

Генетика человека

Лекция 12.

Генетика развития и врожденные пороки развития

Ловинская Анна Владимировна,

PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики

Основные события эмбрионального развития

Временная шкала				
0	Оплодотворение		ЗАРОДЫШЕВЫЙ ПЕРИОД	
с 1 по 4 день	Дробление			
с 4 по 7 день	Стадия бластоцисты			
7-й день	Первая фаза гаструляции	Имплантация	ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	
				Первичное образование внезародышевых органов
с 14 по 17 день	Вторая фаза гаструляции			
с 18 по 28 день	Формирование комплекса осевых зачатков			Образование амниотического пузыря и плаценты
с конца 3-й недели по 8-ю неделю	Первичное формирование тканей, органов и систем			
с 9-й по 40-ю неделю	Дальнейшее развитие тканей, органов и систем	Функционирование плаценты и оболочек плода	ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД	

Формирование человека, процесс, известный как *морфогенез*, включает в себя чрезвычайно сложное и не до конца понятное взаимодействие генетических и экологических факторов.

Описано приблизительно 2400 врожденных пороков, которые обусловлены молекулярной патологией в отдельных генах, и примерно для 700 из них были идентифицированы гены.

Врожденные дефекты

Одиночные (изолированные) аномалии

- ✓ мальформация
- ✓ дизрупция
- ✓ деформация
- ✓ дисплазия

Множественные аномалии

- ✓ последовательность (sequence)
- ✓ синдром
- ✓ ассоциация

Частота

Самопроизвольная потеря беременности в I триместре

Около 50 % всех человеческих зачатий теряются либо до имплантации на 5-6-й день после зачатия, либо вскоре после этого. Среди признанных беременностей не менее 15% заканчиваются самопроизвольным выкидышем до 12 недель беременности. Грубые структурные аномалии присутствуют в 80-85% случаев невынашивания беременности. Хромосомные аномалии, такие как трисомия, моносомия или триплоидия, встречаются примерно в 50 % всех самопроизвольных выкидышей.

Врожденные аномалии и перинатальная смертность

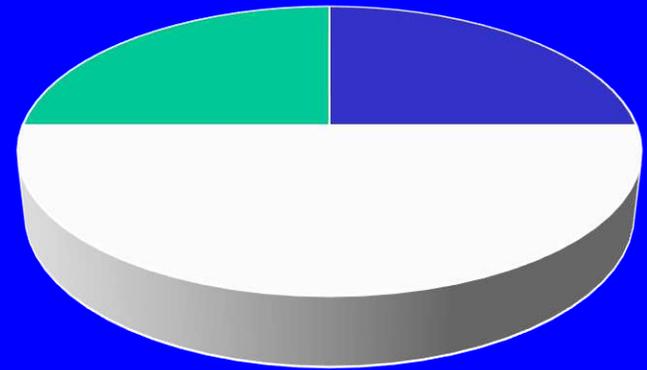
Показатели перинатальной смертности включают всех младенцев, которые родились мертвыми после 28 недель беременности, а также смертность в течение первой недели жизни.



Частота

Новорожденные младенцы

2-3 % всех новорожденных имеют, по крайней мере, одну серьезную аномалию, проявляющуюся при рождении. Незначительные отклонения обнаруживаются примерно у 10 % всех новорожденных. Если у новорожденного присутствуют две или более незначительных аномалии, существует от 10 % до 20 % риска того, что у ребенка также будет серьезный порок развития.



- смерть в раннем младенчестве
- умственная, физическая инвалидность
- положительный исход после лечения

Детская смертность

Врожденные аномалии вносят значительный вклад в смертность на протяжении всего детства. В младенческом возрасте примерно 25% всех смертей являются результатом серьезных структурных аномалий, которые снижаются до 20 % в возрасте от 1 года до 10 лет и до 7,5 % в возрасте от 10 до 15 лет.

Одиночные (изолированные) аномалии

Мальформация (первичный или врожденный порок развития) - это первичный структурный дефект органа или части органа, возникающий в результате врожденной аномалии развития. Распространенные примеры включают врожденные аномалии сердца, такие как дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, расщелина губы и/или неба или дефекты нервной трубки. Большинство пороков развития, затрагивающих только один орган, демонстрируют многофакторное наследование. Множественные пороки развития, скорее всего, вызваны хромосомными аномалиями, но могут быть вызваны мутациями одного гена.

