

Принципы генодиагностики, проблемы генетической гетерогенности и классификация наследственных заболеваний нервной системы. Медико-генетическое консультирование.

Медицинская генетика

- Система знаний о роли генетических факторов в патологии человека и система методов диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии в широком смысле.

(Гинтер Е.К., 2003)

Клиническая генетика

- Прикладной раздел медицинской генетики, изучающий наследственные заболевания и методы их предупреждения, диагностики и лечения.

(Бочков Н.П., 2004)

Задачи клинической генетики

- Изучение роли наследственности и среды в возникновении заболеваний.
- Разработка методов диагностики и лечения наследственных заболеваний.
- Прогноз в семьях, где имеются наследственные заболевания.
- Медико-генетическое консультирование.

нейрогенетика

- Генетическая организация функций мозга, высокая степень дифференцировки, «энергитической ранимости»нейронов и, как следствие- частое вовлечение в патол процесс при наследственно обусловленных заболеваниях.

Описано более 300 НЗ нервной системы, для которых полностью расшифрованы молекулярные дефекты или установлена хромосомная локализация мутантных генов.

Клинико-генеалогический метод

- раскрывает закономерности наследования признаков в границах одной семьи, поэтому его называют методом родословного дерева;
- позволяет установить тип наследования данного наследственного заболевания;
- оформление родословного дерева проводится путем специальных обозначений и правил;
- полученные данные должны быть отражены в легенде (генетической карте).

Сложности клинико-генеалогического анализа

В зависимости от цели исследования родословная может быть полной или ограниченной.

Желательно стремиться к наиболее полному составлению родословной по восходящему, нисходящему и боковым направлениям.

Сложность сбора анамнеза: пробанд должен хорошо знать родственников по линии матери и отца не менее трех поколений и состояние их здоровья, что бывает крайне редко.

Одного опроса, как правило, недостаточно: для некоторых членов родословной приходится назначать полное клиническое, параклиническое или лабораторное обследование для уточнения состояния их здоровья.

Этапы клинико-генеалогического анализа

Сбор данных обо всех родственниках пробанда (анамнез);

