



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54794 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 10/00
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРОЯВІВ ГЕНОМНОГО ІМПРИНТИНГУ

1

(21) u201005929

(22) 17.05.2010

(24) 25.11.2010

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) ГРЕЧАНІНА ОЛЕНА ЯКІВНА, ГРЕЧАНІНА
ЮЛІЯ БОРИСІВНА, МОЛОДАН ЛЮДМИЛА ВОЛО-
ДИМИРІВНА, ХРИСТИЧ АЛЛА ВАСИЛІВНА, ВА-
СИЛЬЄВА ОКСАНА ВАСИЛІВНА, АЛІЄВА ТАРАНА
ДЖАФАРОВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

2

(57) Спосіб діагностики проявів геномного імпринтингу шляхом молекулярно-цитогенетичних досліджень, який **відрізняється** тим, що додатково проводять соматогенетичне дослідження з клініко-генеалогічним аналізом, біохімічне дослідження крові та сечі, абдомінальну ехографію та при виявленні відхилень від норми одержаних результатів діагностують вторинні клінічні прояви геномного імпринтингу.

Корисна модель відноситься до медичної генетики і може бути використаною для діагностики клінічних проявів геномного імпринтингу при різних формах спадкової патології.

Проблема поліморфізму клінічних проявів різних захворювань є однією з ключових проблем сучасної медицини. На поліморфізм, як і на індивідуальний розвиток організму, мають вплив як внутрішні, так і зовнішні чинники, серед яких в останні десятиріччя особлива увага приділяється так званому епігенетичному фактору. Епігенетична мінливість відповідає за зміну експресії, тобто ступінь проявів, генів без зміни первинної послідовності нуклеотидів у ДНК. Вона обумовлена спадковими, але потенційно зворотніми змінами у структурі хроматину та/або метилуванням ДНК.

Одним з найвідоміших епігенетичних процесів є геномний імпринтинг (від англ. imprint - відбиток), який відповідає за диференційне маркування материнських та батьківських гомологічних хромосом, що призводить до різних фенотипових проявів успадкованих від матері або батька мутацій у нащадків. У ділянках геному, що підвладні геномному імпринтингу, експресується лише один із двох алелей - батьківський або материнський, а другий алель внаслідок присутності на ньому деякого «відбитка» є імпринтинованим (вилученим).

Відомий спосіб діагностики проявів геномного імпринтингу шляхом визначення мутацій рецесивних онкогенів (Falls J.G., Pulford D.J., Wyhe A.A., Jirtle R.L. Genomic imprinting: implications for human disease // Am. J. Pathol. - 1999. - Vol. 154. - P. 635-

647). Він полягає в використанні молекулярних технологій задля визначення мутацій у гені Rd, який розташований на II хромосомі. Ген Rd відноситься до родини рецесивних онкогенів. М'язова клітина, яка втратила продукт гену Rd, злякає трансформується та дає початок розвитку рабдомиосаркоми. При цьому потрібна наявність двох мутацій: перша змінює послідовність ДНК у самому гені, а друга - інактивується в результаті імпринтингу.

Відомий спосіб діагностики проявів геномного імпринтингу шляхом визначення фенотипів хворих з мікрodelецією у деяких аутосомах (Hendrich B., Bickmore W. Human diseases with underlying defects in chromatin structure and modification // Hum. Mol. Genet. - 2001. - Vol.10. - P.2233-2242). Він полягає у тому, що при цитогенетичному дослідженні пробандів із проявами синдромів Прадера-Віллі та Ангельмана досліджують кластер імпринтированих генів, що знаходяться на довгому плечі 15 хромосоми (q11-q13). Потім проводять молекулярно-генетичне дослідження задля виявлення аномального метилування в цьому локусі. При аналізі батьківського походження хромосом виявляють, що синдром Прадера-Віллі виникає внаслідок делеції батьківської хромосоми 15, а синдром Ангельмана - материнської.

Відомий також спосіб діагностики проявів геномного імпринтингу шляхом генетичної оцінки інактивації X-хромосоми (Назаренко С.А. Нарушение эпигенетической регуляции активности генов и болезни человека // Вестник РАМН. - 2001. - №10.

