

**Редкие
генетические
заболевания:
классификация,
молекулярные
механизмы
возникновения,
эпидемиология
и клиническая
значимость.**



**ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



Введение

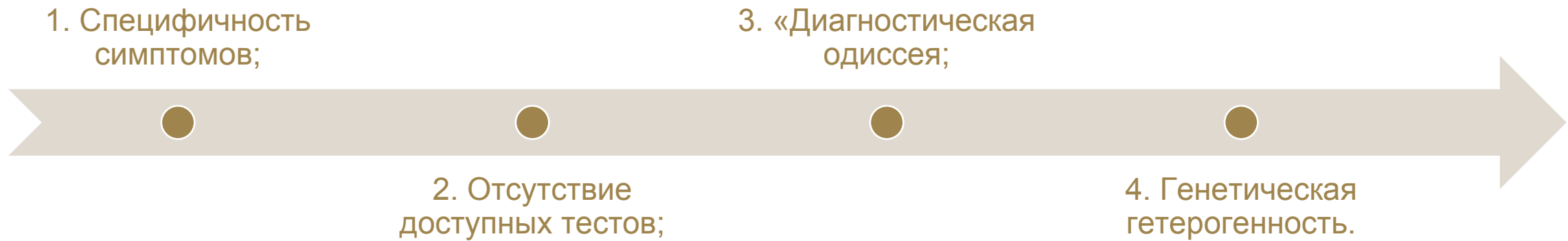
Редкие генетические заболевания представляют собой группу разнородных состояний, вызванных изменениями в структуре и функциях генов. Несмотря на относительную редкость каждого отдельно взятого заболевания, суммарная доля таких патологий среди населения достигает существенных значений, создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения и социальное благополучие общества.

Данная презентация рассматривает классификацию редких генетических заболеваний, механизмы их возникновения, особенности эпидемиологии и клиническую значимость, подчеркивая важность ранней диагностики и профилактики этих патологий.

Редкие генетические заболевания:

- Редкие заболевания определяются как болезни, встречающиеся менее чем у одного человека на 2000 в популяции. В разных странах существуют свои юридические критерии редкости: в Европейском союзе — 1 на 2000, в США — 200 000 человек на всё население. В России тоже есть своё определение, близкое к европейскому.
- Примерами таких заболеваний могут являться: муковисцидоз, болезнь Гентингтона, синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром «кошачьего крика» и некоторые другие.

Сложности диагностики редких генетических заболеваний состоит в следующем:



Классификация редких генетических заболеваний

Классификация редких генетических заболеваний основывается на нескольких критериях, включая механизмы наследования, локализацию патологических изменений и вовлечённость тех или иных органов и систем организма.

Генные vs хромосомные болезни

Критерий	Генные болезни	Хромосомные болезни
Причина	Точечные мутации в одном гене	Изменения числа/структуры хромосом
Примеры	Муковисцидоз, фенилкетонурия, гемофилия	Синдром Дауна (трисомия 21), синдром Тернера (45,X)
Методы диагностики	- ПЦР - Секвенирование гена - NGS	- Кариотипирование - FISH - Микрочипы
Тип наследования	Аутосомный (доминантный/рецессивный), X-сцепленный	Обычно не наследуются (de novo)
Частота в популяции	1:1000 – 1:100 000 (зависит от болезни)	1:500 – 1:2000 (например, синдром Дауна – 1:700)
Клиническая картина	Специфична для поражённого белка	Множественные аномалии (пороки развития, умственная отсталость)
Лечение	Заместительная терапия, генная коррекция	Симптоматическое, хирургическая коррекция