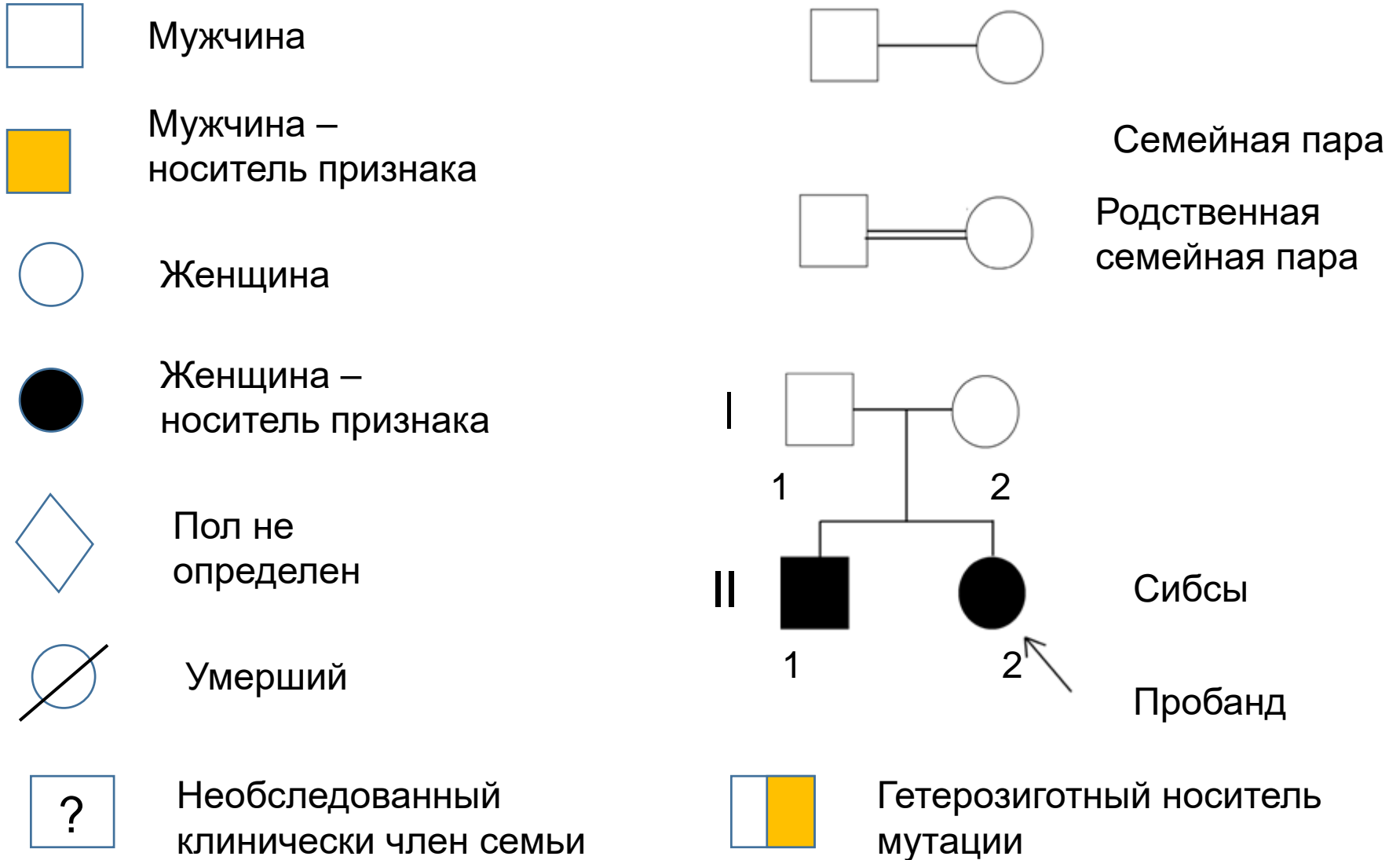
Построение родословной;

Оформление легенды к родословной;

Клинико-генеалогический анализ родословной:

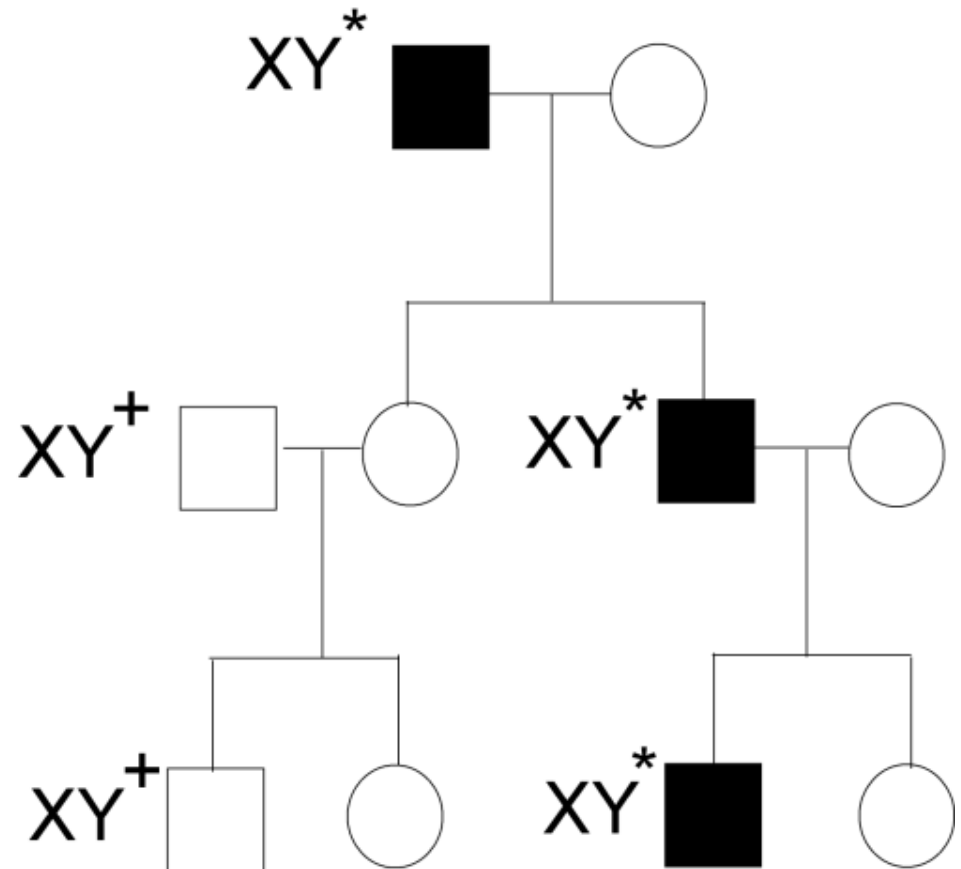
- выявление наследственных болезней и врожденных пороков развития в родословной,
- определение типа наследования болезни, зиготности (гомо-, гетерозигота) и пенетрантности гена,
- расчет генетического риска (вероятности рождения ребенка с наследственной патологией),
- выводы и рекомендации для пробанда и членов родословной.