(13) U

(11) 54794

(19) UA

- С.43-48). Він полягає у тому, що при порівняльному дослідженні хворих із моносомією X (синдромом Шерешевського-Тернера, популяційна частота 1:2000-1:5000 дівчат), які мають єдину X-хромосому батька чи матері за допомогою молекулярно-цитогенетичних методів виявляють локус, що контролює пізнавальну функцію. Цей локус є імпринтингованим на материнській X-хромосомі та експресується тільки на X-хромосомі батька. При наявності геномного імпринтингу у осіб чоловічої статі, що мають єдину X-хромосому матері, виявляють більше поширення порушень розвитку мовлення та прояви аутизму у порівнянні з особами жіночої статі, що мають дві X-хромосоми, одна з яких є батьківською.

Таким чином, основним способом діагностики проявів геномного імпринтингу є молекулярно-цитогенетичні дослідження (Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для вузов, 2-е изд. пер. и доп. - М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. - 449с).

Даний спосіб діагностики проявів геномного імпринтингу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Недоліком цього способу є вузька цілеспрямованість досліджень, що обумовлює недостатню точність діагностики клінічних проявів геномного імпринтингу.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності діагностики клінічних проявів геномного імпринтингу.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики проявів геномного імпринтингу шляхом молекулярно-цитогенетичних досліджень, згідно з корисною моделлю, додатково проводять соматогенетичне дослідження з клініко-генеалогічним аналізом, біохімічне дослідження крові та сечі, абдомінальну ехографію та при виявленні відхилень від норми одержаних результатів діагностують вторинні клінічні прояви геномного імпринтингу.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності діагностики проявів геномного імпринтингу, досягають за рахунок введення додаткових параметрів обстеження, а саме оцінки фенотипу та родоходу хворого (за результатами соматогенетичного дослідження з клініко-генеалогічним аналізом), біохімічні маркери порушень метаболізму (за результатами біохімічного дослідження крові та сечі), візуалізації стану внутрішніх органів (за результатами абдомінальної ехографії).

Спосіб виконують наступним чином. При наявності у пробанда підозри на генетичну патологію

виконують молекулярно-цитогенетичні дослідження та додатково вивчають особливості родоходу, виконують біохімічне дослідження крові та сечі для визначення наявності порушень метаболізму речовин, абдомінальну ехографію для визначення порушень структури та функції внутрішніх органів.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад:

Приклад. Хвора К., знаходиться на обліку в спеціалізованому медико-генетичному центрі на протязі 20 років. При надходженні скаржилася на біль у великих суглобах та хребті, швидку втомлюваність, затримку росту та статевого розвитку, відсутність самостійних менструацій.

Батьки відмічають затримку росту та ваги з дитинства, психічний розвиток - у нормі. У 12 років після травми правого гомілковостопного суглобу проходила курс стаціонарного лікування. Незабаром з'явився біль у лівому гомілковостопному суглобі та порушення ходи. Встановлено діагноз: Хронічний артрит.

В 15 років у зв'язку з аменореєю обстежена. Встановлено діагноз: Дисгенезія гонад. Мозаїчна форма синдрому Шерешевського-Тернера.

З 19 років з'явилися зміни з боку хребта, контрактури великих суглобів. Сформувалася вторинна кардіоміопатія, пролапс мітрального клапану.

У 20 років трапився патологічний перелом стегна, після чого розвинулася м'язова гіпотонія, дифузний остеопороз, дислокація шийних хребтів С4-С5, посилилися болі у суглобах та контрактури в них. Хвора втратила можливість самостійно пересуватися. Було запідозрене формування на тлі синдрому Шерешевського-Тернера порушення обміну проміжної рідини сполучної тканини за типом мукополісахаридозу та вторинної мітохондріопатії.

Пробанду було проведено додаткове обстеження. При проведенні абдомінальної ехографії відмічалася периваскулярна інфільтрація у печінці, надлишок сполучно-тканинних структур у перипортальній області, ознаки панкреатопатії. При біохімічному дослідженні крові виявлено підвищення рівня лужної фосфатази, печінкових трансаміназ та серомукоїдів; у сечі виявлено підвищення рівня проліну.

На підставі отриманих даних обстеження було підтверджено попередній діагноз: Мозаїчна форма синдрому Шерешевського-Тернера у сполученні з мукополісахаридозом та вторинною мітохондріопатією.

Травма в анамнезі ініціювала розвиток проявів геномного імпринтингу при мозаїчній формі моносомії X - порушення обміну речовин, що було закладено, а саме обміну глікозаміногліканів. Мітохондріопатія виникла вторинно на тлі важкої дезорганізації обміну сполучної тканини.