



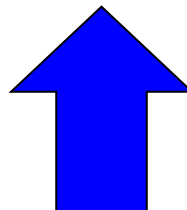
**Внедрение персонифицированного подхода в
медицину: возможности и
инструменты
проф. Ларионова В.И.**

**III МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «БИОТЕХНОЛОГИИ –
ДРАЙВЕР РАЗВИТИЯ ТЕРРИТОРИЙ»**

**12-13 НОЯБРЯ 2020 г
г.Вологда**

Лабораторная диагностика НБО: первый уровень (не является подтверждающей)

Метаболиты



**Хроматографические или
другие количественные методы**



Тандемная-масс спектрометрия

Аминоацидопатии

Лейциноз	(1:185 000)
ФКУ	(1:8000)
Тирозинемия тип 1	(1:100 000)
Некетотическая	
Гиперглицинемия	(1:55 000)
Цитрулинемия	(1:250 0000)

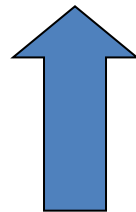
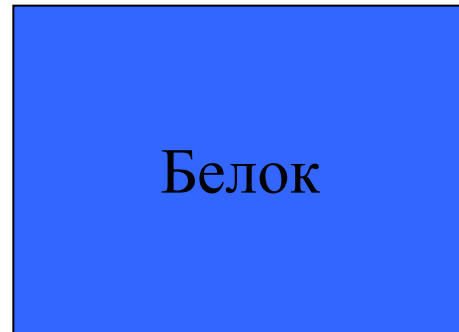
Органические ацидурии

Глютаровая ацидурия тип 1	(1:30 000)
Пропионовая ацидемия	(1:50 000)
Метилмалоновая ацидурия	(1:48 000)
Изовалериановая ацидурия	(1:50 000)

Дефекты β -окисления

- Недостаточность SCAD
- Недостаточность MCAD (1:8000)
- Недостаточность VLCAD
- Недостаточность LCAHD
- Недостаточность CPT1
- Недостаточность CPT2
- Другие дефекты β -окисления

