опорно-рухового апарату
 - ендокринні
 - крові
 - серцево-судинної системи
 - психічні
 - сечостатевої системи та ін.

- **Патогенетична класифікація** поділяє спадкові хвороби на 3 групи в залежності від основного патогенетичного ланцюга:
 - спадкові хвороби обміну речовин
 - уроджені вади розвитку (моногенної природи)
 - комбіновані стани

■ спадкові хвороби обміну речовин поділяють за типами обміну:

- порушення вуглеводного
- амінокислотного обміну
- обміну вітамінів, ліпідів, металів та ін.
- До спадкових захворювань обміну речовин належать **ферментопатії (ензимопатії)**

- В основі ферментопатій полягають:
 - зміни активності фермента
 - зниження інтенсивності його синтезу (у гетерозигот 50% активність фермента порівняно з нормальним станом)

Гемоглобінопатії

- Група захворювань, що викликаються **первинним дефектом пептидних ланцюгів гемоглобіну і пов'язаними з цим порушенням його властивостей і функцій** (метгемоглобінопатії, еритроцитози, серпоподібно-клітинна анемія, таласемія та ін.)

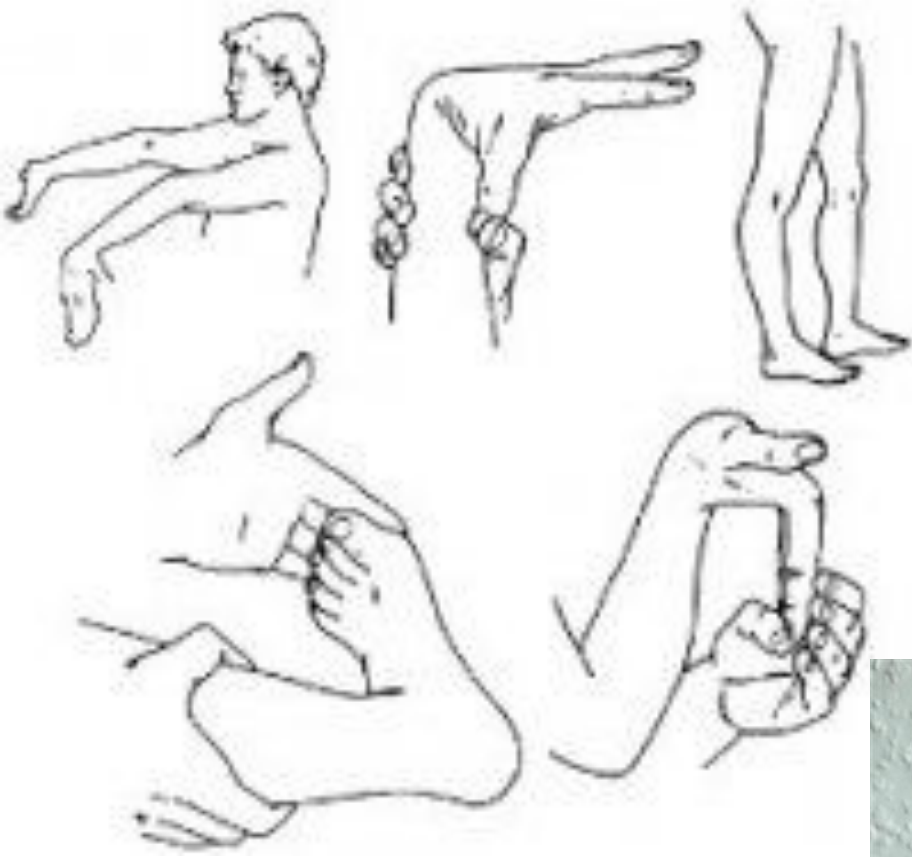
Колагенові хвороби

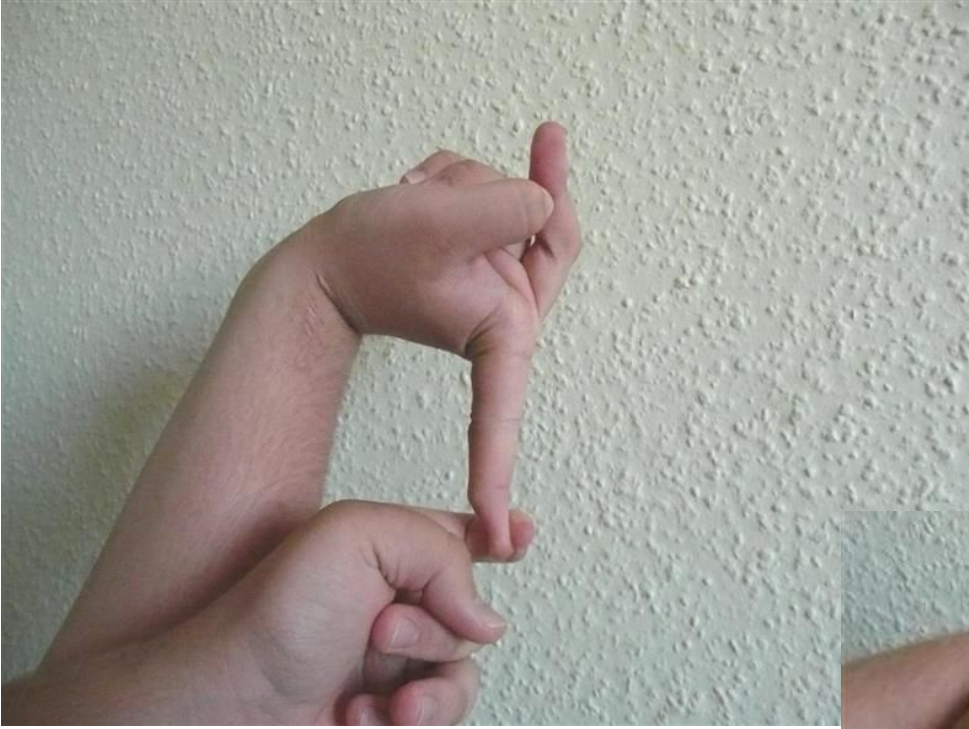
- Хвороби порушення обміну сполучної тканини
- В основі - **генетичні дефекти біосинтезу й руйнації колагену** – компонента сполучної тканини (хвороба Елерса-Данло, хвороба Марфана)



Синдром Елерса-Данло:

- розтяжність шкіри
- рубці на лобі



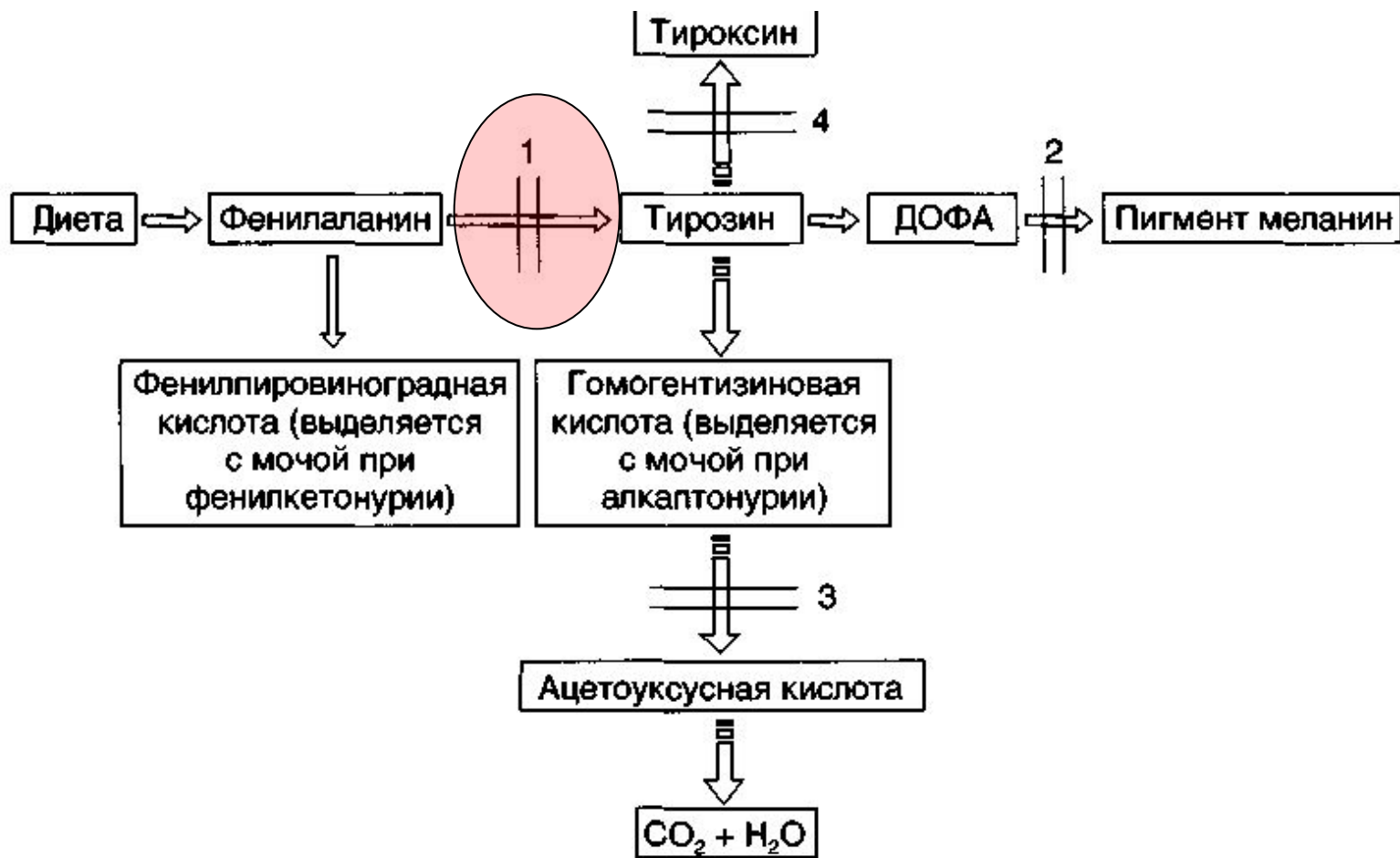


Спадкові хвороби обміну амінокислот

- Найчисленніша група спадкових захворювань обміну речовин
- Майже всі успадковуються за **аутосомно-рецесивним типом**
- Причина захворювань — недостатність фермента, відповідального за синтез амінокислот
- Хвороби супроводжуються **блювотою і зневодненням організму, летаргічним станом або збудженням і судомами**
- У дорослішому віці проявляється пригнічення розумового і фізичного розвитку

Фенілкетонурія (ФКУ)

- Уперше описана **О. Фелінгом** у **1934 р.**
- У хворих **порушено перетворення амінокислоти фенілаланіну в тирозин** через різке зниження активності фермента **фенілаланінгідроксилази**
- Внаслідок вміст фенілаланіну в крові і сечі хворих значно зростає
- Далі фенілаланін перетворюється в **феніл-ПВК**, яка є **нейротропною отрутою** і порушує формування мієлінової оболонки навколо аксонів центральної нервової системи



Біохімічні «блоки» при спадкових порушеннях обміну амінокислот:
1) ФКУ; 2) альбінізмі; 3) алкаптонурії; 4) уродженій недостатності тироксину

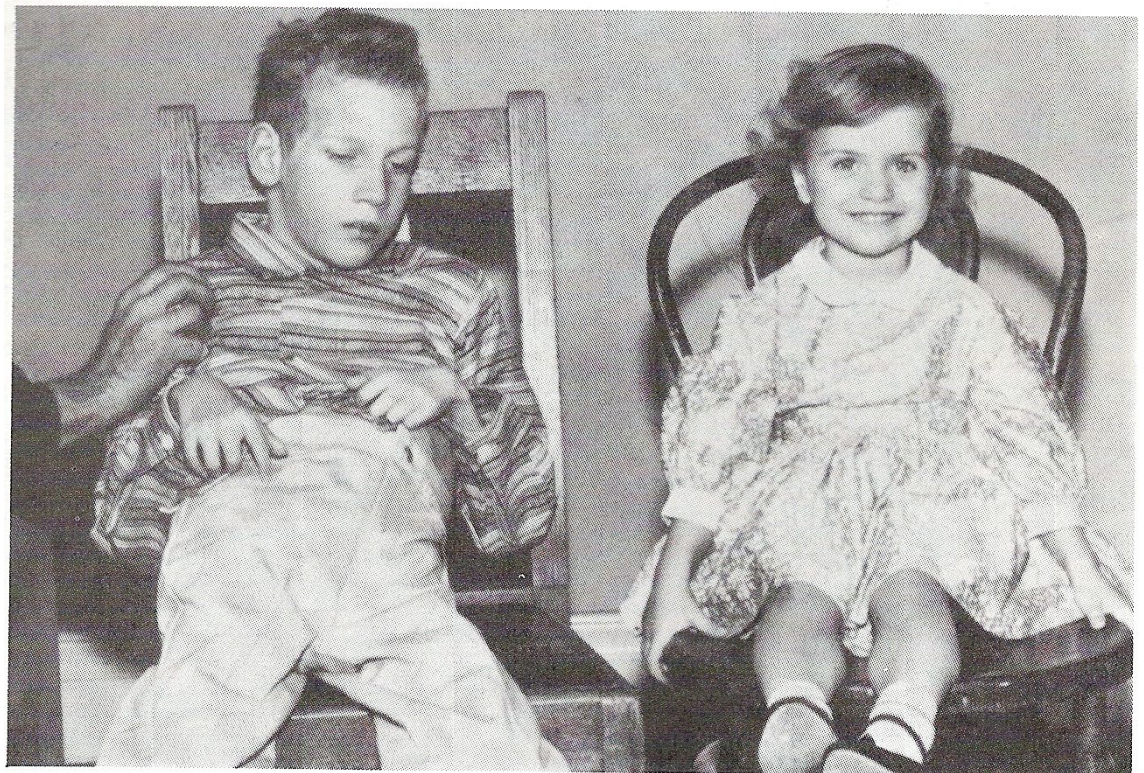
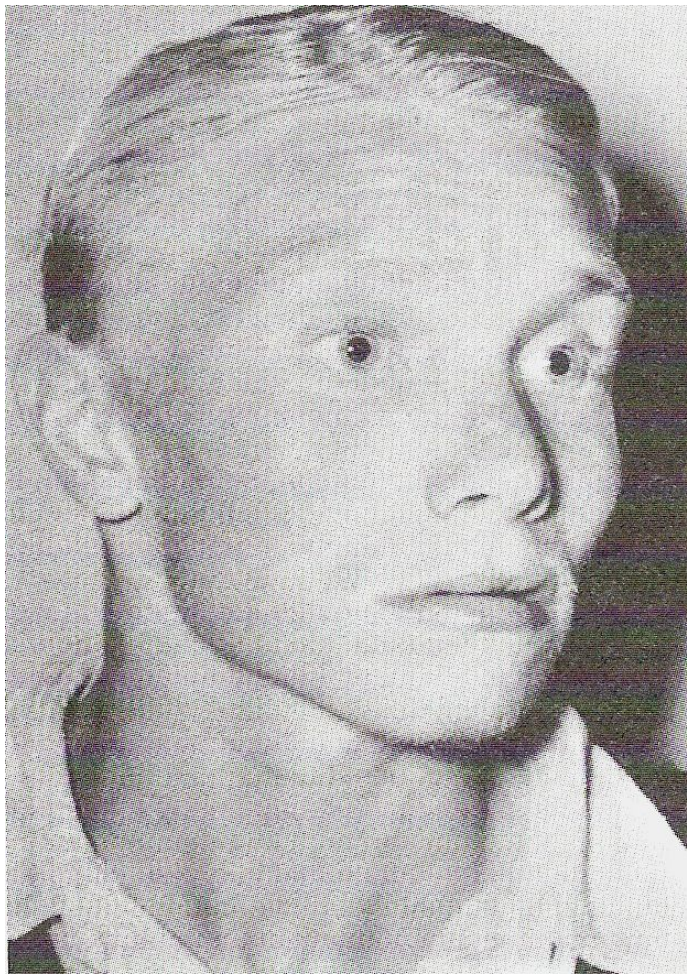
- ФКУ зустрічається у світі з частотою **1 на 1000 новонароджених**. Однак за цим показником є значні відміни між популяціями:
 - 1:2600 у Турції
 - 1:4500 в Ірландії
 - 1: 30000 у Швеції
 - 1:119000 в Японії
- Частота гетерозиготного носійства у більшості європейських популяцій становить **1:100**
- Локус (фенілгдроксилази) розташований у довгому плечі 12-ї хромосоми. Можливою є молекулярно-генетична діагностика і виявлення гетерозиготного носійства.
- *Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом*

- Відомо декілька форм фенілкетонурії (різняються за тяжкістю)
- Це пов'язано з наявністю 4-х алелів гена і їхніми комбінаціями
- Дитина з фенілкетонурією **народжується здоровою**, але в перші ж тижні у зв'язку із надходженням фенілаланіну до організму із молоком матері **розвивається підвищена збудливість і судомний синдром, схильність до дерматитів**, сеча і пот хворих мають характерний **«мишачий» запах**, але **головними симптомами ФКУ є судомні напади й олігофренія**

- Більшість хворих — **блондини із світлою шкірою і блакитними очима** (недостатній синтез меланіну)
- Діагностика ФКУ: клінічні дані, біохімічний аналіз сечі (на феніл-ПВК), крові (на фенілаланін)
 - Для цього декілька крапель крові на фільтровальному папері піддають **хроматографії і визначають вміст фенілаланіну**