Моногенные заболевания

Критерий	Аутосомно-доминантные (Пример: Синдром Марфана)	Аутосомно-рецессивные (Пример: Муковисцидоз)
Тип наследования	Достаточно одной копии мутантного гена (гетерозигота)	Требуется две копии мутантного гена (гомозигота)
Риск для потомства	50% (если болен один родитель)	25% (если оба родителя — носители)
Частота в популяции	1:5 000 – 1:20 000	1:2 000 – 1:10 000 (зависит от популяции)
Ген/Мутация	<i>FBN1</i> (фибриллин-1) → нарушение соединительной ткани	<i>CFTR</i> (трансмембранный регулятор) → дефект хлоридных каналов
Клинические проявления	Высокий рост, арахнодактилия, пороки сердца, эктопия хрусталика	Хронические легочные инфекции, панкреатическая недостаточность, солёный пот
Диагностика	- Клинические критерии (Гентская шкала) - Генетический тест на <i>FBN1</i>	- Потовая проба (хлориды >60 ммоль/л) - Секвенирование <i>CFTR</i>
Лечение	- Бета-блокаторы (профилактика аневризмы аорты) - Хирургическая коррекция	- Ферменты поджелудочной железы - Модуляторы CFTR (например, ивакафтор)
Носители	Носитель = больной (проявляется всегда)	Носители (гетерозиготы) здоровы
Примеры других болезней	Нейрофиброматоз, хорей Гентингтона	Фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия

Х-сцепленное наследование: почему мужчины болеют чаще?

Гемофилия А:

мутация в гене *F8* (Xq28)
→ дефицит фактора
свертывания VIII.

Результат: Спонтанные
кровотечения,
гемартрозы.

Синдром Ретта

Мутация в гене
MECP2 (Xq28) → регресс
развития у девочек.

У мальчиков летален в
99% случаев, так как нет
второй X-хромосомы.

Числовые
хромосомные
аномалии

1 Трисомии –
Синдром Патау
(трисомия по 13
хромосоме)

Моносомии –
Синдром
Шершевского-
Тернера (45
хромосома)

Результат –
полидактилия,
тяжелые пороки

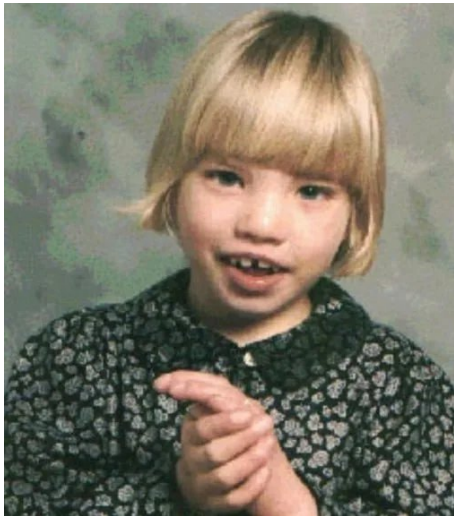
Результат – низкий
рост, бесплодие.

Структурные аномалии

Делеции

Пример:

делеция 5p- («кошачий крик») → микроцефалия.



Дупликации

• Пример:

дупликация *PMP22* (17p12) → болезнь Шарко-Мари-Тута.