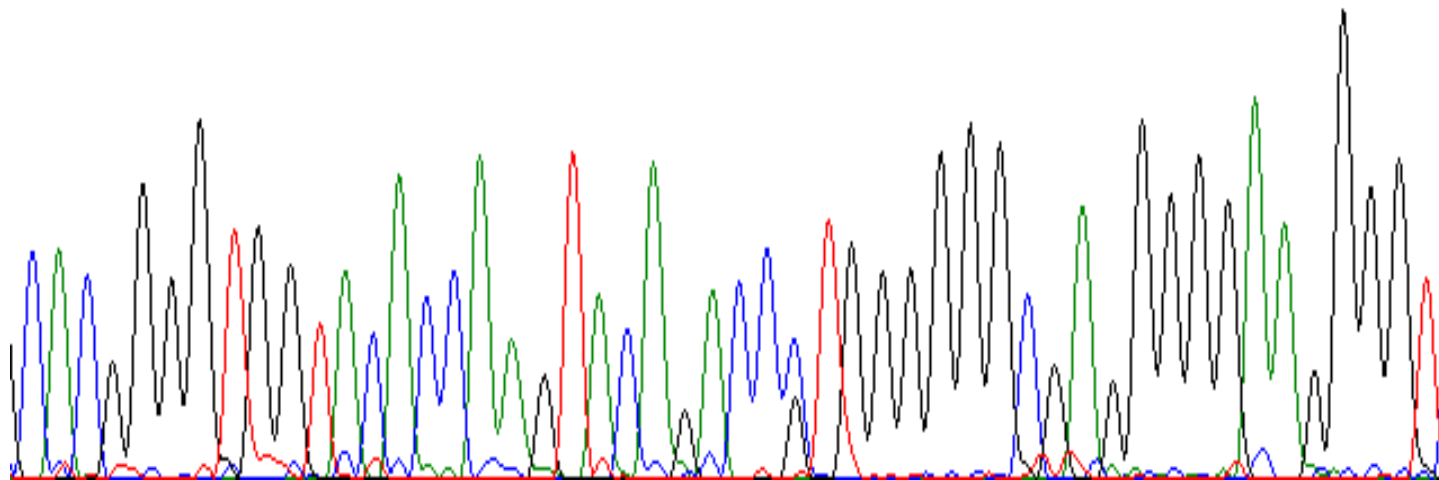
Лабораторная диагностика



**Энзимодиагностика
и другие методы
анализа белков**

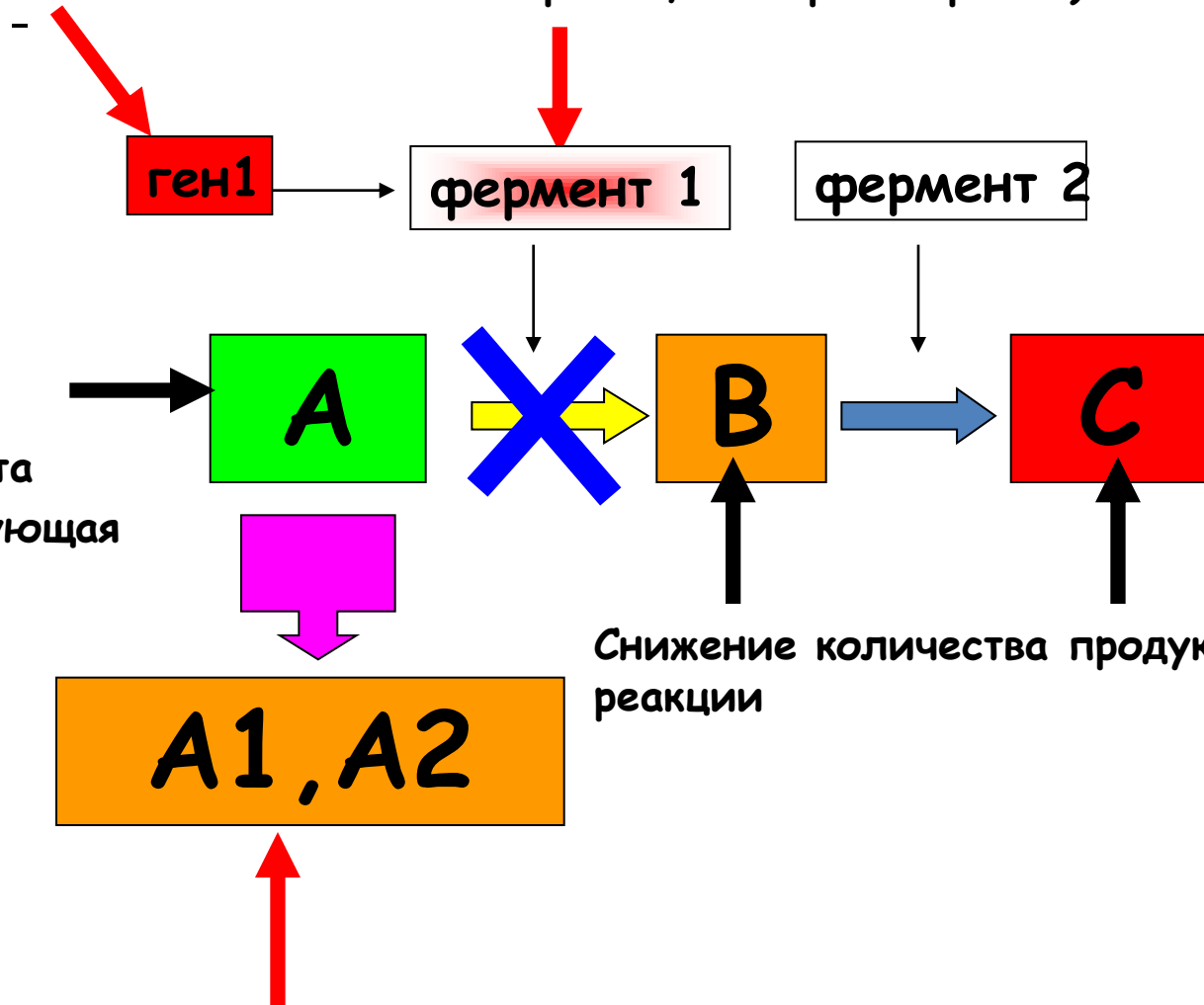
Молекулярно-генетические методы

- Простой и быстрый анализ (выявление определенной, обычно частой мутации в гене)
- Различные технологии NGS
- Чиповые технологии для высокопроизводительного генотипирования
- Хромосомный микроматричный анализ



Мутации в гене
(генная терапия,
ТКМ)

Снижение активности фермента (кофакторная
терапия, шаперонотерапия)



Увеличение
количества субстрата
(субстрат -редуцирующая
терапия)

Снижение количества продуктов
реакции

Увеличение содержания производных субстрата
в биологических жидкостях или тканях
(лечение препаратами, способствующими выводу
токсических метаболитов)

Группы редких заболеваний (относительно выбора лечения)