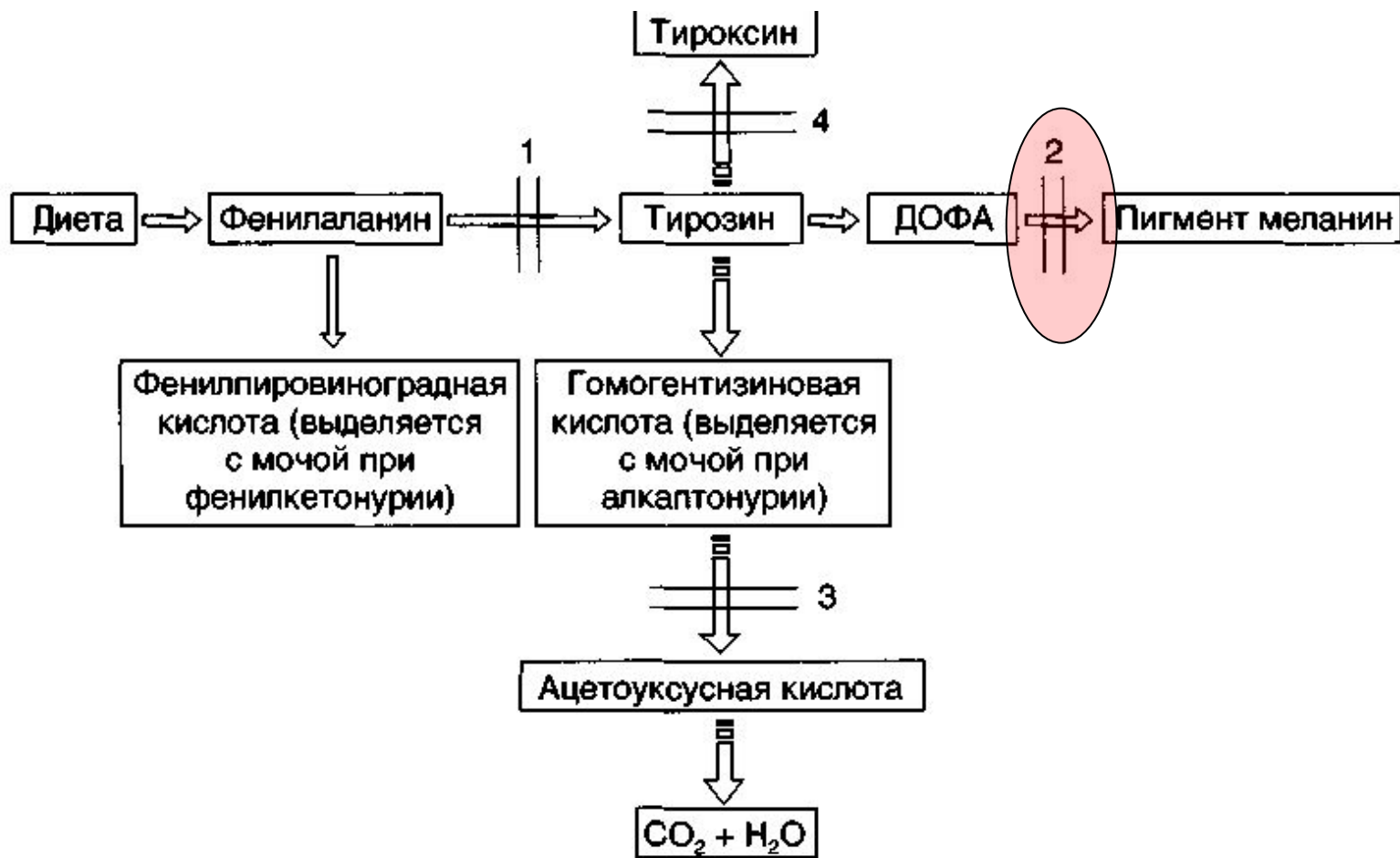
- Іноді застосовують **пробу Фелінга** — до 2,5 мл свіжої сечі дитини додають 10 крапель 5% розчину трьоххлористого заліза та оцтової кислоти. Поява синьо-зеленого забарвлення вказує на наявність захворювання
- Лікування ФКУ добре розроблено і полягає у призначенні хворому **дієти** (овочі, фрукти, варення, мед) і спеціально оброблених **гідролізатів білків із низьким вмістом фенілаланіну** (лофелак, кетоніл, мінафен та ін.).
Маркировка продукції



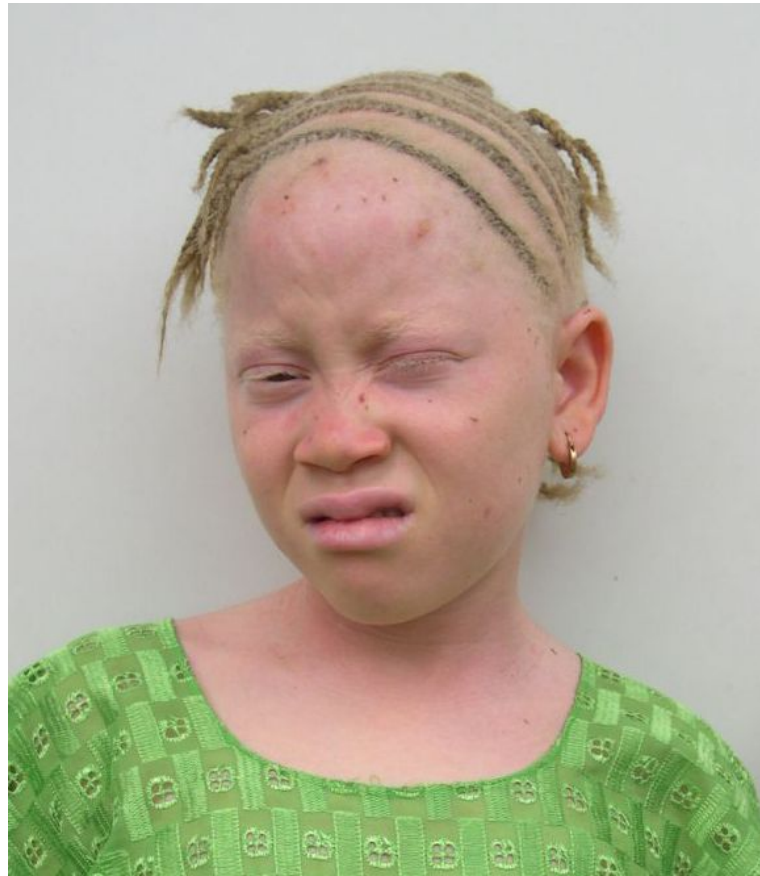
- На даний час розроблено **методи допологової діагностики**
- Рання діагностика і профілактичне лікування запобігає розвитку хвороби

Альбінізм (очно-шкірний)

- Захворювання описано у **1959 р.**, зумовлено **відсутністю синтеза фермента тирозинази**
- У хворих
 - знебарвлення шкіри, волосся, очей, незалежно від раси і віку
 - шкіра хворих рожево-червона, абсолютно не піддається засмазі. Має схильність до злоякісних новоутворень
 - волосся біле або жовтувате
 - райдужка сіро-блакитного кольору, але може бути й рожеватою через віддзеркалення світла від очного дна
 - сильний страх світла, зір знижений і не покращується із віком.
- Альбінізм зустрічається з частотою **1 на 39.000**, успадковується за аутосомно-рецесивним типом
- Ген локалізований на довгому плечі 11-ї хромосоми



Біохімічні «блоки» при спадкових порушеннях обміну амінокислот:
1) ФКУ; 2) альбінізмі; 3) алкаптонурії; 4) уродженій недостатності тироксину





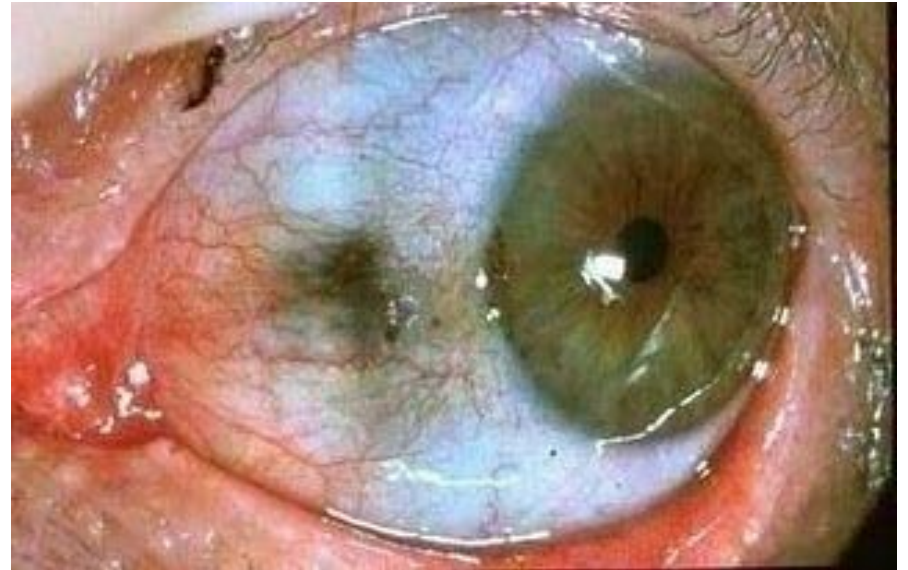


Райдужка при альбінізмі

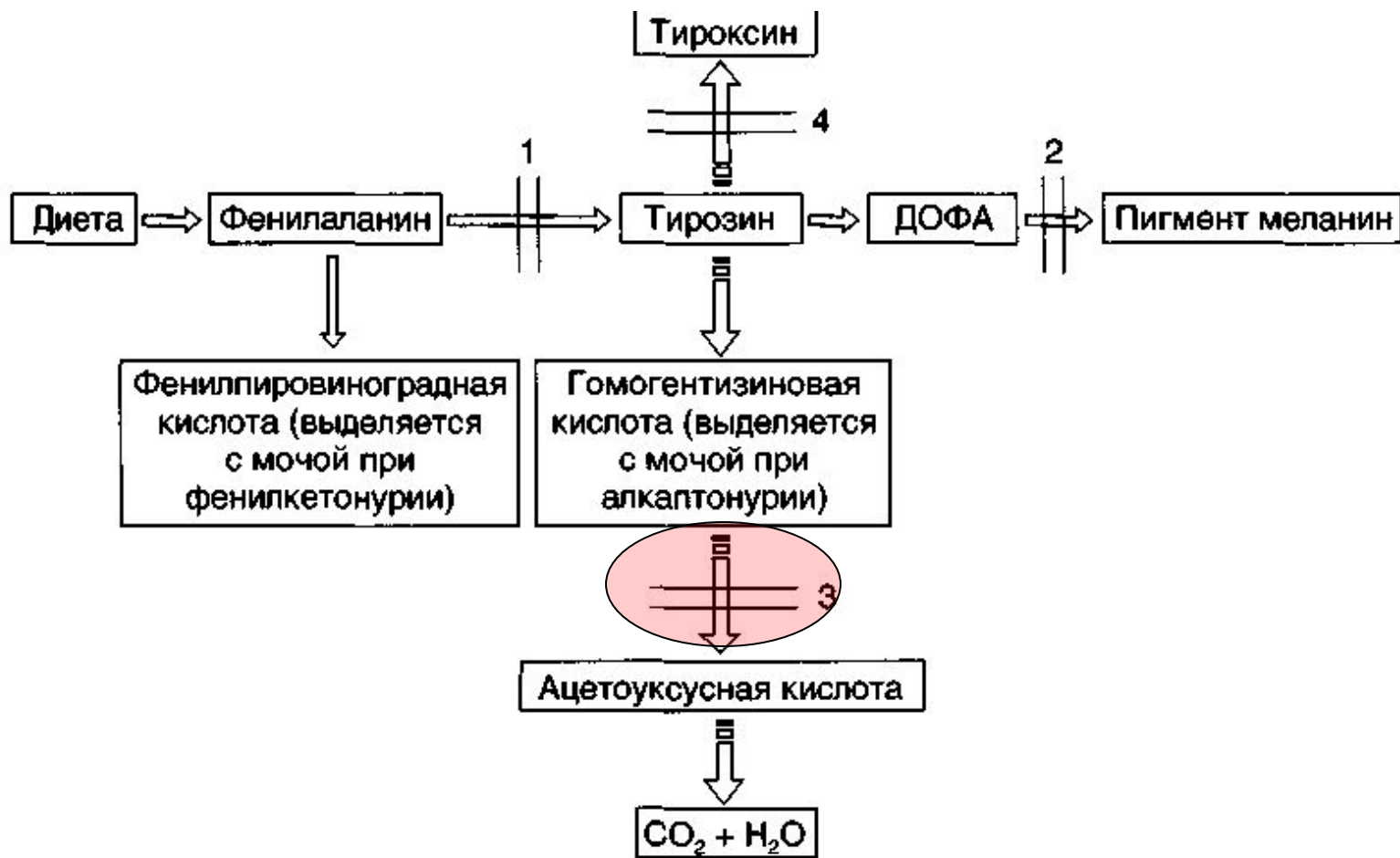


Алкаптонурія

- Перше описане генне захворювання (**1909 р., А. Гаррод**)
- Уроджене **порушення обміну фенілаланіну і тирозину (недостатність гомогентизат-1,2-діоксигенази)**, що характеризується екскрецією гомогентизинової кислоти із сечею
- Клінічно зазвичай проявляється **остеоартритами**
- При зберіганні сечі або додаванні луги сеча темніє (наслідок утворення продуктів полімеризації гомогентизинової кислоти)
- **Охроноз** (наприклад, блакитне забарвлення вух) і артрити
- Лікування симптоматичне







Біохімічні «блоки» при спадкових порушеннях обміну амінокислот:
 1) ФКУ; 2) альбінізмі; **3) алкаптонурії**; 4) уродженій недостатності тироксину

Аміноацидурії

- Аміноацидурії - **виведення підвищеної кількості амінокислот** із сечею або наявність у сечі продуктів їхнього обміну, які в нормі не містяться в ній (наприклад, кетонові тіла)
- Розвивається переважно внаслідок спадкових порушень транспорту амінокислот через епітелій ниркових каналців
- Сумарна частота різних **урій** (включаючи ФКУ) сягає (за деякими, скоріше заниженими, оцінками) **1:200 новонароджених**

■ Симптомами захворювань є:

- діарея
- затримка розумового розвитку
- епілепсія
- атаксія
- ураження печінки
- блювота
- задишка

- **Лікування** проводять індивідуально (залежно від конкретного дефекта)
 - дієта із зниженим вмістом білка
 - прийом великої кількості води
 - підлужування сечі для запобігання утворенню каменів

спадкові захворювання, пов'язані з порушенням обміну вуглеводів

- Вуглеводи входять до складу низки біологічно-активних речовин — гормонів, ферментів, мукополісахаридів, що виконують енергетичну і структурну функції
- Внаслідок порушення вуглеводного обміну розвивається **глікогенова хвороба (глікогенози – 7 типів), галактоземія** та ін.

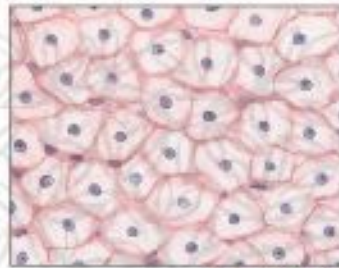
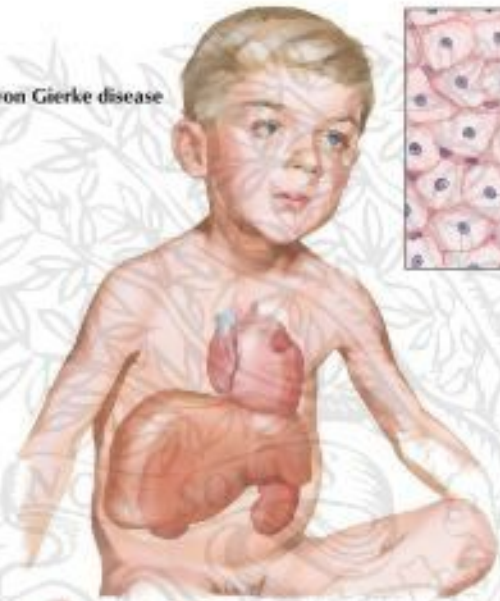
Глікогенова хвороба (глікогенози)

- Пов'язана із порушенням синтезу й розпаду глікогену — тваринного крохмалю
- Глікоген – депо глюкози в організмі
- При порушенні процесів синтезу й утилізації глікогену у людини розвиваються різні типи **глікогенозів**
- До них належать **хвороба Гірке, хвороба Помпе** та ін.