Дизрупция (вторичный или внешний порок развития) - аномальная структура органа или ткани в результате внешних факторов, нарушающих нормальный процесс развития. Примером нарушения является эффект, наблюдаемый на развитии конечностей, когда вплетенная нить амниона обвивается вокруг конечности или пальцев ребенка. Дизрупция не является генетическим, хотя иногда генетические факторы могут предрасполагать к разрушительным событиям.

Системные и множественные пороки развития

Последовательность происходит в результате каскада событий, инициированных одним первичным фактором, приводящий к пороку развития одного органа (последовательность "Поттера").

Синдром - последовательные и узнаваемые закономерности отклонений, для которых часто будет известна основная причина. Эти основные причины могут включать хромосомные аномалии (синдром Дауна) или дефекты одного гена (синдром Ван дер Вуда). Клиническое изучение синдромов пороков развития является дисциплиной дисморфологии.

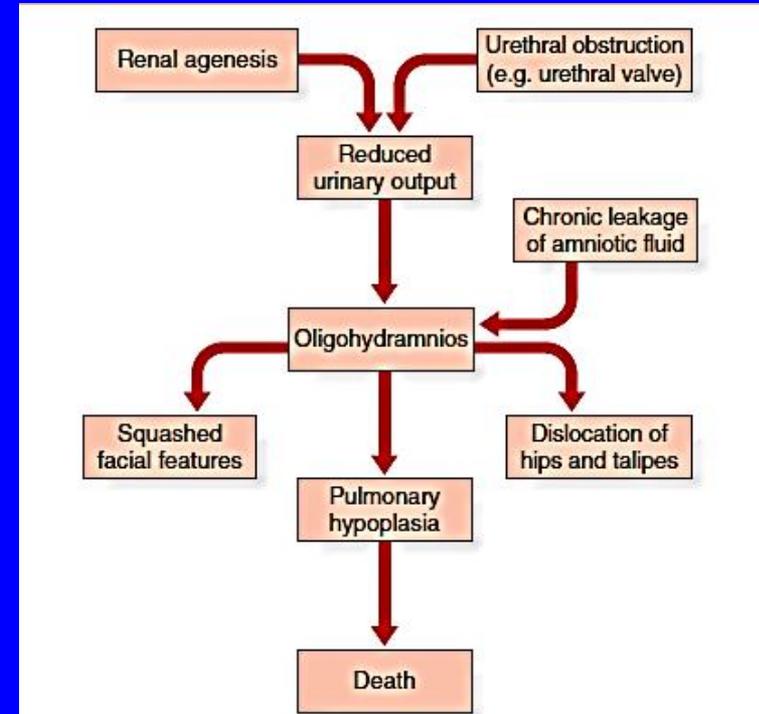


FIGURE 16.7 The 'Potter' sequence showing the cascade of events leading to and resulting from oligohydramnios (reduced volume of amniotic fluid).

Системные и множественные пороки развития

Ассоциация – группа сочетанных аномалий развития. Основными отличиями от синдрома являются отсутствие согласованности отклонений от одного пострадавшего индивидуума к другому и отсутствие удовлетворительного объяснения, лежащего в основе.

Например, Ассоциация VACTERL. Название VACTERL составлено из первых букв пороков, входящих в состав:

- V (Vertebral anomalies) — аномалии позвоночника (70 %),
- A (Anal atresia) — атрезия ануса (55 %),
- C (Cardiovascular anomalies) — дефекты перегородок и другие пороки сердца (75 %),
- TE (Tracheo-esophageal fistula) — трахеопищеводный свищ с атрезией пищевода (70 %),
- R (Renal defects) — аномалии почек (50 %) — агенезия, дисплазия, гидронефроз; единственная пупочная артерия.
- L (Limb defects) — дефекты лучевой кости — гипоплазия I пальца или лучевой кости, преаксиальная полидактилия и синдактилия (70 %);

Генетические причины мальформации

Хромосомные аномалии составляют примерно 6% от всех признанных врожденных аномалий. Любая заметная степень аутосомного дисбаланса (дупликация, делеция, трисомия или моносомия) приведет к серьезным структурным аномалиям и отклонениям в развитии, которые могут привести к раннему выкидышу.

Дефекты одного гена составляют до 10 % всех врожденных аномалий. Некоторые из них изолированы, то есть они затрагивают только один орган или систему. Другие дефекты одного гена приводят к множественным синдромам врожденных аномалий, затрагивающим многие органы или системы, которые не имеют какой-либо очевидной эмбриологической взаимосвязи. Различные мутации, аллельные или неаллельные, могут вызывать сходные или идентичные пороки развития.