ОСНОВНЫЕ СИМВОЛЫ



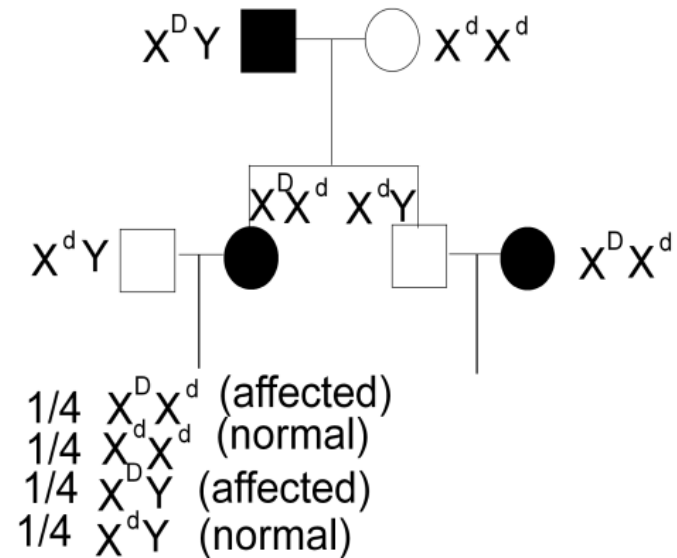
Сцепленное с полом наследование - 1

- Сцепленный с Y вариант
- Признак выявляется только у мужчин и передается по мужской линии всем сыновьям
- Признак гемизиготный и проявляется всегда у его носителей



Сцепленное с полом наследование – 2 (доминантное)

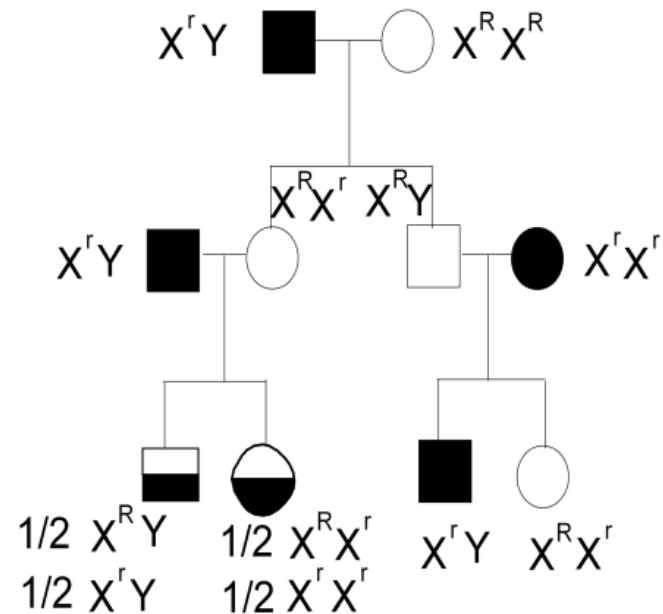
- Матери передают свою X хромосому с мутантным аллелем и дочерям, и сыновьям daughters
- Мутантную X хромосому отцы передают только дочерям
- Стандартное правило аутсайдеров для женщин в семьях с X-сцепленным заболеванием. Аутсайдеры-мужчины гемизиготны и всегда очевидно, какой вариант находится на его X хромосоме .