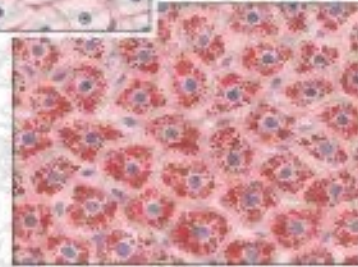
Глікогеноз (I тип — хвороба Гірке)

- Перетворення глікогену в глюкозу не відбувається, позаяк відсутній фермент глюко-6-фосфатаза, який регулює рівень глюкози в крові
- Внаслідок у хворого розвивається **гіпоглікемія**
- У печінці, нирках і слизовій кишечника накопичується глікоген
- Хвороба успадковується за **аутосомно-рецесивним типом**
- Відразу ж після народження головними симптомами хвороби є **гіпоглікемічні судоми і гепатомегалія** (збільшення печінки)
- З 1-го року життя відзначається **затримка росту**
- Характерним є вигляд хворого: **велика голова, «лялькове обличчя», коротка шія, живіт, що випинає**. Крім того, відзначаються носові кровотечі, затримка фізичного і статевого розвитку, м'язова гіпотонія. Інтелект при цьому нормальний. У крові підвищується рівень сечової кислоти, тому з віком може розвинути подагра
- Як лікування застосовується **дієтотерапія**: частий прийом їжі, підвищений вміст вуглеводів і обмеження жирів у дієті

von Gierke disease



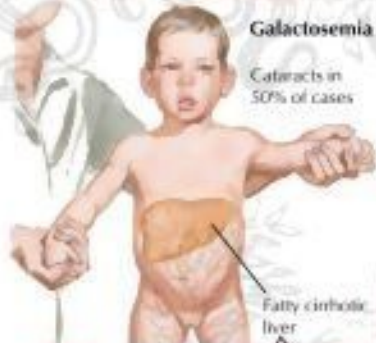
Liver section.
Stained with hematoxylin-eosin.
large cells with fine vacuoles



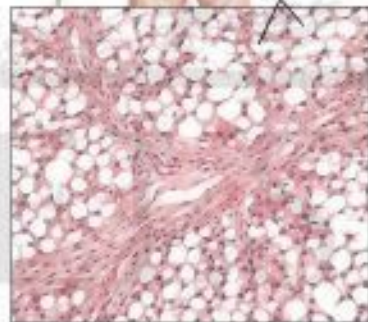
Intracellular glycogen. Stained with Best carmine

Galactosemia

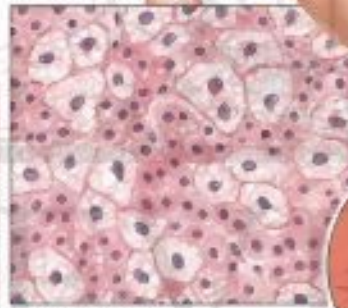
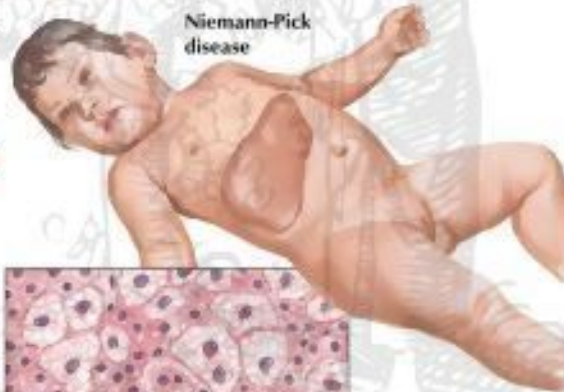
Cataracts in
50% of cases



Fatty cirrhotic
liver



Niemann-Pick
disease

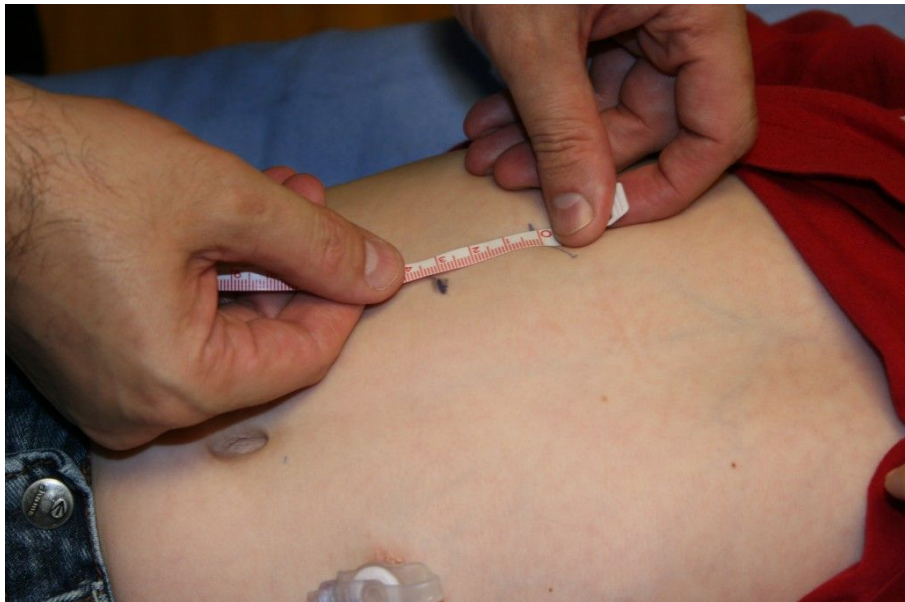


Foam cells in liver

Cherry-red spot
in macula



*F. Netter
M.D.*

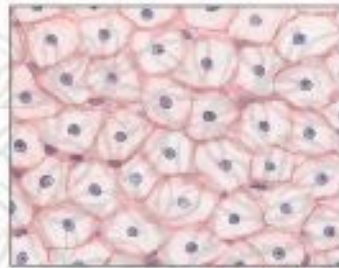
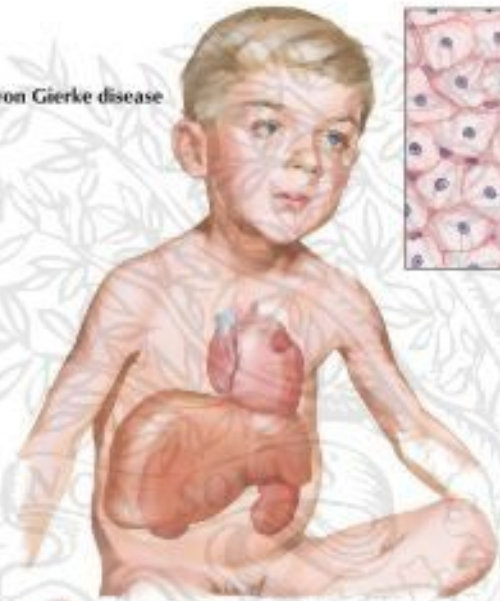


Галактоземія

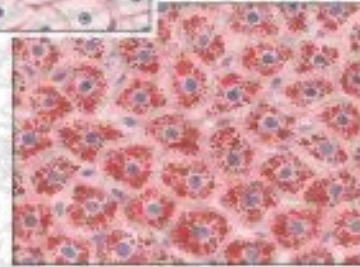
- Відбувається накопичення у крові хворого галактози, що призводить до ураження багатьох органів: **печінки, нервової системи, очей** та ін.
- Симптоми хвороби з'являються у новонароджених після прийому молока, оскільки галактоза — складова частина молочного цукру лактози
- При гідролізі лактози утворюються глюкоза і галактоза
- Остання необхідна для мієлінізації нервових волокон
- При надлишку галактози в організмі вона в нормі перетворюється на глюкозу за допомогою фермента галактозо-1-фосфат-уридил-трансферази
- При зниженні активності цього фермента відбувається **накопичення галактозо-1-фосфату, токсичного для печінки, мозку, кришталика ока**

- Хвороба проявляється **з перших днів життя** розладами травлення, інтоксикацією (проносом, блювотою, зневодненням)
- У хворих збільшується печінка, розвивається **печінкова недостатність і жовтяниця**
- Виявляється **катаракта** (помутніння кришталика ока), **розумова відсталість**
- У дітей, що померли на першому році життя, при розтині виявляють **цироз печінки**
- Найточнішими методами діагностики галактоземії є **визначення активності фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази в еритроцитах**, а також галактози в крові і сечі, де рівні її збільшено
- При виключенні з їжі молока (джерела галактози) і ранньому призначенні дієти хворі діти можуть нормально розвиватися
- Тип успадкування галактоземії — аутосомно-рецесивний. Ген локалізований на короткому плечі 9-ї хромосоми. Хвороба зустрічається з частотою 1 на 16.000 новонароджених

von Gierke disease

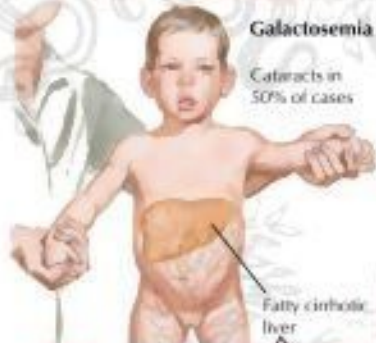


Liver section.
Stained with hematoxylin-eosin.
large cells with fine vacuoles



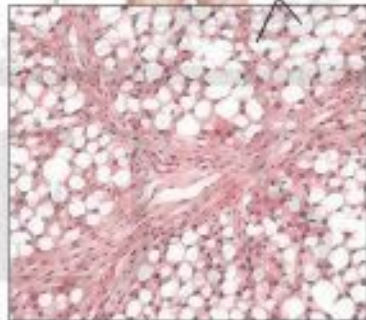
Intracellular glycogen. Stained with Best carmine

Galactosemia

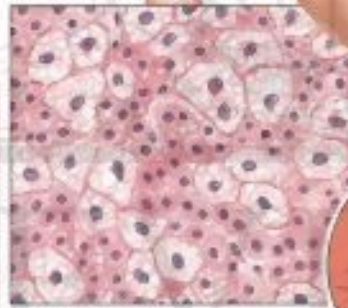
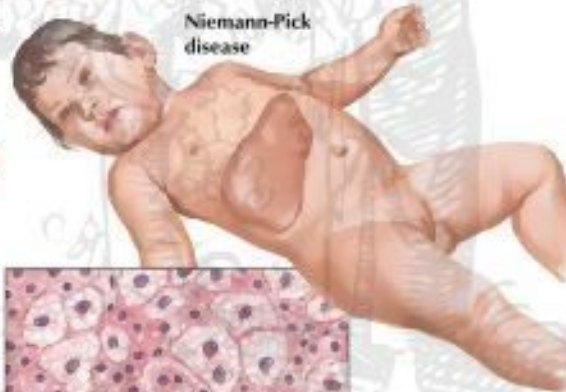


Cataracts in
50% of cases

Fatty cirrhotic
liver



Niemann-Pick
disease



Foam cells in liver

Cherry-red spot
in macula



F. Netter
1926

спадкові захворювання, пов'язані з порушенням ліпідного обміну

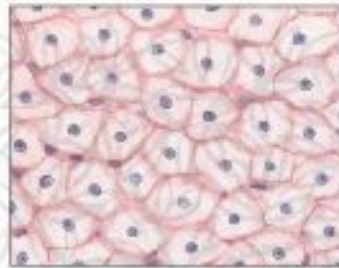
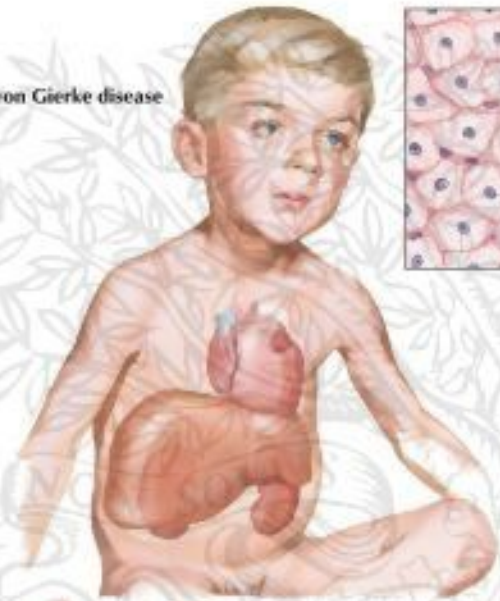
- спадкові хвороби обміну ліпідів (**ліпідози**) поділяються на два основних типи:
 - внутрішньоклітинні, за яких відбувається накопичення ліпідів у клітинах різних тканин
 - хвороби з порушенням метаболізму ліпопротеїнів, що містяться в крові

- До числа ретельно вивчених спадкових захворювань ліпідного обміна першого типу належать:
 - хвороба Гоше
 - хвороба Німана-Піка
 - амавротична ідіотія (хвороба Тея-Сакса)

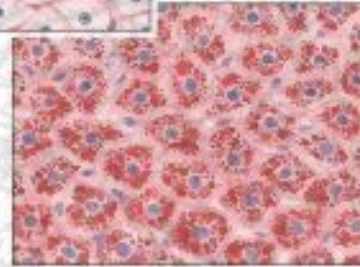
- **Хвороба Гоше** характеризується **накопиченням цереброзидів** у клітинах нервової і РЕС, зумовленим **дефіцитом фермента глюкоцереброзидази**
- Це призводить до накопичення у клітинах РЕС глюкоцереброзиду
- У клітинах мозку, печінки, лімфатичних вузлах виявляються великі **клітини Гоше**
- Накопичення цереброзиду у клітинах нервової системи призводить до їхньої руйнації
- Розрізняють **дитячу і ювенільну форми** хвороби
- **Дитяча** проявляється у перші місяці життя затримкою розумового і фізичного розвитку, збільшенням живота, печінки і селезінки, затрудненням ковтання, спазмом гортані. Можлива дихальна недостатність, інфільтрація (ущільнення легень клітинами Гоше) і судоми. **Смерть настає на першому році життя**
- Найчастіше зустрічається **ювенільна форма** хвороби Гоше. Уражає дітей різного віку, має хронічний характер. Проявляється, як правило, на першому році життя. Виникає пігментація шкіри (коричневі плями), остеопороз (зниження щільності кісток), переломи, деформація кісток. У тканинах мозку, печінки, селезінки, кісткового мозку міститься велика кількість глюкоцереброзидів. У лейкоцитах, клітинах печінки і селезінки знижена активність глюкозидази. Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Ген локалізований на довгому плечі 1-ї хромосоми.

- **Хвороба Німана-Піка** зумовлена зниженням активності фермента **сфінгомієлінази**
- Відбувається **накопичення сфінгомієліну** в клітинах печінки, селезінки, мозку, ретикуло-ендотеліальної системи
- Внаслідок дегенерації нервових клітин **порушується діяльність нервової системи**
- Виділяють декілька форм захворювання, що розрізняються клінічно (час початку, перебіг і тяжкість неврологічних проявів). Однак є й спільні для усіх форм симптоми
- **Хвороба частіше проявляється у ранньому віці**
- У дитини збільшуються лімфатичні вузли, розміри живота, печінки і селезінки; відзначаються блювота, відмова від їжі, м'язова слабкість, зниження слуху й зору. У 20-30% дітей на сітківці ока виявляється пляма вишньового кольору (**симптом "вишневої кісточки"**). Ураження нервової системи призводить до відставання нервово-психічного розвитку, глухоті, сліпоті. Різко знижується сталість до інфекційних захворювань. **Діти гинуть у ранньому віці**
- Успадкування хвороби — аутосомно-рецесивне. Ген сфінгомієлінази картований на хромосомі 11
- Діагностика хвороби Німана-Піка основана на **виявленні у плазмі крові і спинномозковій рідині підвищеного вмісту сфінгомієліну**. У периферичній крові виявляються великі зернисті пінисті клітини Піка. **Лікування симптоматичне**

von Gierke disease



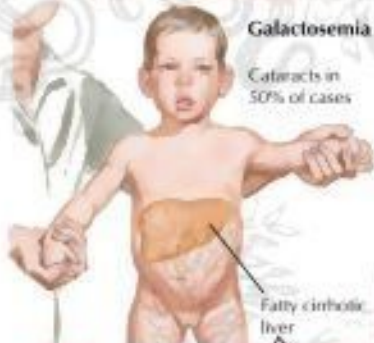
Liver section.
Stained with hematoxylin-eosin.
large cells with fine vacuoles



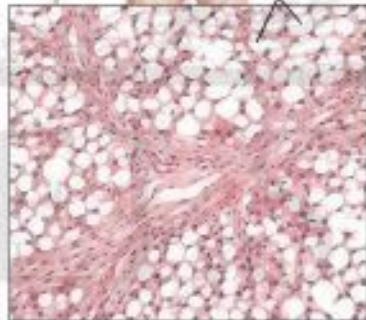
Intracellular glycogen. Stained with Best carmine

Galactosemia

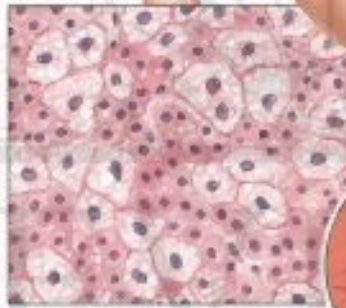
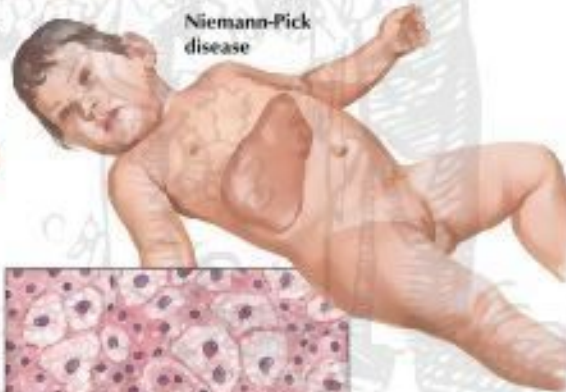
Cataracts in
50% of cases