Table 16.3 Causes of Congenital Abnormalities

Cause	%
<i>Genetic</i>	
Chromosomal	6
Single gene	7.5
Multifactorial	20-30
<i>Environmental</i>	
Drugs and chemicals	2
Infections	2
Maternal illness	2
Physical agents	1
Unknown	50
Total	100

Table 16.4 Congenital Abnormalities That Can Be Caused by Single-Gene Defects

	Inheritance	Abnormalities
<i>Isolated</i>		
CENTRAL NERVOUS SYSTEM		
Hydrocephalus	XR	
Megalencephaly	AD	
Microcephaly	AD/AR	
OCULAR		
Aniridia	AD	
Cataracts	AD/AR	
Microphthalmia	AD/AR	
LIMB		
Brachydactyly	AD	
Ectrodactyly	AD/AR	
Polydactyly	AD	
OTHER		
Infantile polycystic kidneys	AR	
<i>Syndromes</i>		
Apert	AD	Craniosynostosis, syndactyly
EEC	AD	Ectodermal dysplasia, ectrodactyly, cleft lip/palate
Meckel	AR	Encephalocele, polydactyly, polycystic kidneys
Roberts	AR	Cleft lip/palate, phocomelia
Van der Woude	AD	Cleft lip/palate, lip pits

AD, Autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XR, X-linked recessive.

Генетические причины мальформации

Многофакторное наследование объясняет большинство врожденных аномалий, в которых явно могут быть замешаны генетические факторы. К ним относятся большинство изолированных ("несиндромальных") пороков развития, затрагивающих сердце, центральную нервную систему и почки.

Генетическая гетерогенность означает, что конкретные врожденные пороки развития могут иметь множество различных причин, поэтому важно пытаться различать синдромальные и изолированные случаи.

Изолированные (несиндромные) мальформации с мультифакторным наследованием

- сердце:
 - ✓ дефект межпредсердной перегородки;
 - ✓ тетрада Фалло;
 - ✓ открытый артериальный проток,
 - ✓ дефект межжелудочковой перегородки;
- центральная нервная система:
 - ✓ анэнцефалия,
 - ✓ энцефалоцеле,
 - ✓ расщепление позвоночника.
- мочеполовая система:
 - ✓ гипоспадия,
 - ✓ агенезия почек,
 - ✓ дисгенезия почек.
- другое:
 - ✓ расщелина губы/неба,
 - ✓ врожденный вывих бедер,
 - ✓ косолапость

Врожденные пороки развития по времени возникновения

- гамеопатии – результат изменения наследственного материала в половых клетках родителей, пороки обусловлены генными или хромосомными мутациями;
- бластопатии – нарушение формирования зародыша в течение первых 15 дней его развития до начала маточно-плацентарного кровообращения, очень грубые дефекты (гибель зиготы, циклопия, двойниковые пороки);
- эмбриопатии – нарушения формируются при поражении плода от 16 дня до конца 8-й недели внутриутробного развития, большинство пороков развития возникают в этот период;
- фетопатии – возникают с 9-й недели беременности до родов, в этот период пороки возникают редко, но под действием неблагоприятных факторов возможно сохранение эмбрионального развития органа – недоразвитие отдельного органа плода

Морфологические субстраты врожденных пороков развития

- аплазия – полное врожденное отсутствие органа;
- гипоплазия – недоразвитие органа с дефицитом его массы или размера;
- гиперплазия – увеличение массы или размера органа;
- макросомия (гигантизм) – увеличение длины и размера тела ребенка в целом;
- гетеротопия – наличие клеток или тканей одного органа в другом;
- гетероплазия – нарушение дифференцировки тканей;
- эктопия – смещение органа или его расположение в необычном месте;
- поли- (приставка к названию органа) – удвоение или увеличение числа органов либо его частей или его части;
- атрезия – полное или частичное отсутствие отверстия в канале;
- отсутствие сращения каких-либо структур – например, расщелины губы и неба,
- неразделение (слияние) органов – например, пальцев - синдактилия

Тератогены

Тератоген - агент, который может вызвать врожденный дефект, вмешиваясь в нормальное эмбриональное развитие. Потенциальные эффекты любого конкретного тератогена обычно зависят от дозы и времени введения во время беременности, а также от восприимчивости как матери, так и плода.