Мультифакториальные заболевания

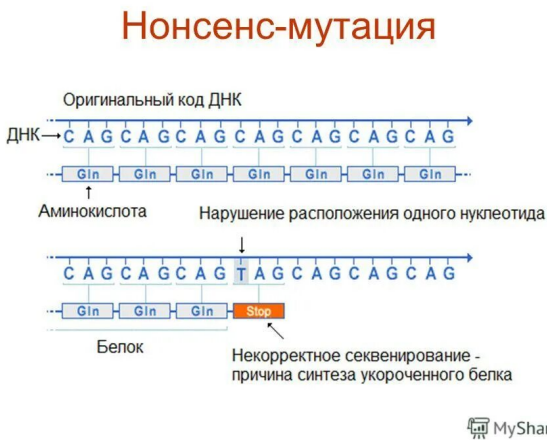


Молекулярные механизмы возникновения редких генетических заболеваний

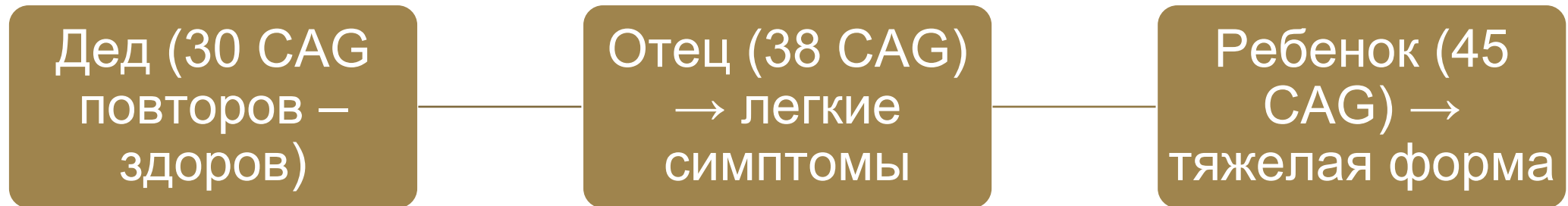
Редкие генетические заболевания возникают вследствие различных типов мутаций в генах, что приводит к изменению функционирования белков, клеточных путей и регуляции генов. Эти процессы оказывают непосредственное воздействие на нормальное функционирование организма и приводят к появлению клинических симптомов.

Миссенс мутации, нонсенс мутации, делеции

Тип мутации	Влияние на белок	Пример
Миссенс	Изменение 1 аминокислоты	Серповидноклеточная анемия
Нонсенс	Преждевременный стоп-кодон	Муковисцидоз
Делеция	Потеря участка белка	Дистрофин при мышечной дистрофии



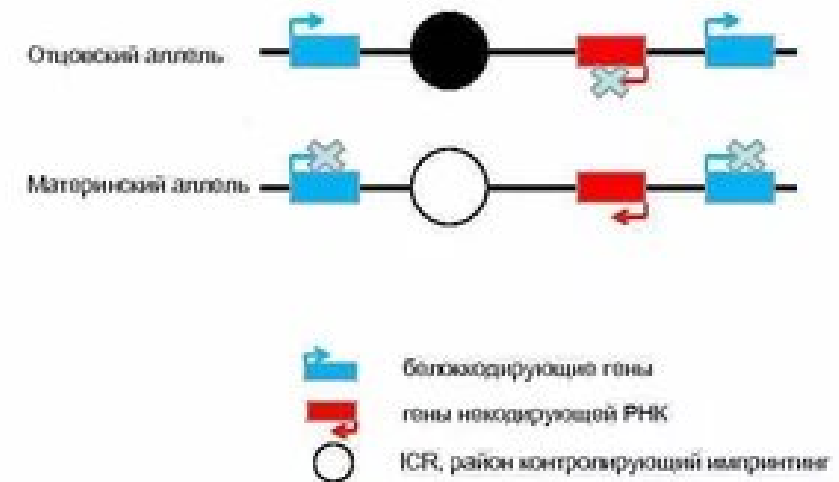
динамические мутации на примере генеалогического древа с феноменом антиципации (на примере болезни Гентингтона):



Импринтинг

Импринтинг генов (геномный импринтинг) — это механизм регуляции генов, при котором активен только один из аллелей, а другой подавлен, в зависимости от отцовского или материнского происхождения гена.

Схема кластера импринтированных генов



Нестабильность генома

Генетическая нестабильность → поломка репарационных путей ДНК → риск развития злокачественных новообразований.



На рисунке изображены двухударные хромосомные aberrации, возникшие при воздействии на ДНК высоких доз радиации.