Fatty cirrhotic
liver

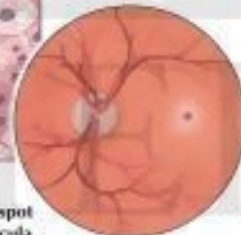


Niemann-Pick
disease



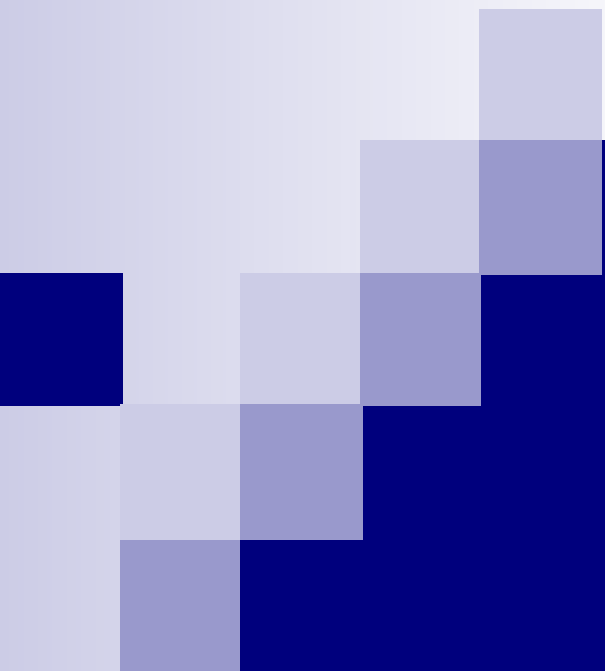
Foam cells in liver

Cherry-red spot
in macula



*F. Netter
M.D.*

- **Амавротична ідіотія (хвороба Тея-Сакса)** також належить до захворювань, пов'язаних із порушенням ліпідного обміну
- Для неї характерно відкладення у клітинах мозку, печінки, селезінки та інших органах **ліпіда гангліозиду**
- Причина - **зниження активності фермента гексозамінідази А** в організмі. Відбувається **руйнування аксонів нервових клітин**
- Хвороба проявляється у перші місяці життя. Дитина стає млявою, малорухомою, байдужою до оточуючих. Затримка психічного розвитку призводить до зниження інтелекту до ступеня ідіотії. Відзначається м'язова гіпотонія, судоми, характерний симптом **«вишневої кісточки» на сітківці ока**
- До кінця першого року життя настає **сліпота** — атрофія зорових нервів. Пізніше розвивається повна нерухомість. Смерть настає у 3-4 роки
- Тип успадкування хвороби — аутосомно-рецесивний. Ген локалізований на довгому плечі 15-ї хромосоми



2. Діагностика спадкових захворювань. Пренатальна діагностика

Діагностика спадкових захворювань у різний час ґрунтувалася на:

- Клінічному аналізі
- Параклінічних лабораторних і інструментальних методах
- Специфічних методах лабораторної генетичної діагностики



Клінічна картина спадкових захворювань



Синдром Дауна



Синдром Патау



Альбінізм



Ретинобластома

Класифікація методів діагностики (1)

За часом проведення

- **Пренатальна** (дородова), у тому числі преімплантаційна
- **Постнатальна** (післяродова)

Класифікація методів діагностики (2)

За методами

- **Цитогенетичні** (мікроскопічне дослідження хромосом)
- **Молекулярно-генетичні** (вивчення послідовності нуклеотидів у ДНК)
- **Біохімічні** (визначення біохімічних порушень)
- **Клінічні** (визначення специфічних зовнішніх проявів захворювань)

Переваги сучасних методів діагностики

- Своєчасність і точність (доклінічна, пренатальна, преімплантаційна діагностика)
- Мала кількість матеріалу для аналізу
- Можливість пересилання зразків до спеціалізованих установ

Пренатальна (дородова) діагностика

Це комплексна галузь медицини, яка використовує

- *ультразвукові дослідження (УЗД)*
- *оперативну техніку*
- *лабораторні методи досліджень*

у дородовій діагностиці патологічних станів (у тому числі спадкових)

Показання до проведення пренатальної діагностики (1)

- Наявність у родині точно встановленого спадкового захворювання
- Вік майбутньої матері від 35 років, батька – від 40 років

Показання до проведення пренатальної діагностики (2)

- Гетерозиготність обох батьків за аутосомно-рецесивним захворюванням
- Наявність хромосомних перебудов (особливо транслокацій) у одного з батьків
- Робота на шкідливих виробництвах, проживання у місцевостях із підвищеним радіаційним фоном в анамнезі вагітної

Методи пренатальної діагностики

```
graph TD; A[Методи пренатальної діагностики] --> B[Інвазійні]; A --> C[Неінвазійні];
```

Інвазійні

**Передбачають
безпосередній
контакт із плодом**

Неінвазійні

**Немає безпосереднього
контакту із плодом**

Інвазійні методи пренатальної діагностики

- Застосовуються з 8-го по 22-й тиждень вагітності
- ґрунтуються на отриманні клітин і тканин плода
- Аналіз клітин плода дозволяє діагностувати усі хромосомні хвороби і не менше 300 генних хвороб
- Дозволяють запобігти 4/5 випадків народження дітей із спадковими хворобами і уродженими вадами розвитку

Інвазійні методи діагностики

- **Амніоцентез** (прокол плідного міхура для отримання навколоплідної рідини)
- **Біопсія** хоріона і плаценти
- **Кордоцентез** (взяття крові з пуповини)
- **Фетоскопія** (введення зонду й огляд плода)
- **Біопсія** шкіри або печінки плода

Неінвазійні методи діагностики

- Ультразвукове дослідження
- Радіографія
- Визначення альфа-фетопротейну

Визначення альфа-фетопротейну (АФП)

- АФП – білок, що виробляється клітинами печінки плода
- Визначення проводиться на 15-16-му тижні вагітності у сироватці крові вагітної
- Концентрація АФП суттєво підвищується при спинномозковій килі, уродженому нефрозі, дефектах нервової трубки і черевної стінки; знижується у жінок, які виношують плід із хромосомними аномаліями (синдром Дауна, Едвардса та ін.)

Ультразвукова діагностика

- Використовується для виявлення **уроджених вад розвитку**
- ґрунтується на здатності УЗ хвилі відбиватися від поверхні двох середовищ із різною щільністю
- Оптимальні терміни – 17-23 тижні вагітності



Ультразвукова діагностика

- На поверхню живота вагітної жінки встановлюється спеціальний датчик (**трансдюсер**), що випускає звукові хвилі високої частоти.
- При досягненні тканин плода ці хвилі відбиваються і уловлюються датчиком знову.
- Комп'ютерна обробка цих хвиль формує зображення на моніторі. Зображення називається **сонограмою**. Іноді використовують датчик, який вводиться у піхву жінці (частіше - на ранніх термінах вагітності).

УЗД плода (24 тижні)



За допомогою УЗД можна ВИЗНАЧИТИ

Чи є вагітність матковою або позаматковою

Скільки плодів знаходиться в матці - один або декілька

Який вік плода (термін вагітності) і чи немає відставання в його розвитку

Чи є у плода видимі дефекти (вади розвитку) – ураження головного мозку, вади розвитку скелета і внутрішніх органів

Яка частина плоду прилягає до виходу з тазу жінки - голова або сідниця

Який характер серцебиття плода

Стать плода

Де розташована плацента і який її стан

Який стан навколоплідних вод

Чм немає порушень кровотоку в судинах плаценти

Чи немає загрози викидня

Біопсія хоріона і плаценти



- Більш ранні, ніж УЗД, терміни проведення – **7-11 тижнів**
- Ворсинки хоріона беруть **особливим шприцем** за допомогою гнучкого катетера **через шійку матки**
- Ворсинки досліджують цитологічними, біохімічними, молекулярно-генетичними методами

Біопсія хоріона і плаценти

- Дозволяє діагностувати хромосомні і генні хвороби
- Результати протягом 3-4 днів після взяття матеріалу

Біопсія хоріона і плаценти

Ускладнення

- Відносно висока частота спонтанних абортів (викиднів) – 2,5 – 3%
- Можливі **поперечні уроджені ампутації кінцівок** (рекомендовано проводити біопсію хоріона не раніше 8-го тижня, плацентобіопсії – не раніше 12-го тижня)

Амніоцентез



- Прокол міхура під контролем УЗД для взяття 8-10 мл навколоплідної рідини із злушеними клітинами амніону і плода
- Найпоширеніший і доступний метод, більш інформативний, ніж ХБО
- Проводиться на **15-18 тижні**
- Незначний ризик ускладнень (0,2%)

Амніоцентез

Дозволяє діагностувати

- багато хромосомних хвороб
- хвороби, зчеплені зі статтю
- хвороби обміну речовин (хвороба Тея-Сакса, мукополісахаридози, глікогенози, ФКУ та ін.)

Амніоцентез також дозволяє проводити

Визначення ступеня зрілості легень плода

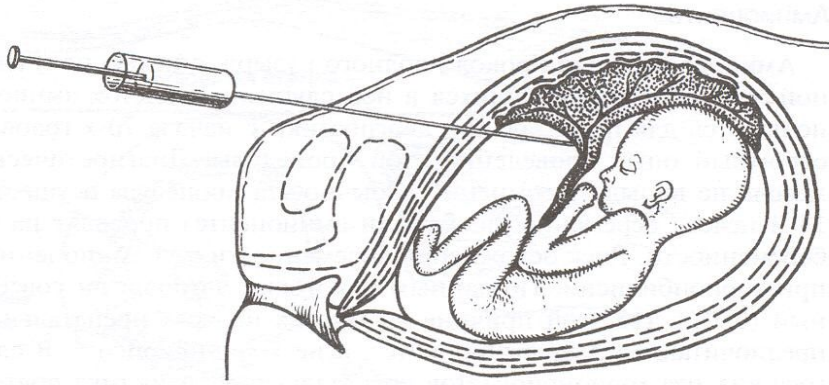
Визначення кисневого голодування плода

Визначення тяжкості резус-конфлікту між матір'ю та плодом

Більш ефективна діагностика спадкових хвороб обміну речовин

Діагностика вад розвитку (наприклад, дефектів закриття нервової трубки)

Кордоцентез



- **Забір зразків крові (лейкоцитів) із пуповинних судин плода для цитогенетичних, молекулярно-генетичних і біохімічних аналізів**

Кордоцентез

- Кров більше придатна для досліджень, ніж клітини амніотичної рідини, позаяк лімфоцити швидше культивуються
- Проводиться під контролем УЗД на 18-22 тижні вагітності
- Дозволяє діагностувати хромосомні хвороби, ензимопатії та ін.

Фетоскопія

- Пряме розглядання плода через фетоскоп – тонкий еластичний волоконно-оптичний зонд під контролем УЗД
- Зонд вводиться у порожнину амніона через черевну порожнину

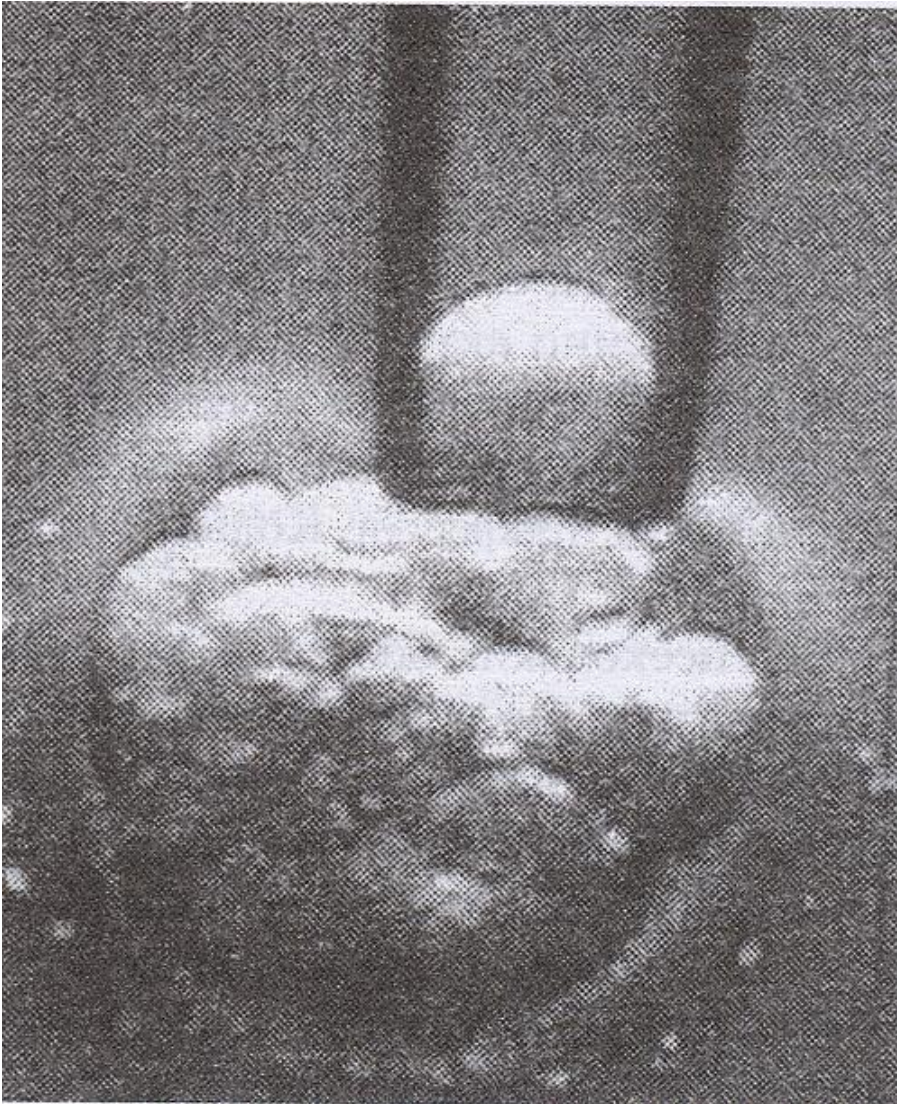
Фетоскопія

- Проводиться на 18-23 тижні
- Використовується рідко, лише при особливих показаннях
- Ускладнення – викидні в 7-8% випадків фетоскопії

Преімплантаційна діагностика – діагностика на ранніх стадіях зародкового пухирця

- **Виділення ембріону** перед імплантацією лаважем матки або **виділення яйцеклітин** із наступним екстракорпоральним заплідненням і розвитком зиготи до стадії бластоцисти
- Визначення хромосомних і геномних мутацій у **бластомерах** або **полярних (редукційних) тільцях** яйцеклітини, що дозріває, після запліднення

Преімплантаційна діагностика



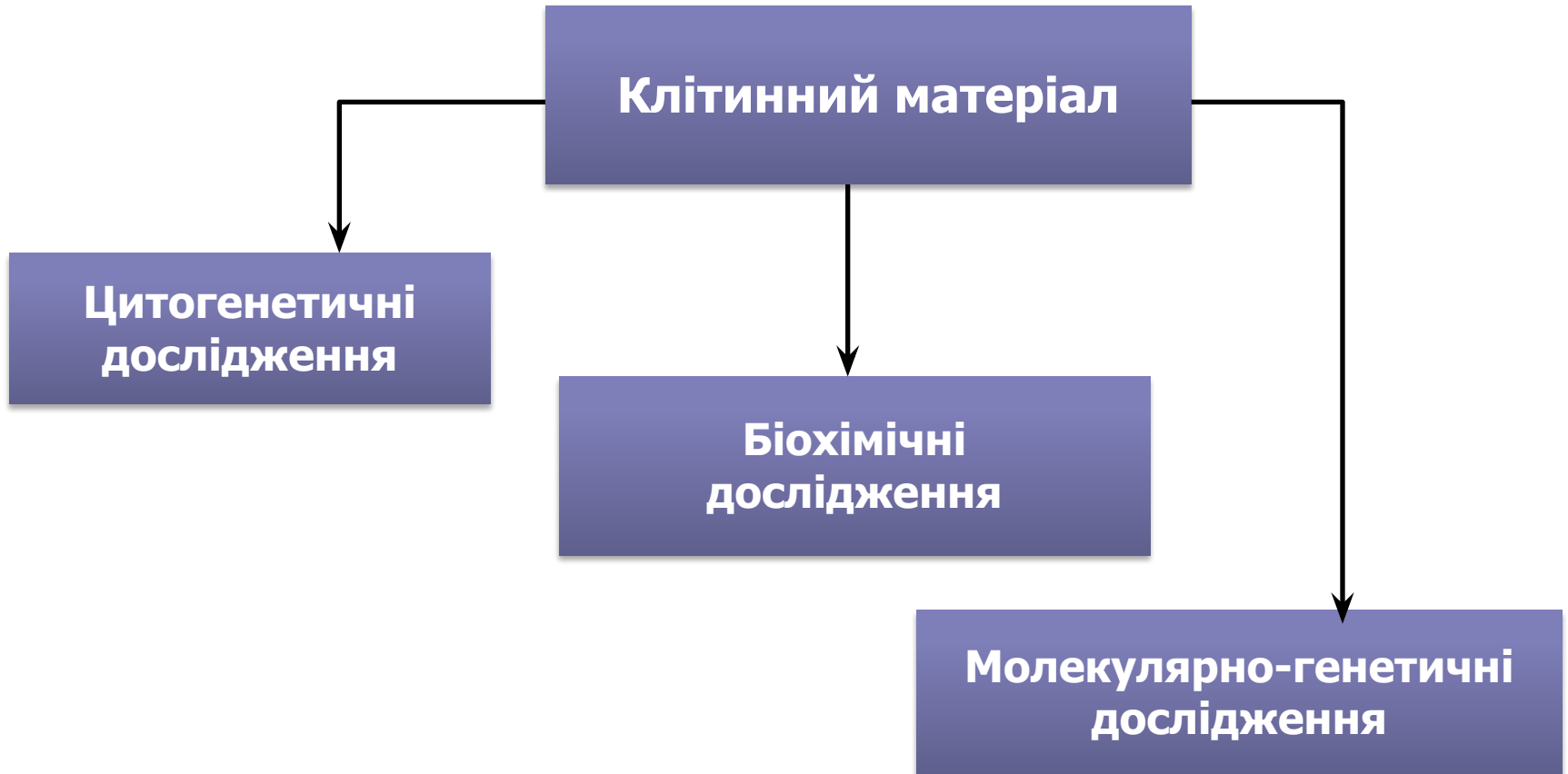
Виділення клітини з ембріону людини на стадії 12 клітин