X^D = доминантный мутантный аллель
 X^d = рецессивный нормальный аллель

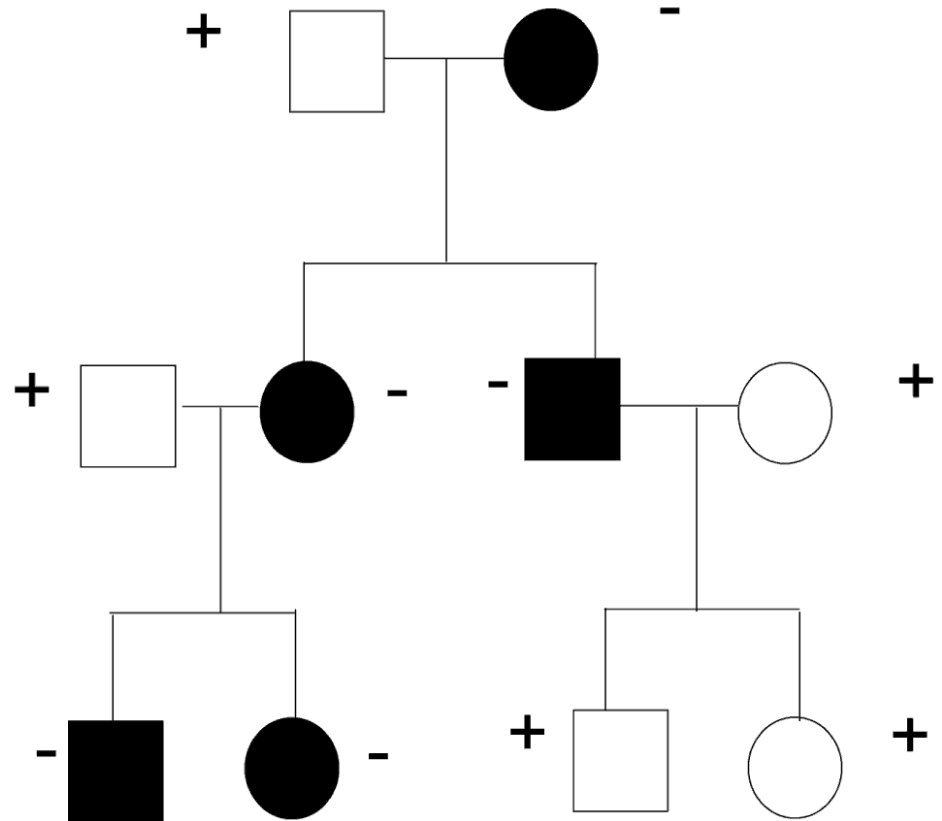
Сцепленное с полом наследование – 2 (рецессивное)

- Мужчины получают свою X хромосому от матери
- Отцы передают свою X хромосому только дочерям
- У женщин фенотип наблюдается только при гомозиготности по мутантному аллелю
- Фенотип наблюдается у мужчин при наличии мутантного аллеля
- Правило аутсайдеров – клинически здоровые женщины рассматриваются как гомозиготы по нормальному аллелю



Митохондриальное наследование

- Митохондриальная ДНК наследуется только по материнской линии
- Все дети больной митохондриальным заболеванием матери наследуют это заболевание
- У мужчины с митохондриальным заболеванием все дети будут здоровы
- Возможна гетероплазмия – сочетание в одной яйцеклетке нескольких вариантов мтДНК



Генетический полиморфизм

Генетический полиморфизм - генетическое разнообразие, разная вариация генов (poly – много, morpho – форма).