Тератогенные факторы, формирующие врожденные пороки:

1) Эндогенные факторы:

- изменение наследственных структур в результате эндокринных или метаболических заболеваний матери;
- «перезревание» половых клеток;
- возраст родителей повышает риск рождения ребенка с пороками развития.

2) Экзогенные факторы:

- биологические (инфекции TORCH-комплекса),
- химические (лекарственные, химические вещества, токсины, алкоголь и др.);
- физические (радиационные, механические и др.);

Тератогены

Талидомидовая трагедия

Талидомид широко использовался в Европе с 1958 по 1962 год в качестве успокоительного средства. В 1961 году была выявлена связь с тяжелыми аномалиями конечностей у младенцев, матери которых принимали препарат в течение первого триместра, и впоследствии препарат был изъят из употребления. Вполне возможно, что за этот период пострадало более 10 000 младенцев. Наиболее характерной аномалией, вызванной талидомидом, была *фокомелия*.

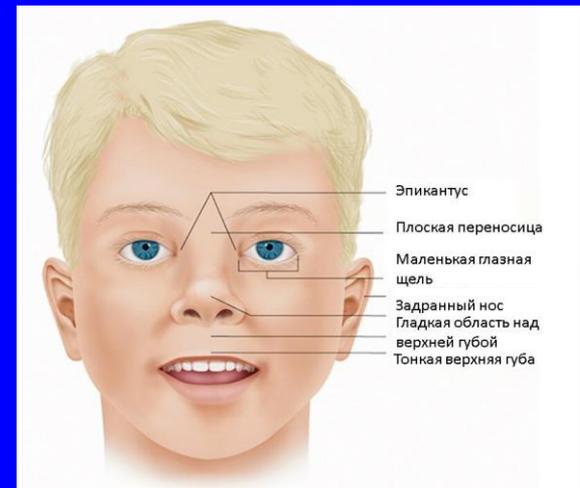
Кроме того, примерно 40 % умерли в раннем младенчестве от серьезных внутренних аномалий, затрагивающих сердце, почки или желудочно-кишечный тракт. Многие талидомиды выросли и завели собственных детей, и в некоторых случаях у этих отпрысков также были подобные дефекты. Поэтому, скорее всего, талидомид был ошибочно обвинен в части случаев, которые на самом деле были вызваны состояниями с одним геном аутосомно-доминантного наследования (например, мутации *SALL4* при синдроме Окихиро).



Тератогены

Фетальный алкогольный синдром (ФАС)

Дети, рожденные от матерей, которые постоянно употребляли большое количество алкоголя во время беременности, как правило, имеют небольшую окружность головы, характерный внешний вид лица с короткими глазными щелями, сглаженный гребневой желобок и тонкой верхней губой (рисунок А, В). На ладони может присутствовать складка "хоккейной клюшки" (рисунок С). Дети с ФАС хуже обучаются элементарным вещам, имеют проблемы с памятью и вниманием и трудности в обучении в школе, часто недостаточно осознают последствия своих поступков, могут совершать асоциальные поступки и вступать в конфликт с законом.



Тератогены

Биологические агенты (инфекции)

Инфекция	Эффекты
<i>Вирусы:</i>	
Цитомегаловирус	хориоретинит, глухота, микроцефалия
Простой герпес	микроцефалия, микрофтальмия
Краснуха	микроцефалия, катаракта, ретинит, пороки сердца
Ветряная оспа	микроцефалия, хориоретинит, дефекты кожи
<i>Бактерии:</i>	
Сифилис	гидроцефалия, остеит, ринит
<i>Паразиты:</i>	
Токсоплазмоз	гидроцефалия, микроцефалия, катаракта, хориоретинит, глухота

Тератогены

Физические агенты

Высокие дозы ионизирующего излучения, значительно превышающие дозы, используемые при обычной диагностической рентгенографии, могут вызвать микроцефалию и дефекты зрения у развивающегося плода. Наиболее чувствительное время воздействия - от 2 до 5 недель после зачатия. Ионизирующее излучение также может оказывать мутагенное и канцерогенное действие, и, хотя риски, связанные с диагностическими процедурами с низкими дозами, минимальны, рентгенографии следует избегать во время беременности.

При длительная гипертермия на ранних сроках беременности может вызвать микроцефалию и микрофтальмию, а также дефекты миграции нейронов.

Болезни матери

Такие болезни как сахарный диабет, фенилкетонурия, эпилепсия матери могут быть связаны с повышенным риском неблагоприятного исхода беременности с развитием врожденных дефектов.

Спасибо за внимание!