- Під час аналізу виділеної клітини ембріон знаходиться у стані глибокої заморозки або в умовах, що забезпечують нормальну життєдіяльність
- Після дослідження ембріон повертають до матки

Неінвазійні методи діагностики, пов'язані з отриманням клітин плода

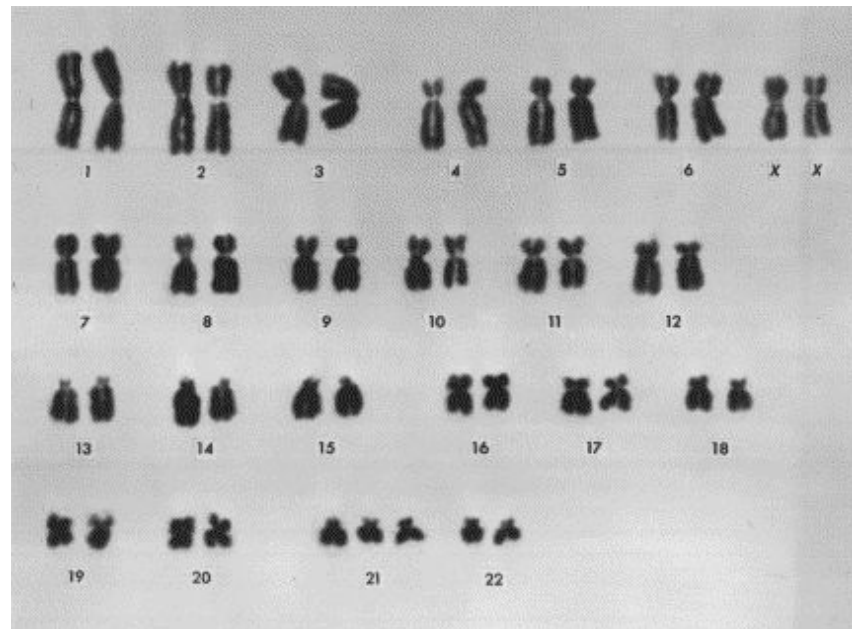
- Імунофлюоресцентні або магнітні методи для проточного сортування дозволяють отримати клітини плода з крові матері
- Для виділення еритроцитів застосовуються мічені моноклональні антитіла до білків їхніх мембран

Подальше дослідження клітинного матеріалу плода



ЦИТОГЕНЕТИКА – це наука, що вивчає структуру і функції хромосом

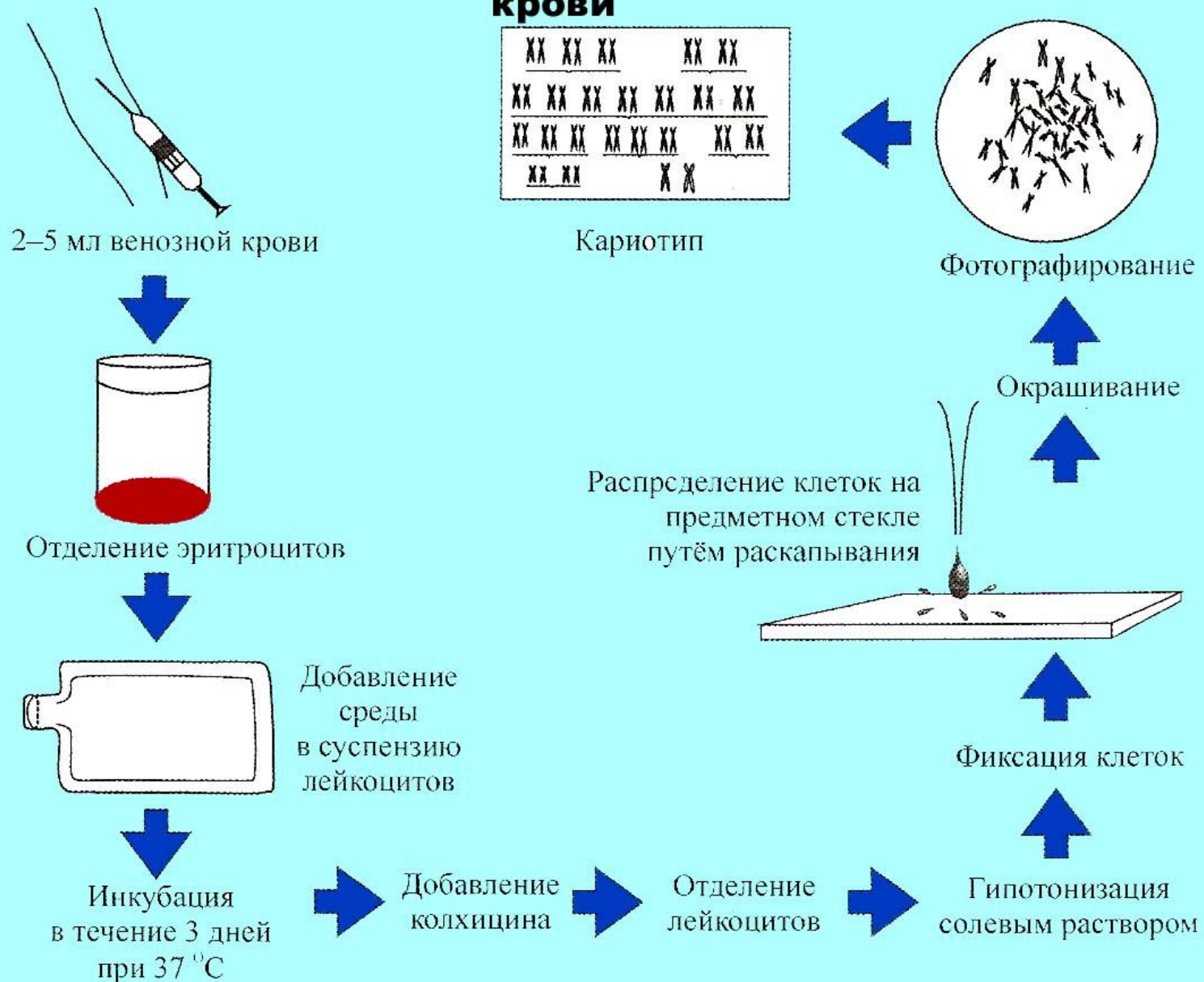
Термін введено в 1903 році Сеттоном



Цитогенетичні дослідження

- **Застосування** – дослідження каріотипу, діагностика геномних і хромосомних мутацій при дослідженні ядер соматических, що діляться, статевих або інтерфазних клітин
- **Сутність методу** – мікроскопічний аналіз хромосом (найчастіше за усе світлова мікроскопія)

Методика приготовления цитогенетических препаратов путем культивирования лимфоцитов периферической крови



Методи забарвлення хромосом

```
graph TD; A[Методи забарвлення хромосом] --> B[Прості]; A --> C[Диференційні]; A --> D[Флюоресцентні];
```

Прості

за **Гімзою** – рівномірне забарвлення по усій овжині

- визначення числових аномалій каріотипу
- структурних аномалій

Диференційні

Температурно-сольові впливи на фіксовані хромосоми

- **G-забарвлення**
- **Q-забарвлення**

Флюоресцентні

Хромосоми досліджуються:

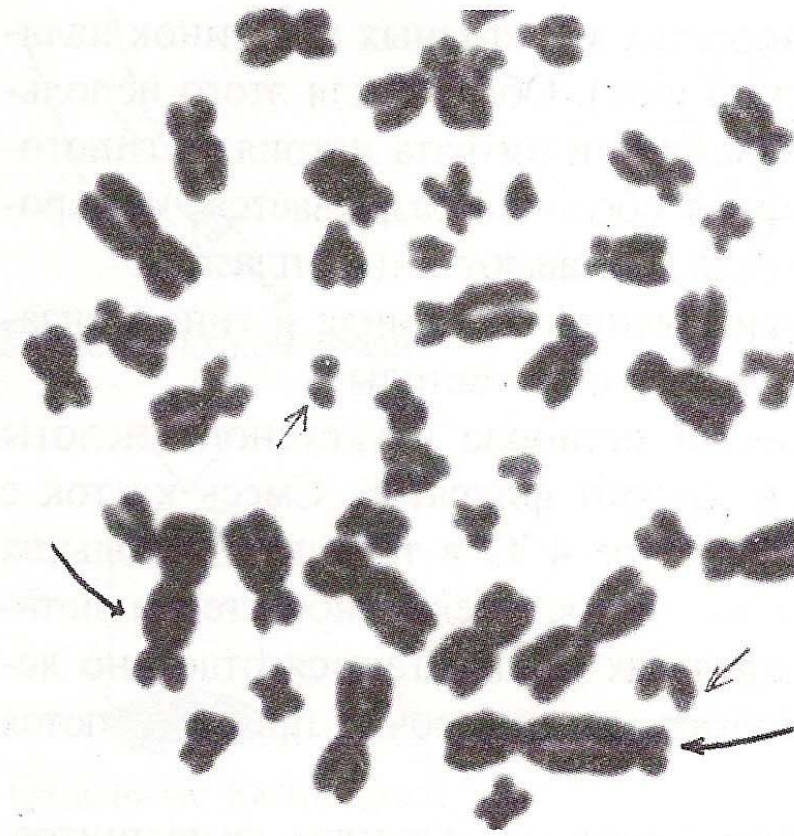
- У метафазі
- У прометафазі

Цитогенетичні методи

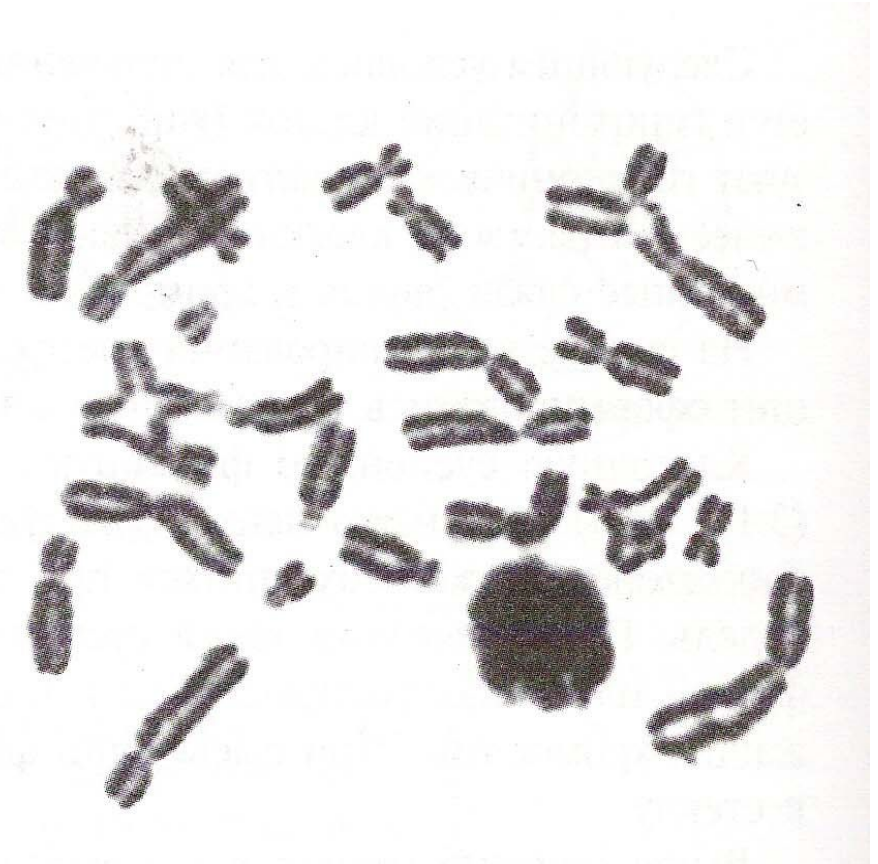


Метафазна пластинка при
простому забарвленні

Цитогенетичні знахідки

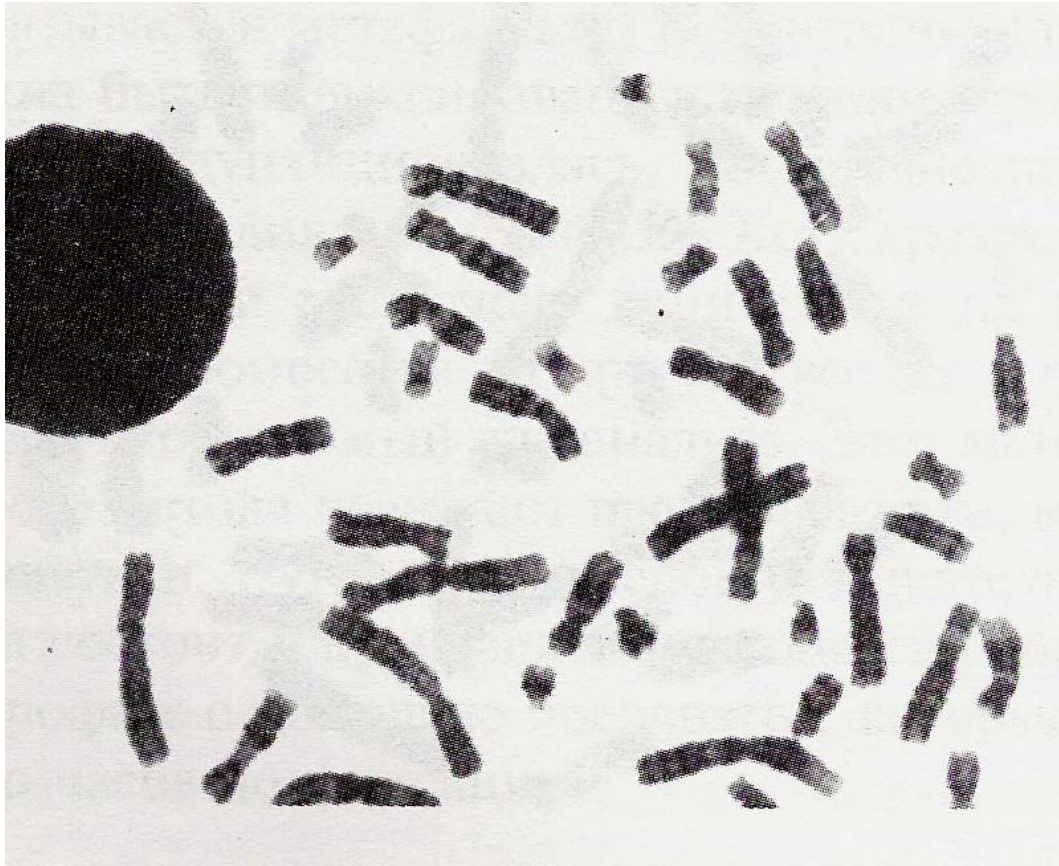


Метафазна пластинка з радіаційно індукованими хромосомними абераціями



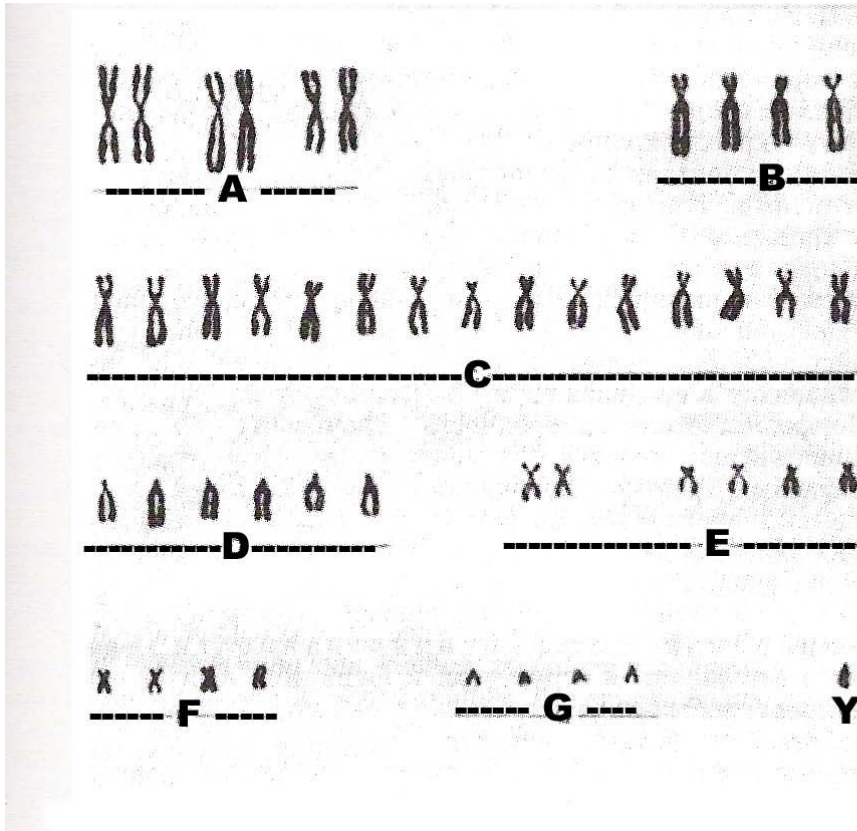
Метафазна пластинка з хімічно індукованими абераціями

