

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА РАСШИФРОВАН, ЧТО ДАЛЬШЕ?

И.А. КОФИАДИ, к.б.н., В.В. КАДОЧНИКОВА, к.б.н., А.Е. ДОННИКОВ
Научно-производственная фирма «ДНК-технология»

В статье приведен обзор возможностей практического применения научных данных, полученных в результате реализации международной программы «Геном человека». На основании анализа литературы и электронных ресурсов выделены области медицины, в которых уже получены конкретные результаты. Особое внимание уделено изучению генных полиморфизмов как факторов риска мультифакториальных заболеваний. Приведены наиболее яркие примеры применения молекулярно-генетических методов исследования в практической медицине. Сделан вывод о перспективности использования молекулярно-генетических методов исследований как в предиктивной медицине, так и при индивидуальном подборе терапии.

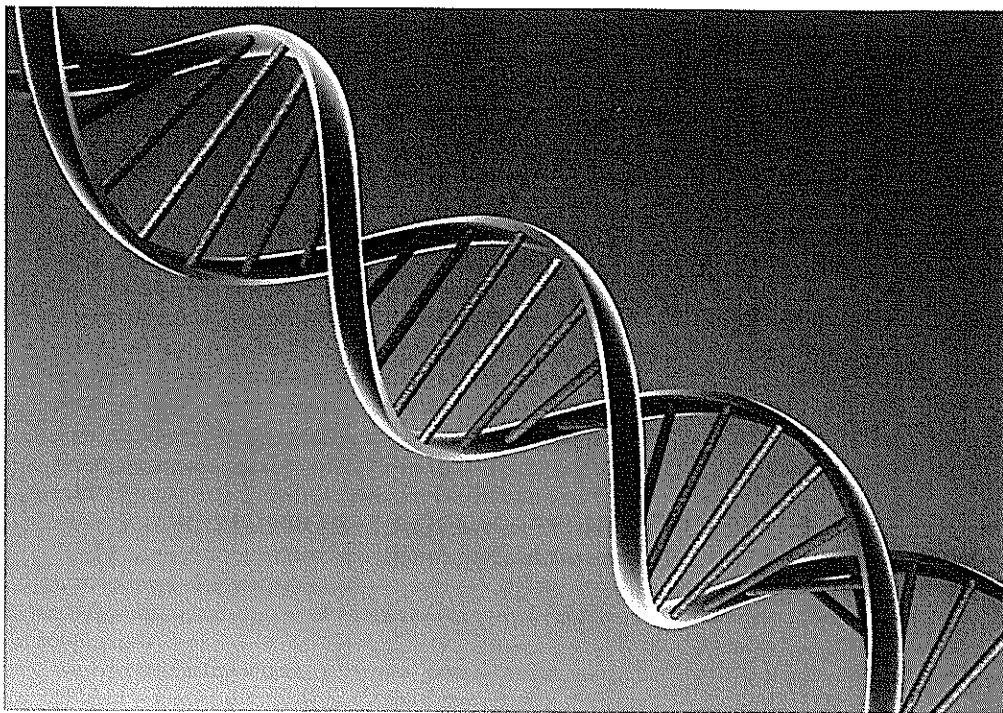
Международный проект «Геном человека», длившийся 13 лет, был успешно завершен в 2003 году. Это один из самых масштабных биологических проектов, результаты которого позволили совершить значительный прорыв в понимании физических основ и механизмов наследственности. Однако это вовсе не означает, что все тайны генома раскрыты. Теперь, когда в распоряжении ученых есть нуклеотидная последовательность генома, необходимо понять роль составляющих его генов и принципы работы механизмов, обеспечивающих точность и согласованность функционирования генетического аппарата. Тем не менее, уже сегодня мы с успехом применяем полученные знания в различных областях практической медицины.

В ядре каждой из ста триллионов клеток, составляющих организм человека (за исключением эритроцитов), содержится компактно упакованная молекула ДНК, в которой закодирована генетическая информация, необходимая для существования организма. Единицей наследственной информации является ген – участок молекулы

ДНК, ответственный за синтез одной белковой молекулы. У человека гены, кодирующие белок, занимает лишь небольшую часть ДНК (около 5%), остальную же информацию можно сравнить с инструкцией по использованию генов. В ней записано как и в каком месте должны «включаться» (или «выключаться») гены, чтобы обеспечить нормальное функционирование организма.

При каждом делении клетки шесть миллиардов нуклеотидов, составляющих молекулу ДНК, должны быть в точности воспроизведены (этот процесс называется репликация). У взрослого человека репликация ДНК происходит несколько миллиардов раз в день, и в каждом случае механизмы, обеспечивающие точность репликации, ответственны за безошибочное воспроизведение полинуклеотидной цепи. Но, тем не менее, ошибки происходят. Такие ошибки называются мутациями. Различные мутации варьируют как по размеру измененной последовательности ДНК, так и по степени влияния на организм.