- 1. Заболевания, для лечения которых применяют лечебное питание (специализированные диетические продукты**
- 2. Заболевания, для лечения которых применяют препараты, имеющие статус «орфанных» препаратов.**
- 3. Заболевания, для лечения которых применяют препараты, которые не относятся к категории «орфанных».**
- 4. Заболевания, для лечения которых применяют трансплантацию органов и тканей.**
- 5. Заболевания, для патогенетического лечения которых применяют неклочные инструментальные технологии (например, различные типы плазмофереза).**

Заболевания, для лечения которых применяют препараты, имеющие статус «орфанных» препаратов:

- **Лизосомные заболевания, входящие в модифицированный список «24 нозологий»:**
- **другие сфинголипидозы Болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика, тип С**
- **Лизосомные заболевания, входящие в список 12 нозологий**
- **болезнь Гоше**
- **мукополисахаридоз, тип I**
- **мукополисахаридоз, тип II**
- **мукополисахаридоз, тип VI**
- **Относятся к группе НБО, которые развиваются вследствие нарушения синтеза или катаболизма сложных молекул.**

Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Накопление мукополисахаридов		
МПС, тип I (синдром Гурлера, Шейе, Гурлера-Шейе)	Альфа-L-идуронидаза	Дерматан сульфат и гепаран сульфат
МПС, тип II (синдром Хантера)	Идуронат-2-сульфатаза	Дерматан сульфат и гепаран сульфат
МПС, тип IIIA (синдром Санфилиппо)	Гепаран N-сульфатаза (сульфамидаза)	Гепаран сульфат
МПС, тип IIIB (синдром Санфилиппо)	Альфа-N-ацетилглюкозаминидаза	Гепаран сульфат
МПС, тип IIIC (синдром Санфилиппо)	Ацетил-КоА:альфа-глюкозамид-N-ацетилтрансфераза	Гепаран сульфат
МПС, тип IIID (синдром Санфилиппо)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Гепаран сульфат
МПС, тип IVA (Моркио)	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза	Кератан сульфат, хондроитин-6-сульфат
МПС, тип IVB (Моркио)	Бетта-D-галактозидаза	Кератан сульфат
МПС, тип VI (Марото-Лами)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза (арилсульфатаза B)	Дерматан сульфат
МПС, тип VII (Слая)	Бетта-D-глюкуронидаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат

Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Накопление сфинголипидов		
Болезнь Фабри	Альфа-D-Галактозидаза А	Глоботриазилцерамид и субстанции группы крови В
Липогрануломатоз Фарбера	Церамидаза	Церамид
Болезнь Гоше	Бетта-D-Глюкозидаза Сапозин-С активатор	Глюкозилцерамид Глюкозилцерамид
Болезнь Ниманна-Пика А и В	Сфингомиелиназы	Сфингомиелин
Дефицит активатора сфинголипида	Активатор сфинголипида	Гликолипиды
Глободно-клеточная лейкодистрофия (Болезнь Краббе)	Галактозилцерамидаза	Галактозилцерамид
GM1-ганглиозидоз	Бетта-D-Галактозидаза	GM1-ганглиозид
GM2-ганглиозидоз (Тя-Сакса)	Гексозаминидаза А	GM2-ганглиозид и родственные гликолипиды
GM2-ганглиозидоз (Зандхоффа)	Гексозаминидаза А и В	GM2-ганглиозид и родственные гликолипиды
GM2-ганглиозидоз (дефицит GM2-активатора)	Белок GM2-активатора	GM2-ганглиозид и родственные гликолипиды

Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Накопление гликопротеинов (олигосахаридов)		
Фукозидоз	Альфа-L-Фукозидаза	Фукополисахариды (дека- и дисахарид)
Аспартилглюкозаминурия	Аспартилглюкоз-аминидаза	N-гликозид-связанные олигосахариды
Галактосиалидоз	Протективный белок/катепсин А	Сиалоолигосахариды
Альфа-маннозидоз	Альфа-D-маннозидаза	Олигосахариды D-маннозосодержащие
Накопление гликогена		
Болезнь Помпе	Альфа-D-Глюкозидаза	Гликоген
Дефекты интегральных белков лизосомной мембраны		
Цистиноз	Цистинозин	Цистин
Болезнь Данон	LAMP2 (белок-2, ассоциированный с лизосомной мембраной)	Цитоплазматические осколки и гликоген
Болезнь Салла	Сиалин	Сиалиновая кислота
Муколипидоз IV	Муколипин-1	Липиды и кислоты мукополисахариды
Болезнь Ниманна-Пика С	NPC1 и 2 транспортный белок	Холестерин и сфинголипиды