Цитогенетичні методи

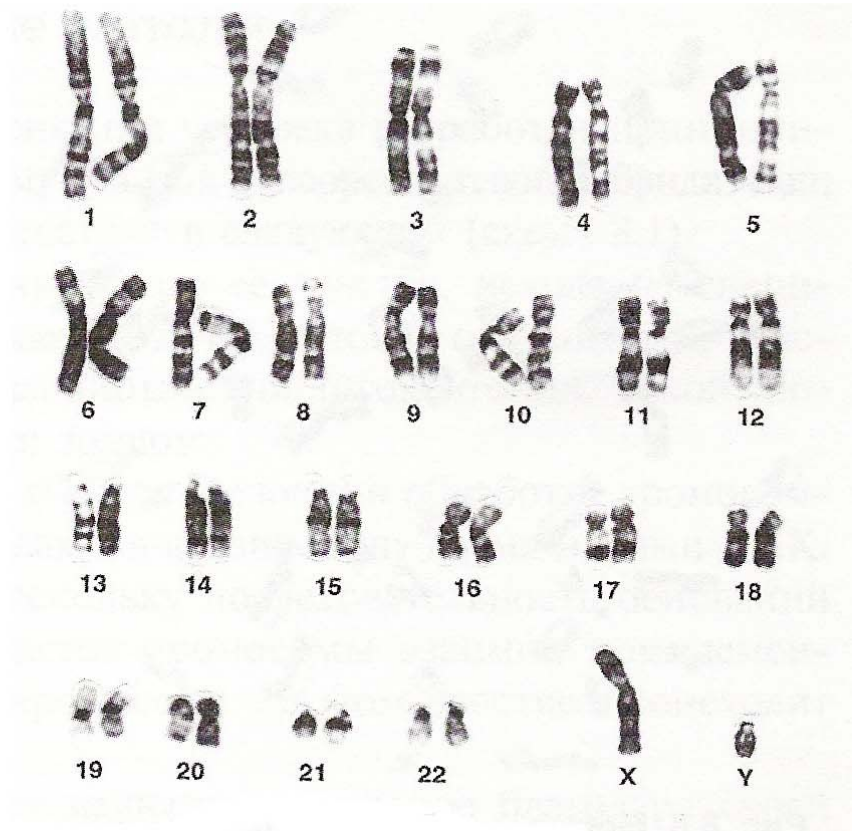


Метафазна пластинка
після **диференційного**
збарвлення

Цитогенетичні методи



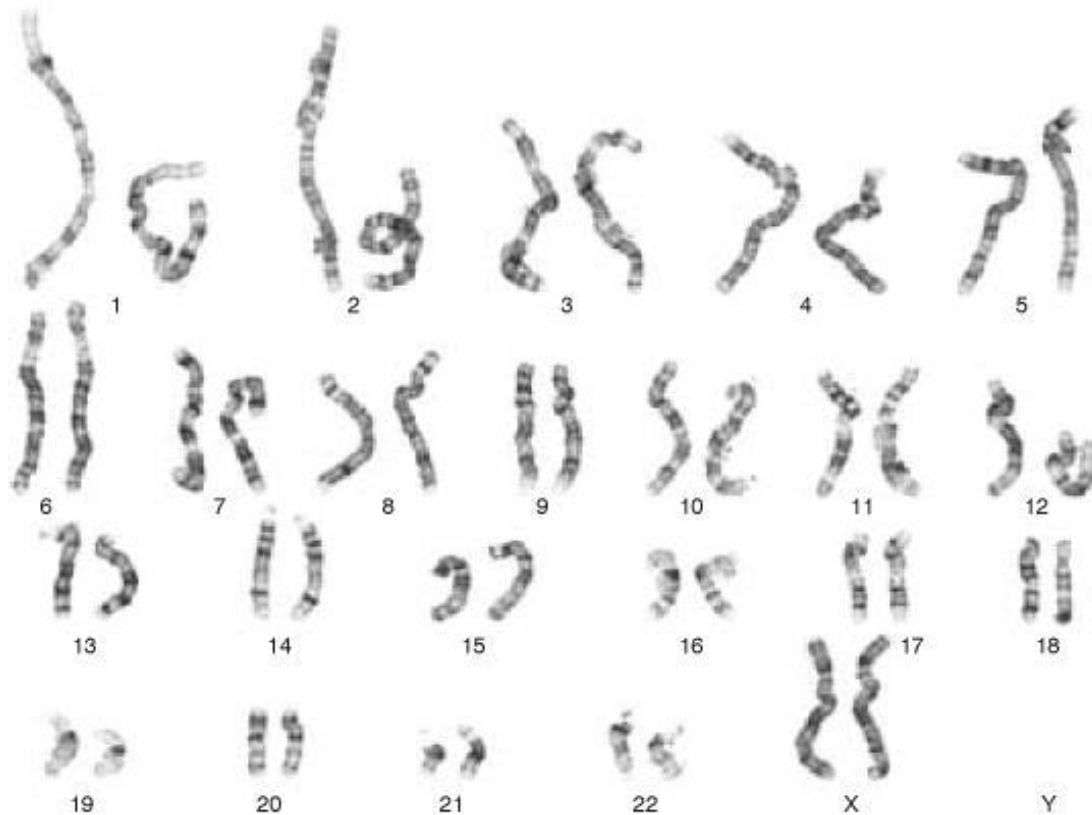
A)



Б)

Каріотиби при простому (А) і диференційному забарвленні (Б)

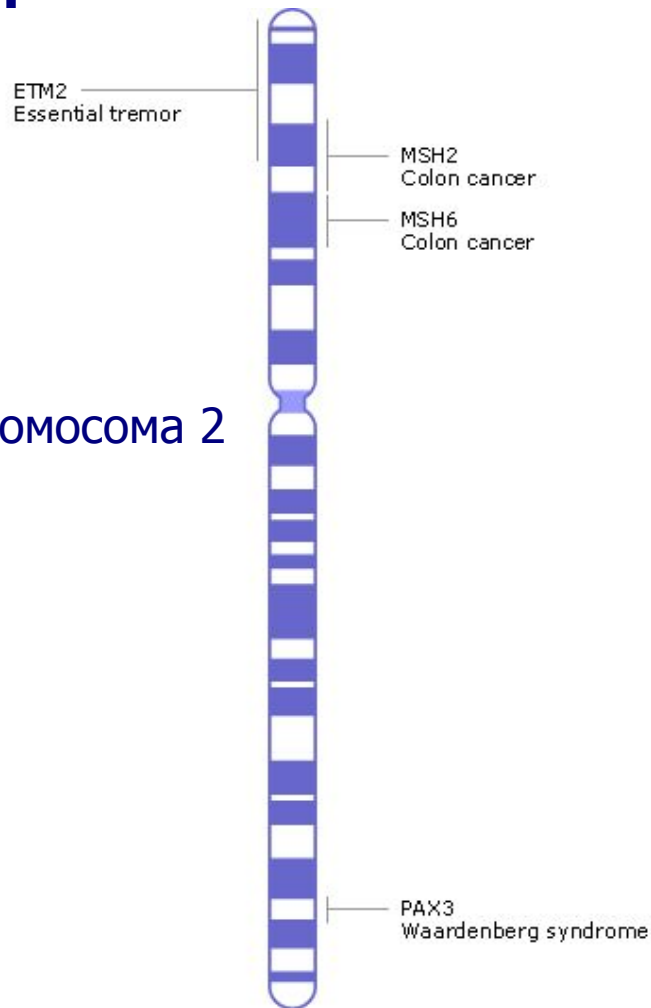
Цитогенетичні методи



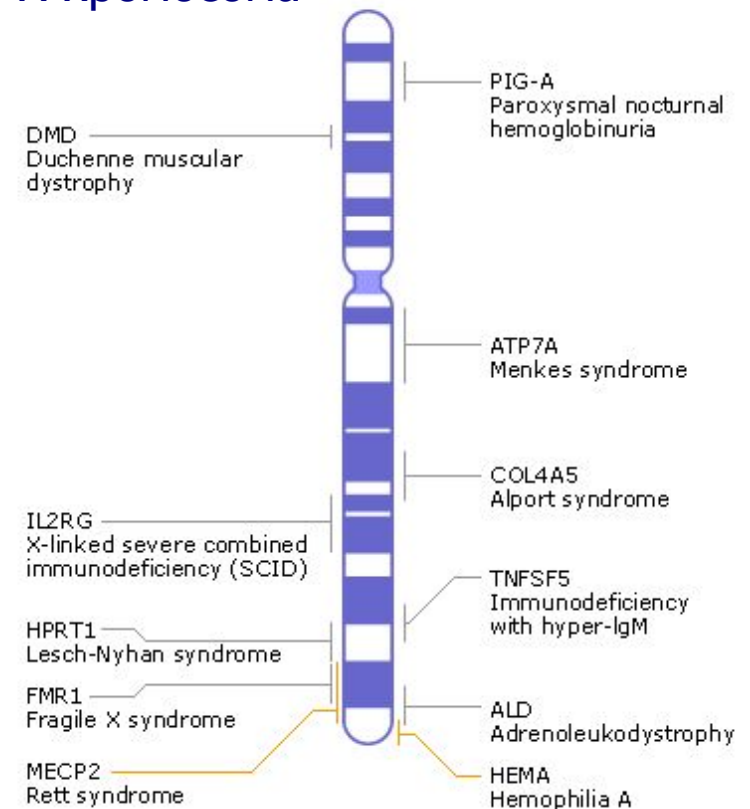
G-смугова **прометафазна**
каріограма мітотичних
хромосом лімфоцита
нормальної жінки

Диференційне забарвлення хромосом

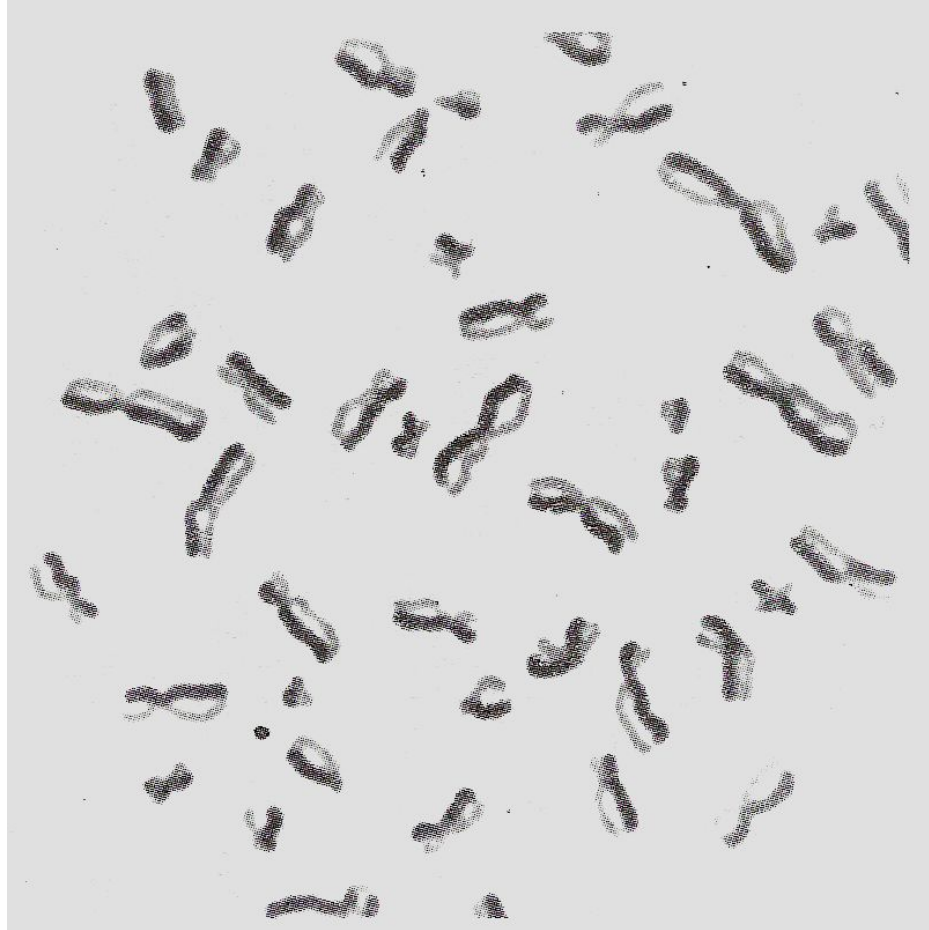
Хромосома 2



X-хромосома



Диференційне забарвлення сестринських хроматид



Цитогенетичні знахідки



A)

Б)

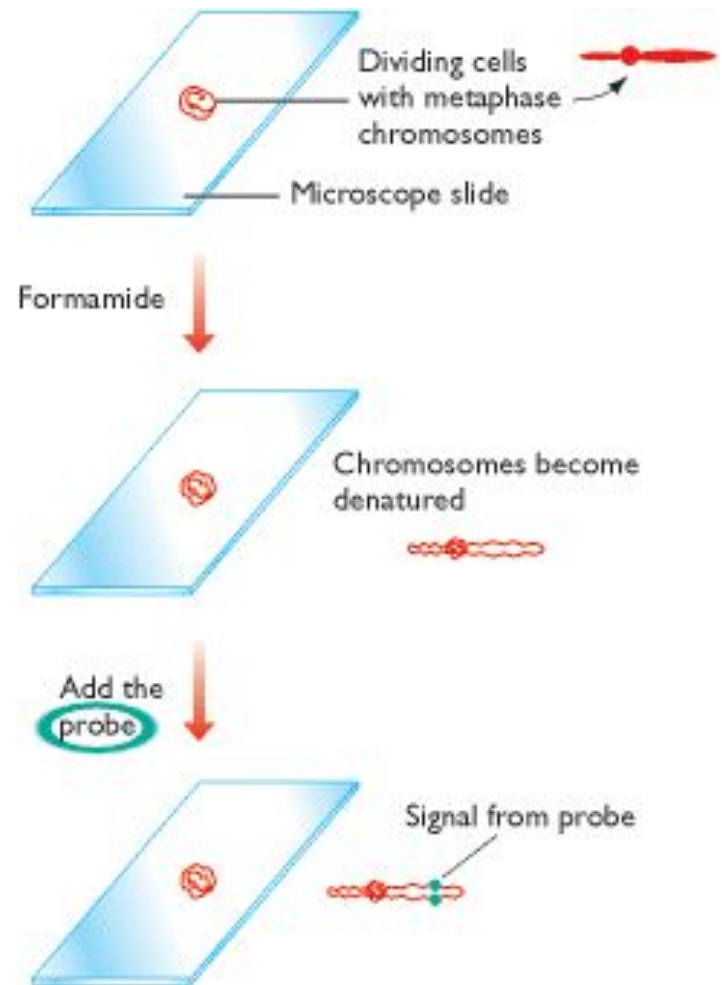
Хроматидні аберації (А) і сестринські хроматидні обміни (Б) при захворюваннях із хромосомною нестабільністю

Молекулярно-цитогенетичні методи

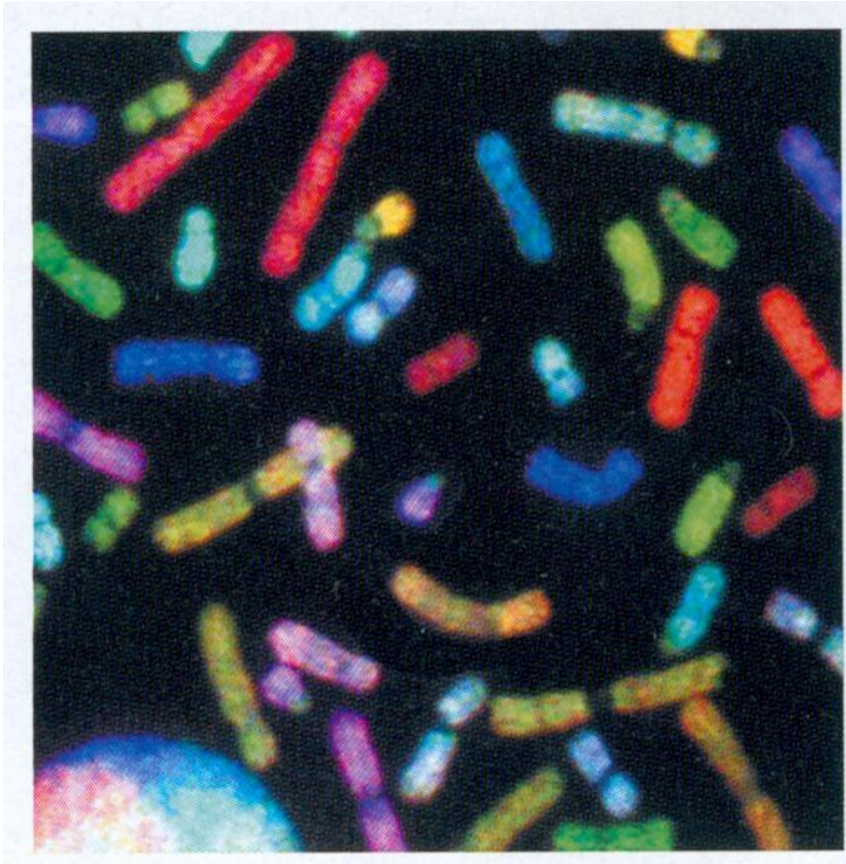
Метод **FISH** – флуоресцентної *in situ* гібридизації

Етапи:

1. Готується мічений зонд (однониткова ДНК)
2. На мікроскопічному препараті ДНК денатурується
3. До препарату вносять зонд, який приєднується до хромосоми
4. Люмінесцентна мікроскопія виявляє зонди



FISH



Локалізація гена м'язової
глікогенфосфорилази в
11-ій хромосомі людини

Застосування **FISH**

- Встановлення локалізації генів
- Хромосомні аберації
- Анеуплоїдії та ін.