Наличием полиморфизма генов объясняются нарушения структуры и свойств тех белков, которые вырабатываются в организме, т.е. изменения в протеоме.

Генетический полиморфизм

Генетический полиморфизм может быть обусловлен:

- заменой нуклеотидов,
- дупликацией,
- вставками,
- выпадениями,
- нуклетидными повторами.

Генетический полиморфизм может носить количественный или качественный характер.

Некоторые из полиморфизмов встречаются довольно часто, другие – очень редко.

Генетический полиморфизм

Изменения функции при генетическом полиморфизме могут быть:

- выгодными для организма,
- нейтральными или слабо отрицательными,
- отрицательными,
- выгодными в определенной среде и отрицательными в другой.

Мутации и Генетический полиморфизм

- Мутация - количественные и качественные изменения в структуре ДНК организма.
- Если мутации происходят в половых клетках, то такие изменения (и их последствия) наследуются.
- Среди людей генетические мутации возникают с частотой менее 1–2%.
- Мутации либо несовместимы с жизнью, либо ведут к неэффективному функционированию генома и развитию патологии – заболевания.

Персонафицированная медицина

Выявление генетического полиморфизма и изучение возможностей целенаправленного влияния на экспрессию (работу) генов с целью эффективной профилактики заболеваний, продления жизни человека и улучшения ее качества - предмет исследований особого направления в медицине – новой генетики – персонафицированной медицины.

Это направление существенно отличается от так называемой старой генетики, в компетенции которой находятся исследование и диагностика, в том числе пренатальная, тяжелых наследственных заболеваний.

Задачи новой генетики – изучение генетической «подоплеки» мультифакторных полигенных патологий и персонафицированный подход к профилактике, лечению и реабилитации на ранних стадиях развития МФЗ.

Клинический принцип классификации наследственных болезней

Основывается на отнесении болезни к той или иной группе в зависимости от системы или органа, наиболее вовлеченных в патологический процесс.

Так, различают наследственные болезни:

- ✓ нервные,
 - ✓ нервно-мышечные,
 - ✓ кожные,
 - ✓ глазные,
 - ✓ опорно-двигательного аппарата,
 - ✓ эндокринные,
 - ✓ крови,
 - ✓ сердечно-сосудистой системы,
 - ✓ психические,
 - ✓ мочеполовой системы,
 - ✓ желудочно-кишечного тракта,
 - ✓ легких.
- **нейрогенетика**
- **офтальмогенетика**
- **кардиогенетика**

Патогенетический принцип классификации наследственных заболеваний

Например, наследственные болезни обмена по патогенезу классифицируют на:

- ✓ Наследственные болезни аминокислот,
- ✓ Наследственные болезни обмена углеводов,
- ✓ Наследственные болезни обмена липидов,
- ✓ Наследственные болезни обмена витаминов,
- ✓ Наследственные болезни обмена металлов и др.

5 групп наследственных заболеваний

- ***Моногенные болезни***
- ***Хромосомные болезни***
- ***Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)***
- ***Генетические болезни соматических клеток***
- ***Болезни генетической несовместимости матери и плода***



Моногенные болезни

- Болезни, возникшие в результате структурных изменений в одном гене.
- Включают в себя:
 - «менделевские болезни» (наследуемые согласно законам Менделя, например, с аутосомной передачей или сцепленные с полом),
 - «неменделевские», которые наследуются не по законам Менделя (например, митохондриальные заболевания, передающиеся по материнской линии).

Аутосомно-доминантное наследование

- ❖ Этот тип наследования лежит в основе ряда заболеваний, сопровождающихся нарушением синтеза структурных белков и белков, несущих специфические функции, например гемоглобина.
- ❖ Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой;
- ❖ Передаются из поколения в поколение. У больного ребенка обязательно болен один из родителей.
- ❖ Если болен один из родителей, доля пораженных детей составляет примерно 50%. У здоровых членов семьи рождаются здоровые дети.
- ❖ Наследуются всегда, независимо от пола ребенка и пола больного родителя.