Лизосомные болезни накопления

Название	Дефект белка	Субстрат
Другие нарушения лизосом		
Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	Сульфатиды
Множественная сульфатазная недостаточность	С альфа-формил-глицин генерирующий фермент	
Болезнь Вольмана	Кислая липаза	Эфиры холестерина, триглицериды гликолипидов
Муколипидоз II, I-клеточная болезнь	УДФ-N-ацетилглюкозамин: лизосомный фермент N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансфераза	Олигосахариды, мукополисахариды и липиды
Муколипидоз III, псевдо-Гурлер полидистрофия		
Болезнь Баттена, инфантильная форма (NCL1)	Белок пальмитоилпротеин-тиоэстераза-1	Липопигменты (цериод, липофусцин)
Болезнь Баттена, поздняя инфантильная форма (NCL2)	Трипептидил пептидаза-1	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы
Болезнь Баттена (NCL3)	Транспортный белок аргинина	Субъединица С митохондриальной АТФ-синтазы

Субстратредуцирующая терапия лизосомных заболеваний

- Две стратегии:
- 1. Химическая модификация субстрата.
- Пример: использование **цистеамина** при лечении цистиноза.
- 2. Применение препаратов, направленных на снижение синтеза субстрата
- Пример: Использование миглустата, который ингибирует глюкозилцерамидсинтазу, что приводит к нарушению образования **глюкозилцерамида** – основного компонента всех **гликосфинголипидов**.

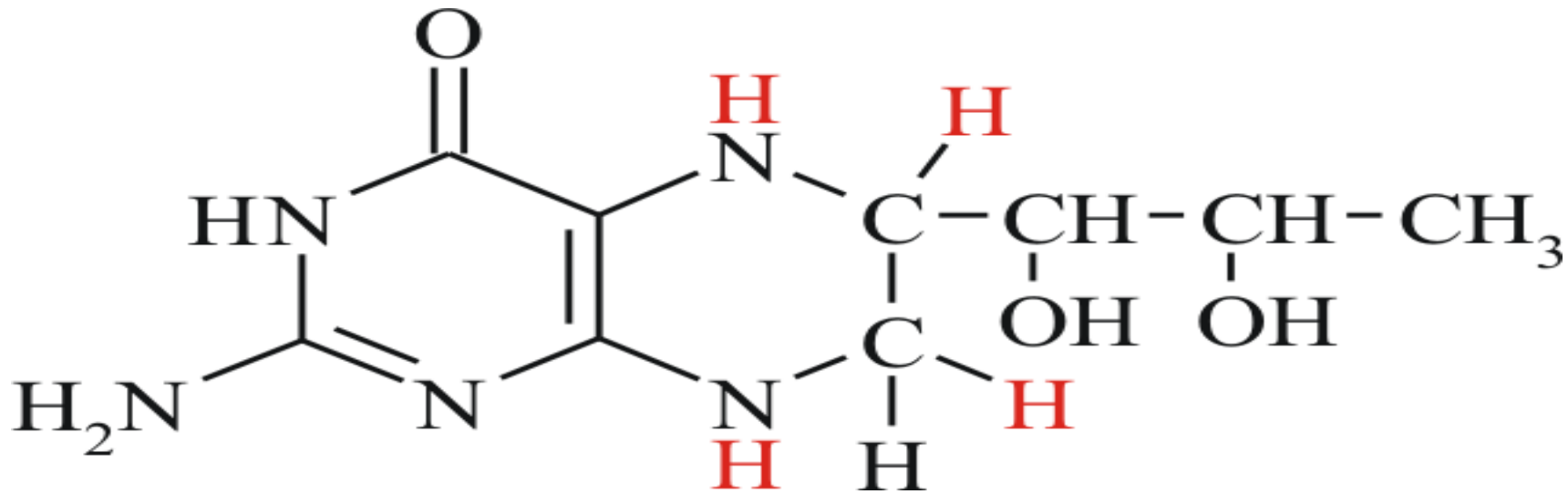
Шапиронотерапия лизосомных заболеваний

- **Миглустат как шапирон и другие молекулы**
- **Выбор препарата определяется спектром мутаций в гене, приводящим к нарушению функции белка**
- **Примером может являться болезнь Фабри, для лечения которой разработана шапиронотерапия.**

Шапиротерапия

- Шапироны – это вещества, которые представляют собой сайт-направленные или сайт-специфические ингибиторы фермента.
- Связываясь с измененным белком могут образовывать комплекс фермент-шаперон, который в отличие от фермента с измененной пространственной структурой способен транспортироваться в лизосомы.
- Далее фермент проявляет свою биологическую активность.