Потеря функции vs токсический эффект

Фенилкетонурия (потеря функции):

- Дефект *РАН* → накопление фенилаланина
- **Лечение:** Диета с низким содержанием Phe + синтетический белок

Болезнь Альцгеймера (токсический эффект):

- Аβ-бляшки + тау-белок → нейродегенерация
- **Лечение:** Иммуноterapia (адуканумаб) для удаления бляшек

CRISPR-кейсы

Бета-талассемия:

- Мутация *HBB* → редактирование стволовых клеток (исследование CRISPR-Cas9 CTX001)
- **Результат:** 85% пациентов без трансфузий 2 года

Этические дилеммы:

- Редактирование зародышевой линии (случай Хэ Цзянькуя)
- Непредсказуемые офф-таргет эффекты

Глобальная статистика



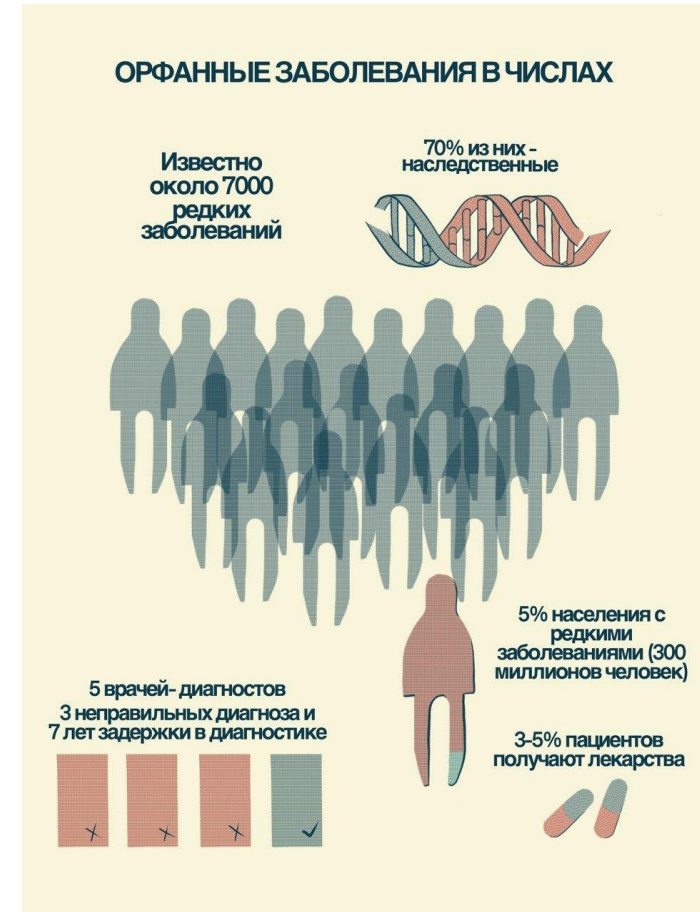
Европа: 1:2000 (высокий учет)

Азия: 1:2500 (проблемы диагностики)

Африка: 1:1000 (эффект основателя + кровнородственные браки)

Орфанные болезни в России

- Муковисцидоз
- СМА
- ФКУ
- Болезнь Гоше
- Гипофизарный нанизм



Экономическое бремя орфанных болезней: СТОИМОСТЬ ЖИЗНИ – цена терапии vs ДОСТУПНОСТЬ

Препарат	Заболевание	Стоимость курса	Эффективность
Zolgensma	Спинальная мышечная атрофия	\$2.125 млн	90% выживаемость
Hemgenix	Гемофилия В	\$3.5 млн	94% без кровотечений
Skysona	Адренолейкодистрофия	\$3 млн	Остановка прогрессирования
Elivaldogene autotemcel	Бета-талассемия	\$2.8 млн	Независимость от трансфузий
Lenmeldy	Метахроматическая лейкодистрофия	\$4.25 млн	85% выживаемость

Ранняя диагностика

Параметр	Россия	ЕС (Германия)	США (Калифорния)
Количество болезней	5 (ФКУ, СМА и др.)	36	54
Сроки анализа	7-10 дней	48 часов	72 часа
Охват новорожденных	96%	99.8%	98.5%
Генетическое подтверждение	Нет	Обязательно	Обязательно