Аутосомно-рецессивное наследование

- ❖ При заболеваниях, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, мутантный ген проявляется лишь в гомозиготном состоянии
- ❖ Если оба родителя здоровы, но являются носителями патологического гена, риск рождения больного ребенка составляет 25%.
- ❖ Здоровый ребенок при этом в 2/3 случаев оказывается гетерозиготным носителем патологического гена.
- ❖ Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой;
- ❖ Вероятность рождения больных детей возрастает в случае

Болезни сцепленные с полом

- ❖ **Доминантное наследование, сцепленное с X-хромосомой.** Этот тип наследования прослеживается, например, при фосфат-диабете.
- ❖ **Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой.** Этот тип наследования характерен для прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дюшенна, гемофилии А и В, синдрома Леша — Найхана, болезни Гунтера, болезни Фабри, некоторых форм генетически обусловленной недостаточности глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы.

Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой

- ❖ Действие мутантного гена проявляется только при XY-наборе половых хромосом, т.е. у мальчиков.
- ❖ Вероятность рождения больного мальчика у матери — носительницы мутантного гена — составляет 50%.
- ❖ Девочки практически здоровы, но половина из них является носительницами мутантного гена (так называемые кондукторами). Часто болезнь обнаруживается у сыновей сестер пробанда (человека, по отношению к которому составляется генеалогическое древо) или его двоюродных братьев по материнской линии.
- ❖ Больной отец не передает болезнь сыновьям.

Доминантное наследование, сцепленное с X-хромосомой

- ❖ Действие доминантного мутантного гена проявляется в любом наборе половых хромосом (XX, XY, XO и др.).
- ❖ Заболевание более тяжело протекает у мальчиков.
- ❖ Среди детей больного мужчины в случае такого типа наследования все сыновья здоровы, все дочери поражены.
- ❖ Больные женщины передают измененный ген половине сыновей и дочерей.



Хромосомные болезни

- Обусловлены геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом.
- Возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей.
- Из поколения в поколение передаются не более 3—5 % из них.
- Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных абортс и 7 % всех мёртворождений.

Болезни с наследственной предрасположенностью

- Могут быть моногенными и полигенными.
- Для их реализации недостаточно только соответствующей генетической «особенности» индивида - нужен ещё фактор или комплекс факторов среды, «запускающих» формирование мутантного фенотипа (или болезни).



Болезни, возникающие при аутоиммунной несовместимости матери и плода

- Развиваются в результате иммунной реакции матери на антигены плода.
- Кровь плода в небольшом количестве попадает в организм беременной. Если плод унаследовал от отца такой аллель антигена (Ag+), которого нет у матери (Ag-), то организм беременной отвечает иммунной реакцией.
- Антитела матери, проникая в кровь плода, вызывают у него иммунный конфликт.

Генетическая гетерогенность НЗНС

- Характерен выраженный меж- и внутрисемейный фенотипический полиморфизм, проявляясь разнообразными неврологическими синдромами в рамках одной нозологической формы, в том числе у разных членов семьи. Вариабельная экспрессивность мутантных генов может приводить к манифестации как развернутых клинических форм болезни, так и развитию атипичных или «стертых» вариантов
- Полиморфизм морфологической картины , при ряде заболеваний отсутствует корреляция с клиникой
- Недостаточно изучен патогенез наследственных заболеваний НС

Группы НЗНС

- Заболевания при котором поражение нервной системы составляет ведущий симптомокомплекс, « ядро» клинической картины
- Заболевания с системными наследственными дефектами метаболизма, при которых наряду с поражением различных органов и тканей, наблюдается вовлечение нервной системы. Это так называемые болезни накопления (гликогенозы, дефекты пуринов, аминокислот)

Классификация наследственных болезней нервной системы в соответствии с уровнем поражения

• ***Наследственные нервно-мышечные болезни:***

- Прогрессирующие мышечные дистрофии
- Врожденные непрогрессирующие миопатии (структурные миопатии)
- Наследственные болезни мотонейронов (спинальные амиотрофии, семейные формы БАС)
- Наследственные нейропатии (моторные, сенсорные, моторно-сенсорные, сенсорно-вегетативные)
- Наследственные миотонические синдромы
- Наследственные миастенические синдромы
- Периодический паралич (гипер-, гипо-, нормокалиемические ф.)