тетрагидробиоптерин (ВН₄) — вещество первоначально обнаруженного среди пигментов крыльев бабочки (отсюда происхождение названия от греческого pteron — крыло).



Специализированные препараты которые могут быть использованы в метаболическом центре для терапии метаболических кризов

Препарат	Приготовление	Дозировка
Бетаин безводный (betanine anhydrous)	180 г порошок для приготовления перорального раствора	250 мг/кг/день (перорально в 2 дозах)
Карбамил глутамат (carbamyl-gllutamate)	200 мг в таблетках	100 мг/кг/день (перорально в 3 дозах)
Соматостатин	Например 3 мг. порошок	1-5 мкг/кг/час (внутривенно)

Медикаменты которые должны быть доступны в детской больнице (отделение интенсивной терапии)

Препарат	Приготовление	Дозировка
Биотин (Biotin)	Например 5 мг. таблетки	10-15 мг/день (перорально в 1 дозе)
L-Аргинин (L-Arginine HCL)	L-Аргинина гидрохлорид 21% 1 мл = 1 ммоль L-Аргинина	Короткая инфузия: 2 ммоль/кг/90 мин; поддерживающая терапия 50-200 мг/кг/день.
Бензоат натрия (Na-benzoate)	3% раствор = 30 мг/мл 10% раствор = 100 мг/мл	Короткая инфузия: 250 мг/кг более 2 часов; поддерживающая терапия: 250 мг/кг/день

Медикаменты которые должны быть доступны в детской больнице

(отделение интенсивной терапии)

Препарат	Приготовление	Дозировка
Фенилбутират натрия (Na-phenylbutyrate)	Порошок или таблетки; 1 г = 940 мг активного компонента	250 мг/кг/день (перорально; в 3 дозы).
L-Карнитин (L- Carnitine)	Например 200 мг/мл ампулы	в/в болюсно: 50 мг/кг (органические ацидурии); поддерживающая терапия: 50-200 мг/кг/день
Гидроксокобаламин (Hydroxocobalamin) (B12)	Например 0.5 мг/мл, 5 мг/мл ампулы	1(-5) мг/день (внутримышечно/ внутривенно ; 1 доза)

Заболевания, для лечения которых применяют лечебное питание (специализированные диетические продукты)

- **Недостаточность длинно-цепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот**
- **Недостаточность орнитинтранскабамилазы**
- **Недостаточность транспортера глюкозы 1**
- **Тирозинемия тип 1**
- **Фенилкетонурия**
- **Фруктоземия**
- **X-сцепленная адренолейкодистрофия**
- **Недостаточность очень длинно-цепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот**
- **Цитрулинемия**
- **Недостаточность карбамоилфосфатсинтазы и др.**

Заболевания, для лечения которых применяют лечебное питание (специализированные диетические продукты)

- Аргининемия
 - **Галактоземия тип 1,2,3**
 - Болезнь Рефсума
 - **Глутаровая ацидурия 1 типа**
 - **Гомоцистинурия**
 - **Изовалериановая ацидурия**
 - **Метилмалоновая ацидурия**
 - **Пропионовая ацидурия**
 - **Лейциноз**
- Муковисцидоз.**
- Гистидинемия**
- Гиперлизинемия**
- Некетотическая гиперглицинемия**

Заболевания, для лечения которых применяют лечебное питание (специализированные диетические продукты)

- Большая часть заболеваний этой группы также выявляется при неонатальном скрининге и при применении своевременного лечения являются в той или иной степени курабельными.

Заболевания, для лечения которых применяют трансплантацию органов и тканей

- **Альфа-1-антитрипсина недостаточность**
- **Болезни Ниманна-Пика тип А и В**
- **Болезнь Краббе**
- **Болезнь Вильсона-Коновалова**
- **Гипероксалурия тип 1**
- **Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз**
- **Гликогенозы 1а, 1в, 3 и 4 типов**
- **Метахроматическая лейкодистрофия**
- **Семейный внутрипеченочный холестаз 1, 2 и 3 типа**
- **X-сцепленная адренолейкодистрофия**
- **Лейциноз**
- **Мукополисахаридоз 1 типа (синдром Гурлер)**
- **Тирозинемия 1 типа**

Заключение

Выбор диагностики и лечения заболеваний основан на знании молекулярной природы заболевания и применении методов ДНК –диагностики

Выбор метода ДНК –диагностики определяется знанием молекулярной основы каждого конкретного заболевания

vlarionova1@yandex.ru