Показання до цитогенетичних досліджень

- Клінічна симптоматика хромосомної хвороби
- Наявність у дитини множинних уроджених вад розвитку
- Багаторазові спонтанні аборти, мертвонародження або уроджені вади розвитку у дітей
- Порушення репродуктивної функції нез'ясованого генеза у жінок і чоловіків
- Затрика розумового розвитку дитини
- Пренатальна діагностика
- Лейкози

Біохімічні дослідження

Застосовуються для:

- діагностики спадкових хвороб
- діагностики гетерозиготних станів у дорослих (хвороба Коновалова-Вільсона, недостатність альфа1-антитрипсину, недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази)

Показання до застосування біохімічних досліджень у новонароджених

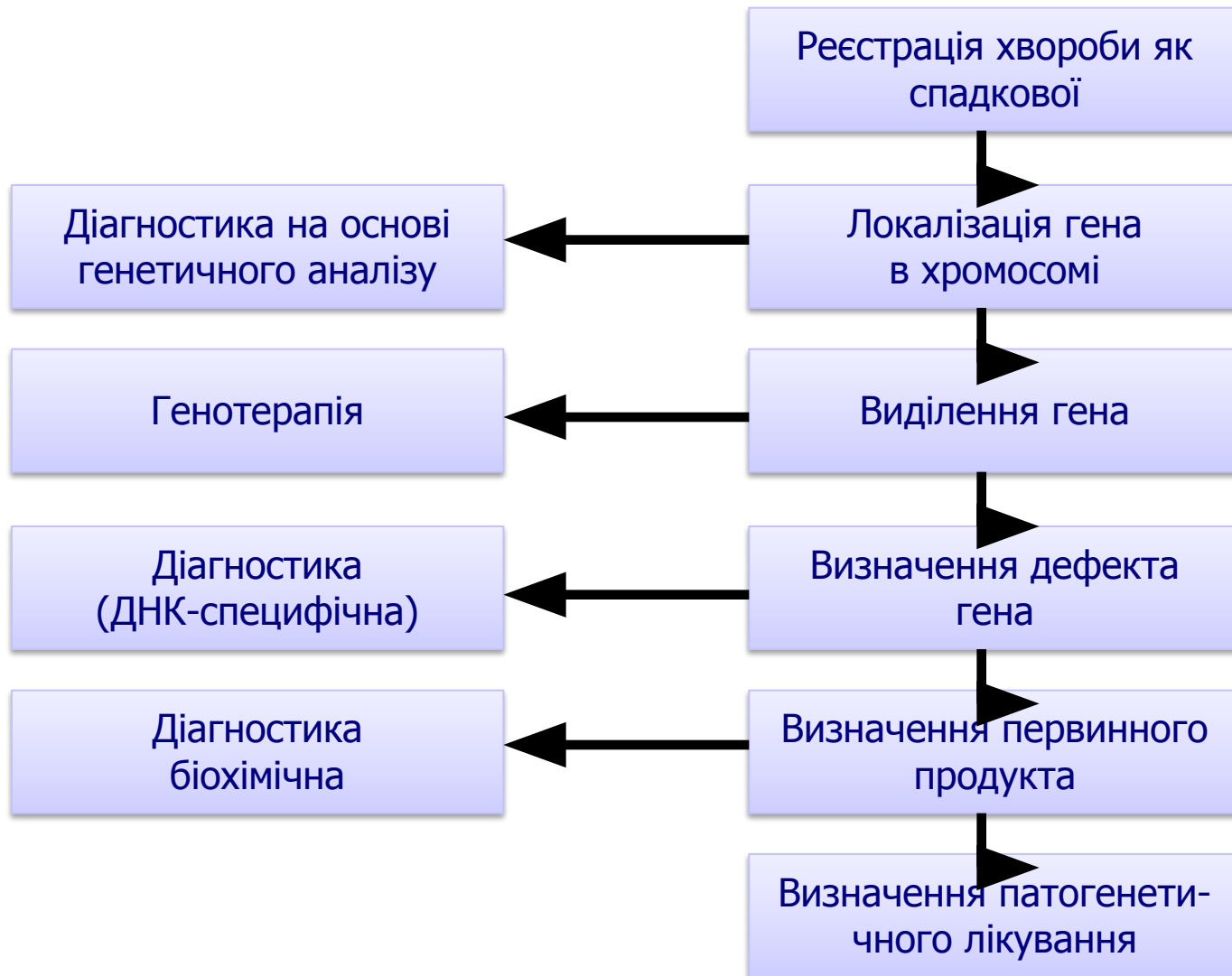
- Судоми
- блювота
- Кома
- Жовтяниця
- Гіпотонія м'язів
- Специфічний запах сечі і пота
- Ацидоз
- Порушення кислотно-основного стану
- Зупинка росту



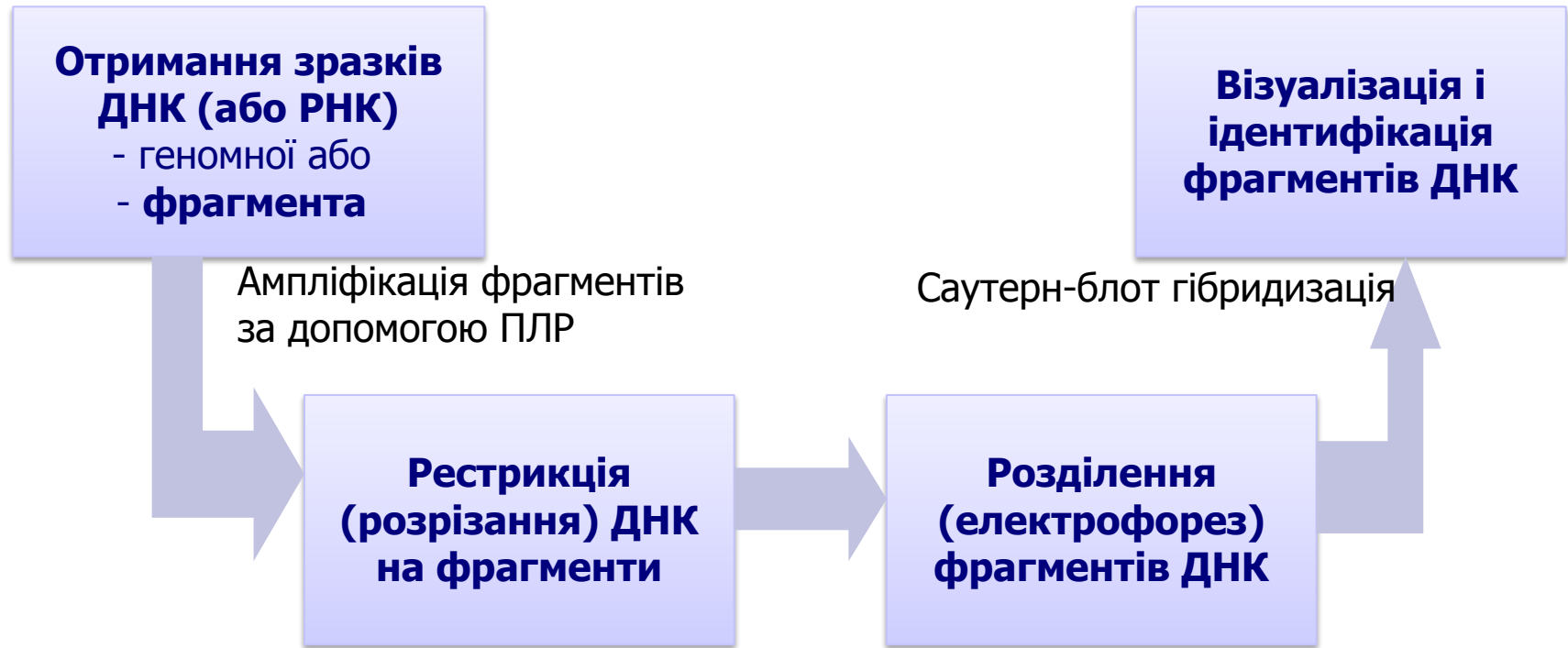
Молекулярно-генетичні дослідження

- **Основна мета** – виявлення варіацій у структурі досліджуваної ділянки ДНК (алеля, гена, регіону хромосоми) навіть до розшифровки первинної послідовності ДНК
- **В основі методів** – «маніпуляції» із ДНК і РНК

Проект «Геном людини»

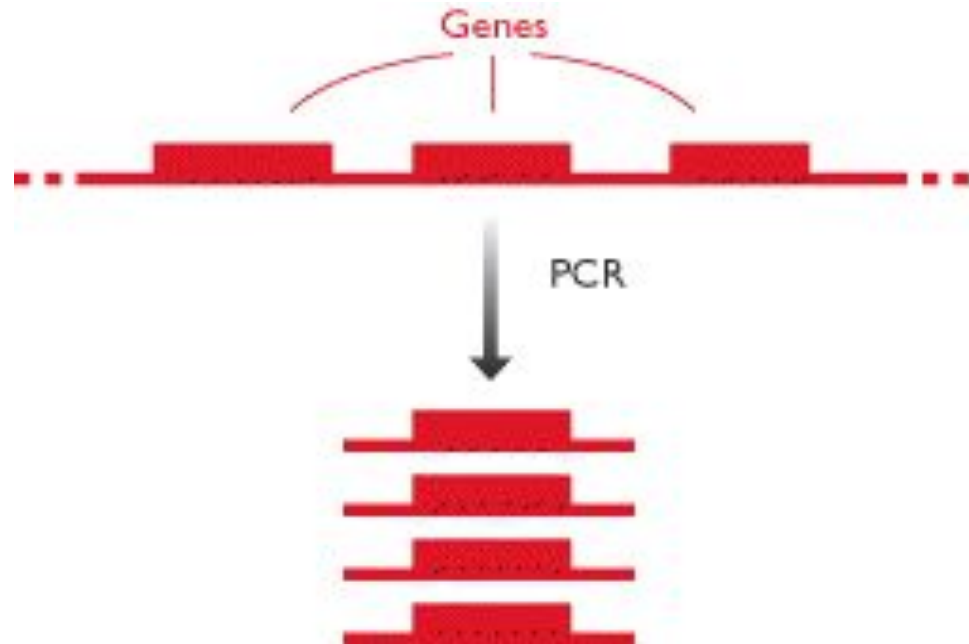


Основні етапи молекулярно-генетичних досліджень

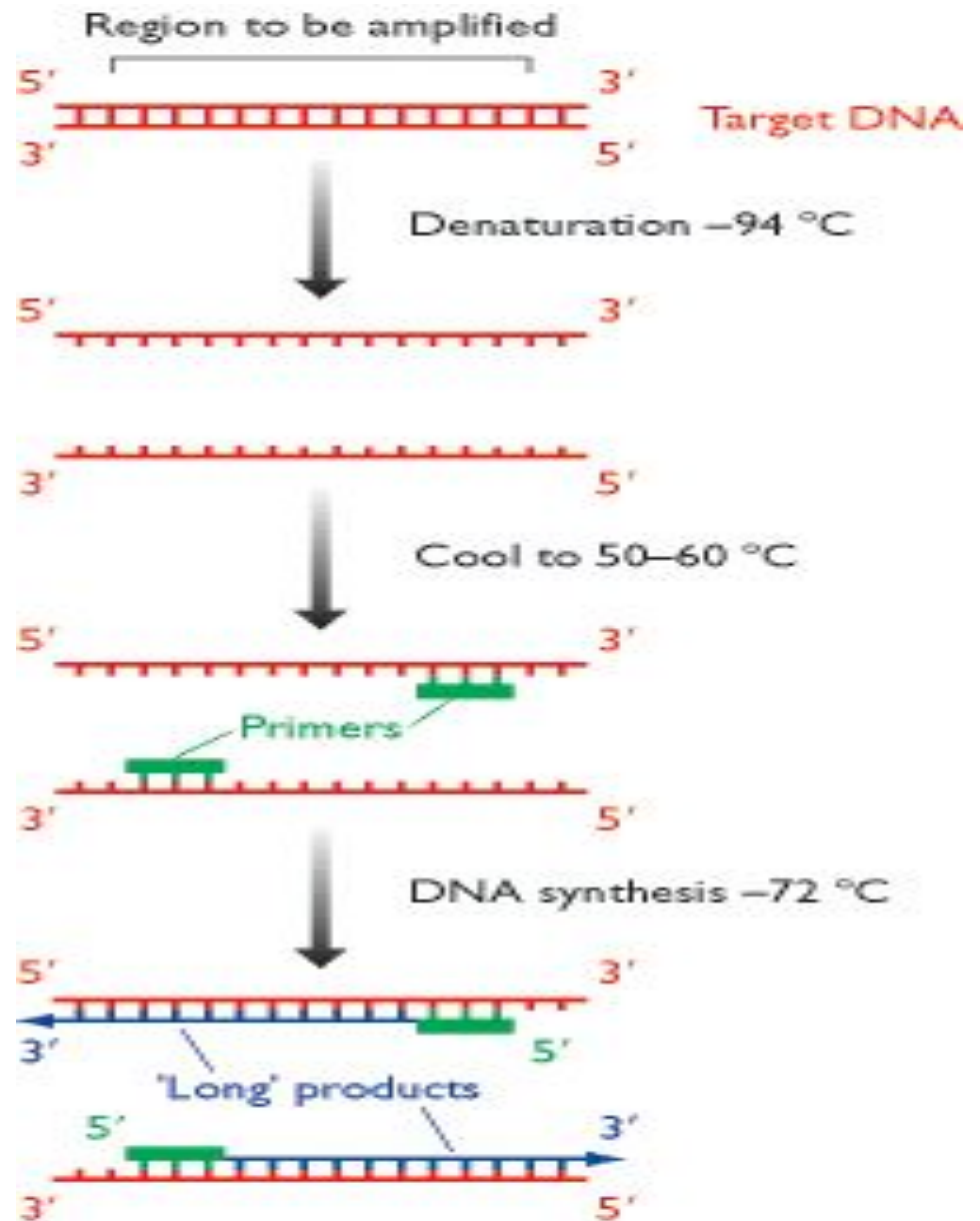


Ферменти – рестриктази
Результат – набір фрагментів різної довжини

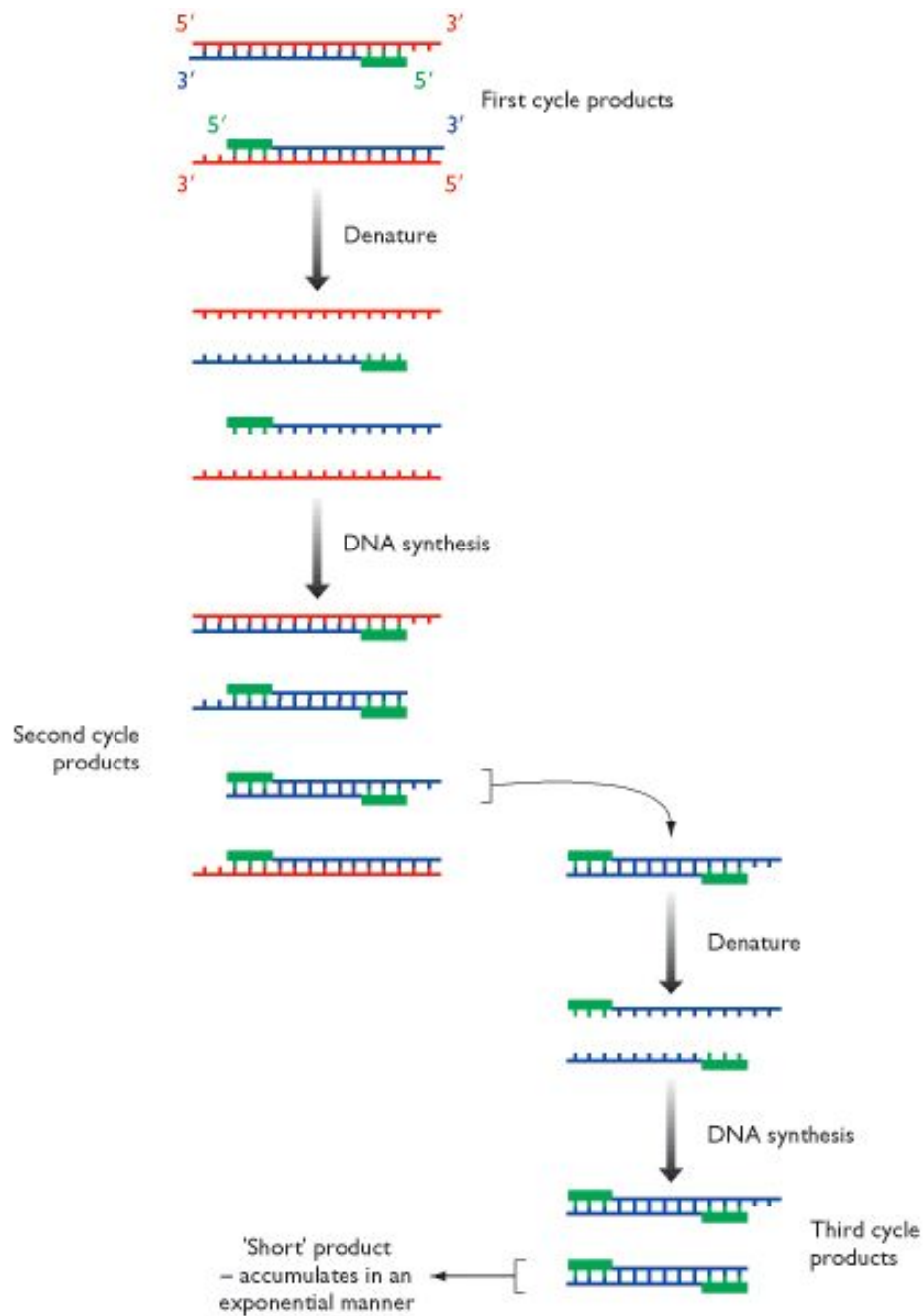
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція



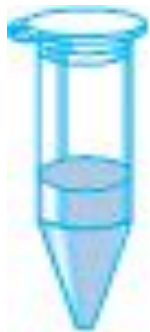
ПЛР – перший етап



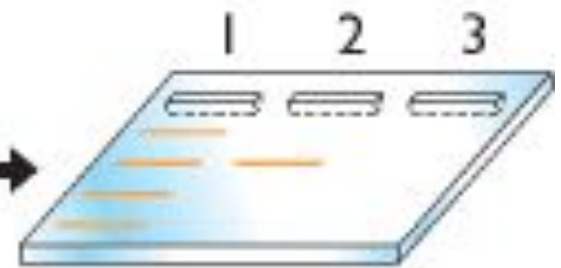
ПЛР (2)



ПЛР – Аналіз результатів

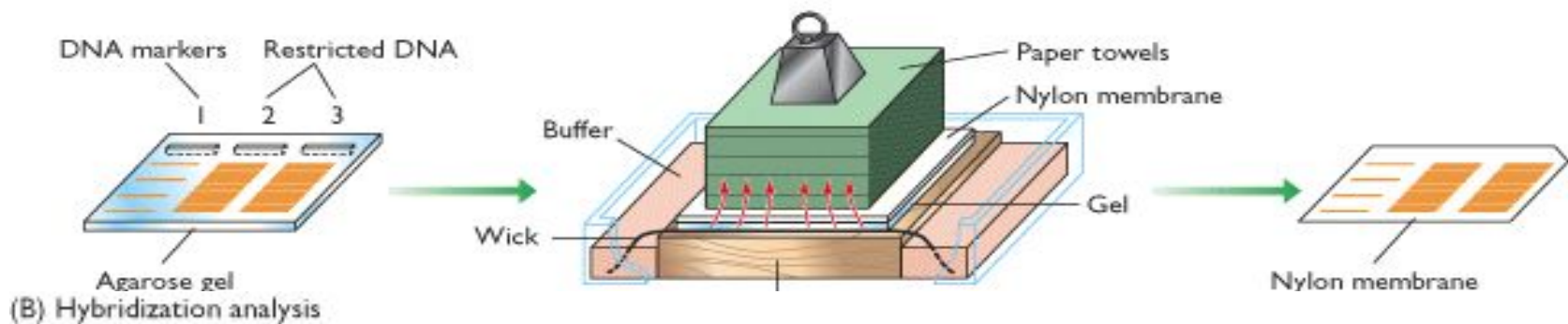


Agarose gel
electrophoresis



Саутерн-блот гібридизація

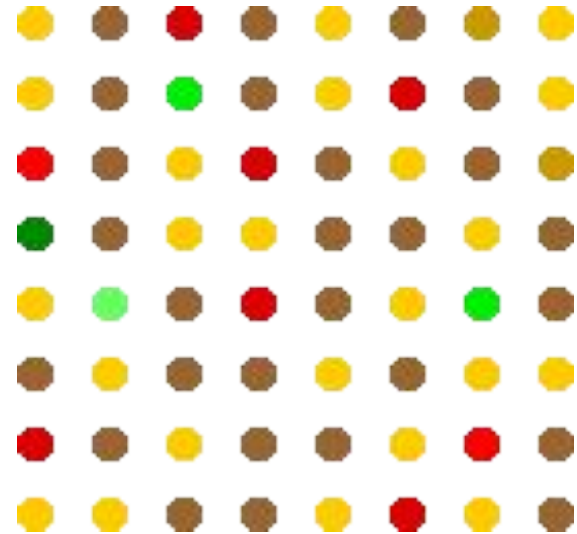
(A) Transfer of DNA from gel to membrane

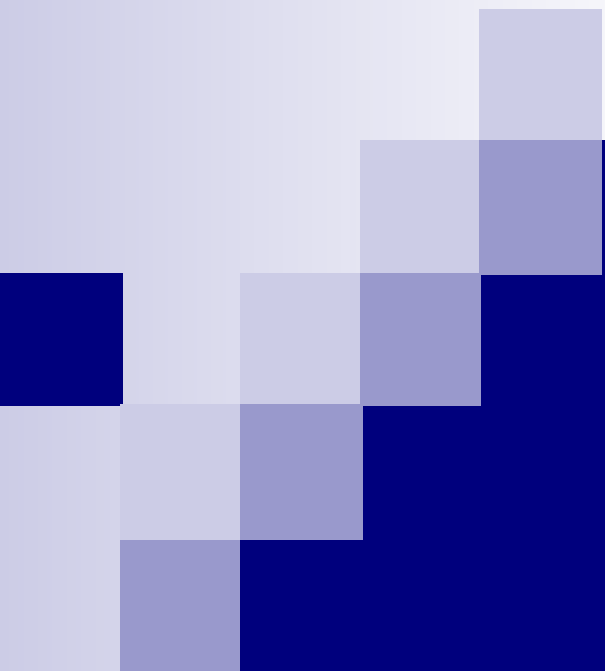




ДНК-чипи

- Мікрочипи – **скляні пластинки** із ячейками, заповненими поліакриламідним гелем, у яких знаходяться відрізки ДНК
- Мікрочип експонують **із ДНК людини, яка обстежується**
- Позитивна реакція у вигляді **квадрата, що світиться**
- Процес може бути автоматизованим





Лікування спадкових захворювань

Лікування спадкових захворювань

- До нещодавна такі хвороби вважалися невиліковними
- Зараз є ефективні методи лікування **деяких** хвороб
- Неможливість виліковування пов'язана або із неповними знаннями патогенезу, або із труднощами ранньої діагностики

Євфеніка і євгеніка

- У 20-і роки ХХ сторіччя **М. Кольцов** запропонував концепцію **євфеніки** – виявлення позитивних властивостей людини за рахунок впливу чинників оточуючого середовища (**харчування, виховання, лікування**)

Нормокопіювання

- **Нормокопіювання** – це нормалізація фенотипу при патологічному генотипі
- Такий підхід реалізується при лікуванні багатьох спадкових **хвороб обміну речовин**

Корекція обміну може проводитися

- **На рівні субстрата біохімічної реакції** – компонента їжі, що піддається метаболізму за допомогою генетично детермінованого фермента (*дієтичне обмеження, дієтичне додавання, посилення виведення токсичних метаболітів і т.п.*)

- На рівні продукта гена шляхом заміщення або додавання недостатньої біологічно активної речовини (*гормони росту, інсулін, антигемофільний глобулін і т.п.*)
- На рівні фермента шляхом додавання кофактора, модифікації ферментативної активності, **восповнення** фермента.

Застосування комбінованих методів лікування при спадкових хворобах дозволяє

- Повністю позбавитися клінічної картини у 12% випадків
- Суттєво покращити стан у 57% випадків

Арсенал методів лікування спадкових захворювань

Замісна терапія

Введення в організм відсутніх або недостатніх речовин

Загальнозміцнююча терапія

- Вітамінотерапія
- Індуктори метаболізму

Оперативне лікування

Оперативне лікування і пластичні операції (вовча паща, заяча губа, багатопалість, синдактилія)

Дієтотерапія

(при ФКУ, галактоземії, глікогенозах та ін.)

Лікування **хромосомних синдромів** і захворювань із спадковою схильністю - **симптоматичне**

- Корекція розумової відсталості
- Корекція уповільненого росту
- Корекція недорозвитку гонад
- Корекція специфічно зовнішнього виду

Генотерапія – сучасний метод лікування спадкових хвороб

- Генетична (генна) терапія заснована на можливості використання **функціональних генів** у якості **лікарських речовин**
- Генотерапія – це сукупність біомедичних технологій, заснованих на введенні хворому генетичних конструкцій (**«молекулярне протезування»**)

Перше застосування генотерапії

- 1990 р. (США) для лікування двох дівчаток із тяжким імунodefіцитом, зумовленим дефіцитом аденозиндезамінази (АДА)
- Ген АДА за допомогою віруса ввели до Т-лімфоцитів пацієнтів



Способи введення генів до організму

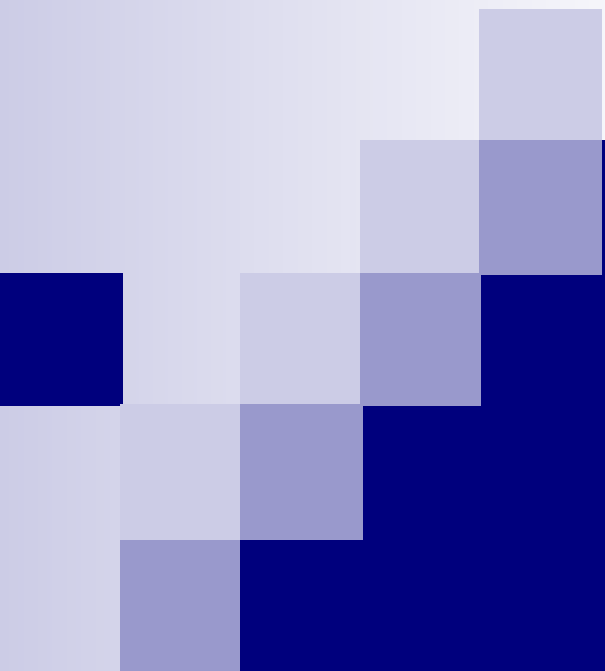
- **Ex vivo** – ген зазвичай вводиться до клітини крові пацієнта поза його організмом, із наступним поверненням змінених клітин до організму
- **In situ** – локальна генотерапія, наприклад введення до трахеї і бронхів при муковісцидозі або в масу пухлини
- **In vivo** – системне введення у кров (*не реалізовано*)
- **In utero** – введення генів до ембріону або плода людини (*не реалізовано*)

Вектори – способи доставки генів у організм

- **Вірусні вектори** (успішно перетинають захисні бар'єри організма від проникнення чужої ДНК)
- **Невірусні** (макромолекулярні) вектори

Лікувальні ефекти генотерапії досягаються:

- Корегуванням або заміною дефектного гена
- Експресією введеного терапевтичного гена
- Пригніченням функції «хворого» або надактивного гена (антисенс-терапія) введенням антисенсорної ДНК або РНК



Профілактика спадкових захворювань. Медико- генетичне консультування

До 1970-х років первинна профілактика спадкових захворювань полягала у **відмові від народження дітей**

Види профілактики спадкових захворювань

- **Первинна** – виключення зачаття плодом із спадковою патологією
- **Вторинна** – елімінація (видалення) ембріонів і плодів із патологією
- **Третинна** – створення умов для розвитку і функціонування організму, які не дозволяють розвиватися патологічному фенотипу (нормокопіювання)

Сучасні підходи до профілактики спадкових захворювань

1. Охорона оточуючого середовища для запобігання новим мутаціям
2. Медико-генетичне консультування для визначення тактики дітонародження і виношування вагітності
3. Пренатальна та преімплантаційна діагностика спадкових захворювань

4. Доклінічна діагностика спадкових хвороб із наступними заходами із нормокопіювання
5. Організація і проведення санітарно-просвітницької роботи із пропаганди медико-генетичних знань

Медико-генетичне консультування (МГК)

- Це постійний елемент у профілактиці спадкових захворювань
- **Головна задача** – визначення прогнозу народження хворих дітей у родині і консультування з питань подальшого планування сім'ї
- **Основная мета** - попередження народження хворої дитини

Основні задачі МГК (1)

- Установлення **точного діагнозу** спадкової патології
- **Пренатальна діагностика** уроджених і спадкових захворювань
- Визначення **типу успадкування** захворювання

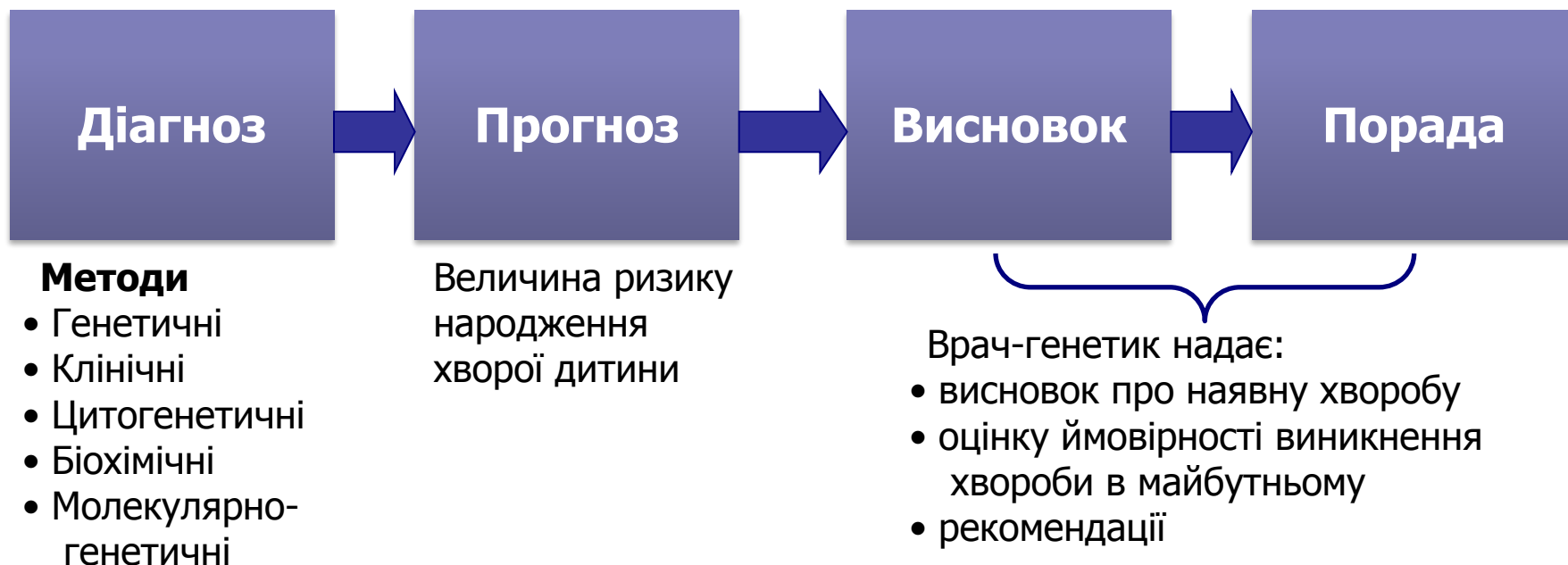
Основні задачі МГК (2)

- Оцінка **величини ризику** народження хворої дитини і надання допомоги в прийнятті рішення
- **Пропаганда** медико-генетичних знань серед лікарів і населення

Медико-генетичну допомогу в Україні надають:

- Міські медико-генетичні кабінети
- Міжрайонні медико-генетичні кабінети
- Обласні медико-генетичні центри
- НДІ спадкової патології і медичної генетики
- Центри охорони материнства і дитинства

Етапи медико-генетичної консультації



Рішення про подальше планування сім'ї
приймається лише **подружжям!**

Скринінг (виявлення) захворювань новонароджених

- Зразки крові у кожної дитини відбираються в перші 7 днів життя
- У багатьох країнах проводяться скринінгові програми із виявлення гіпотиреоїдизму і фенілкетонурії

« Наші лікарі повинні як абетку знати закони спадковості. Впровадження у життя наукової істини про закони спадковості допоможе позбавити людство від багатьох скорбот та горя»

І. П. Павлов (1935)

« Нам знадобляться лікарі настільки обізнані в молекулярній анатомії і фізіології хромосом і генів, наскільки кардіохірург знає роботу серця і структуру судинного дерева»

П. Берг (1981)

Дякую за увагу!