Наследственные болезни центральной нервной системы

- Заболевания с преимущественным вовлечением экстрапирамидной системы
- Заболевания с преимущественным вовлечением пирамидной системы (наследственная спастическая параплегия)
- Заболевания с преимущественным вовлечением координаторных систем (наследственные атаксии)
- Заболевания с преимущественным вовлечением когнитивной сферы (наследственные деменции)
- Наследственные формы эпилепсий
- Другие формы наследственных заболеваний центральной нервной системы (наследственные формы мигрени и др цереброваскулярных заболеваний, наследственных аномалий развития мозга)

Наследственные болезни нервной системы с мультиорганными проявлениями

- **Наследственные болезни нервной системы с мультиорганными проявлениями**
 - Заболевания, характеризующиеся нарушением клеточной пролиферации (факоматозы)
 - Наследственные болезни обмена с вовлечением нервной системы (митохондриальные болезни, липидозы, гликогенозы и др)

Медико-генетическое консультирование -

- Специализированный вид медицинской помощи, направленный на предупреждение появления в семьях больных детей
- **Проспективное** консультирование – производится до рождения ребенка
- **Ретроспективное** – после появления в семье больного ребенка

В ходе консультации семья должна получить ответы на следующие вопросы:

- Какова природа заболевания?
- Как лечить заболевание?
- Чем оно заканчивается?
- Возможно ли его появление у других детей в семье?

Задачами врача-генетика является:

- Поставить диагноз
- Рассчитать генетический риск
- Донести информацию до семьи

Этапы МГК

Первое посещение

- Сбор генетического анамнеза и построение генеалогического древа
- Осмотр пробанда (и его родственников) - анализ фенотипа.
- Работа с литературой и компьютерными базами данных
- Назначения необходимых лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов
- Психологическая поддержка семьи, договоренность о следующей встрече

1. Составление родословной

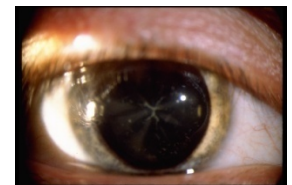
- Это процесс активный, у семьи выспрашивают все подробности родства, были ли выкидыши, мертворождения, кто чем болел, когда и от чего умер, кто как выглядел.

2. Анализ фенотипа

- Генетик особое внимание уделяет деталям строения и мелким анатомическим особенностям.
- У генетиков своя терминология.

Анализ фенотипа позволяет предположить диагноз

- Но иногда требуются дополнительные исследования:
- Кариотипирование
- Поиск подобного фенотипа в литературе
- Консультации специалистов (например окулиста, для выявления подвывиха хрусталика при синдроме Марфана)



Второе посещение

- Постановка диагноза
- Расчет риска
- Донесение информации до семьи
- Наблюдение и лечение
- В случае беременности – пренатальная (дородовая) диагностика

Итак, врач тем или иным способом рассчитывает **риск** появления заболевания у потомства

Риск развития заболевания
менее 5 % считается низким,
от 5 до 10 % — повышенным,
от 10 — 20 % — средним,
выше 20 % — высоким.

Заключительный этап консультирования – сообщение результатов семье

- Сообщается **только родителям**
- На беседу отводится столько времени, сколько потребуется
- Решение о дальнейшем деторождении принимают **только родители**

Решением родителей может стать:

- Рожать
- Не рожать
- Усыновить
- Разорвать брак
- Родить от другого партнера
- Применить донорское осеменение
- Рожать, но с дородовой диагностикой

методы дородовой диагностики

Предимплантационная диагностика

```
graph TD; A[методы дородовой диагностики] --> B[Предимплантационная диагностика]; A --> C[Неинвазивные методы:]; A --> D[Инвазивные методы:]; C --> E[Ультразвуковое исследование (во все сроки)]; C --> F[ХГЧ, альфа-фетопротеин и эстриол в крови матери (1 и 2 триместры)]; D --> G[Биопсия хориона (10-11 нед.)]; D --> H[Амниоцентез (16 – 17 нед.)]; D --> I[Кордоцентез и плацентоцентез (после 20 нед.)];
```

Неинвазивные методы:

Ультразвуковое исследование (во все сроки)

ХГЧ, альфа-фетопротеин и эстриол в крови матери (1 и 2 триместры)

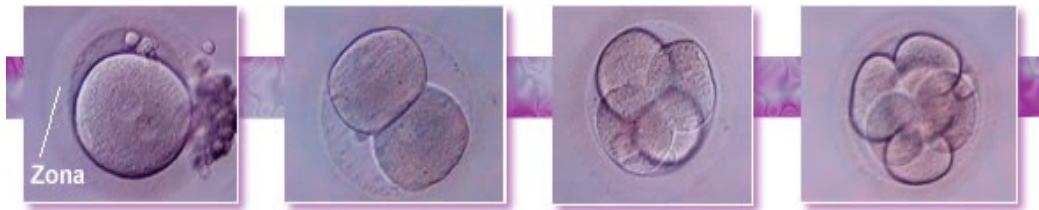
Инвазивные методы (есть риск прерывания беременности):

Биопсия хориона (10-11 нед.)

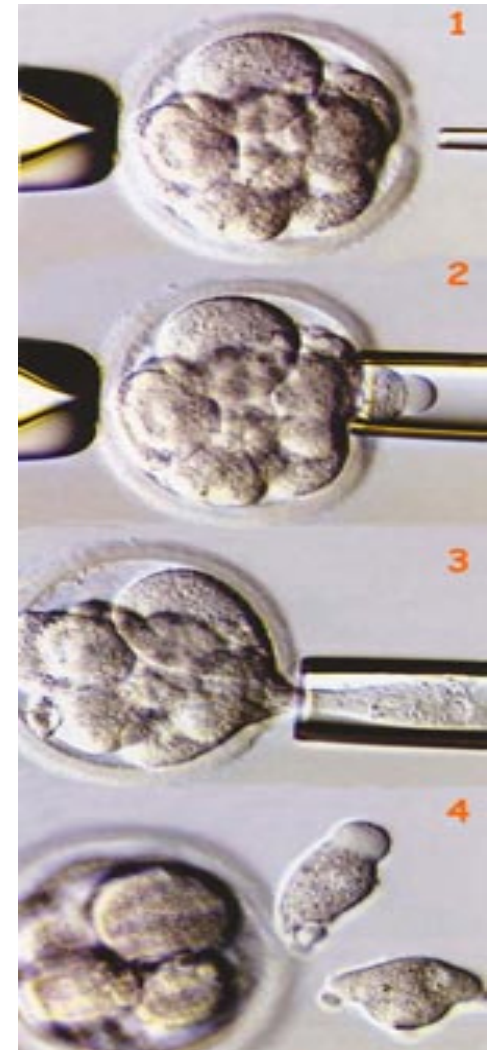
Амниоцентез (16 – 17 нед.)

Кордоцентез и плацентоцентез (после 20 нед.)

Предимплантационная диагностика



- При экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) берутся бластомеры на стадии морулы и изучаются до имплантации зародыша





Неинвазивные методы

- УЗИ
- Исследование сыворотки матери

Нарушение	АФП	ХГ
Трисомия 21 - синдром Дауна	Пониженный	Повышенный
Трисомия 13	Нормальный	Пониженный
Трисомия 18	Пониженный	Пониженный
Открытые дефекты нервной трубки	Повышенный	Нормальный
Задержка развития, угроза преждевременных родов, внутриутробная смерть плода	Повышенный	Нет данных
Многоплодная беременность	Повышенный	Повышенный



Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности



Полученный материал исследуют цитогенетически, биохимически, методами ДНК-диагностики. Врач сообщает семье результаты.

По результатам семья принимает решение о продолжении или прерывании беременности.