Большинство мутаций не затрагивают значимые, смысловые участки генома – то есть нейтральны по своему воздействию на организм. Они не подвержены действию отбора и, появившись однажды, передаются из поколения в поколение. В других случаях возникновение изменений ДНК может оказывать влияние на синтез соответствующего структурного белка или фермента, и тогда люди с разными вариантами гена будут обладать различными признаками на морфологическом или биохимическом уровне. Некоторые из них могут приводить к гибели носителя мутации или влиять на его способность к передаче наследственной информации. Таким образом, эти варианты генов попадают под действие естественного отбора и удаляются из популяции. Другие варианты закрепляются в популяции и формируют разнообразие признаков внутри вида. →



В ЗАДАЧУ ГРАНДИОЗНОГО ПРОЕКТА «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА» ВХОДИЛО ПОЛНОЕ КАРТИРОВАНИЕ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА И ВЫЯСНЕНИЕ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ. В РЕЗУЛЬТАТЕ БЫЛО ОБНАРУЖЕНО, ЧТО ДНК ЧЕЛОВЕКА СОДЕРЖИТ, ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ, 25 ТЫСЯЧ ГЕНОВ

Генный полиморфизм является основой внутривидовой изменчивости. Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими вариантами (аллелями). Ген считают полиморфным, если его наименее распространенный аллель встречается более чем у 1% особей в популяции. Наиболее частая причина существования нескольких форм гена – это замены одиночных нуклеотидов – переменные позиции в последовательности ДНК. На их долю приходится около 80% вариаций в геноме человека. Частота различий между людьми (не родственниками) составляет примерно один нуклеотид на тысячу. Таким образом, два неродственных гаплоидных генома, состоящих из трех миллиардов пар нуклеотидов каждый, могут отличаться по трем миллионам переменных позиций. Помимо замен одиночных нуклеотидов, часто встречаются инсерции и делеции (соответственно, вставка или удаление одного и более нуклеотидов), а также изменения числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов.

Чаще всего мы наследуем полиморфные варианты генов от своих родителей, реже изменения происходят *de novo* в процессе индивидуального развития (однако, если такие варианты расположены не в половых клетках, они не передаются по наследству), но вне зависимости от пути возникновения, полиморфный вариант гена может послужить причиной возникновения тех или иных признаков. Это может быть как морфологической (цвет глаз, структура волос), так и биохимической (измененная активность ферментных систем) особенностью. Естественно, что такие особенности могут быть связаны с предрасположенностью или устойчивостью к различным заболеваниям.

В самом простом для исследования случае ошибка в одном гене является единственной причиной болезни. Такими заболеваниями являются, например, муковисцидоз, гемохроматоз, серповидноклеточная анемия. Выявление связанного с заболеванием участка хромосомы (а точнее, дефектного варианта гена) у пациента позволяет однозначно поставить диагноз. Такие заболевания относят к наследственным болезням, где этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация. Наследственные болезни являются предметом изучения медицинской генетики.

Несмотря на то что моногенные заболевания достаточно редки, они поражают миллионы людей во всем мире. На сегодняшний день считается, что около 10 000 заболеваний человека имеют моногенную природу [1].

Моногенные заболевания наследуются в точном соответствии с законами Менделя. Тип наследования может быть аутосомно-рецессивным (когда признак проявляется только у гомозигот, несущих дефектный аллель на обеих гомологичных хромосомах), аутосомно-доминантным (когда признак проявляется и у гомозигот и у гетерозигот, несущих дефектный аллель лишь на одной из парных хромосом) или сцепленным с X-хромосомой. Аллели, сцепленные с X-хромосомой, также могут быть доминантными и рецессивными. Доминантные заболевания, сцепленные с X-хромосомой, довольно редки. Так, например, передаются некоторые формы рахита. Невозможность передачи дефектного аллеля от отца к сыну (поскольку сын всегда получает от отца Y-хромосому) отличает доминантные заболевания, сцепленные с X-хромосомой от аутосомно-доминантных, где вероятность наследования дефектного аллеля одинакова для обоих полов. Рecessивные заболевания, сцепленные с X-хромосомой, чаще проявляются у мужчин, поскольку они несут лишь одну

копию X-хромосомы (гемизиготны), и признак у них проявляется даже при наличии одного дефектного аллеля.

Знание типа наследования позволяет проследить передачу дефектного гена от поколения к поколению по случаям проявления данного заболевания в исследуемой семье и оценить риск рождения больного ребенка.

Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней – одно из направлений медицинской генетики, возникшее в 80-х годах прошлого века. Примерно 40–50% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства обусловлены наследственными факторами. Гемофилия, муковисцидоз, фенилкетонурия – только некоторые из тяжелейших болезней, которые чаще всего являются мишенью пренатальной диагностики. В задачи пренатальной диагностики входит также выявление бессимптомных гетерозиготных носителей мутаций с целью уменьшения риска рождения ребенка с генетической аномалией у носителей и больных генными или хромосомными заболеваниями. Проведение пренатальных генетических тестов на моногенные заболевания по-

ска беспорной, вызывая существенное изменение риска у носителей этого варианта, что позволяет думать о причинно-следственных связях. В других случаях влияние генетических факторов может быть слабым или обнаруживается не во всех исследуемых группах. В этом случае, скорее всего, мы имеем дело с комбинацией различных, в том числе и неизвестных факторов. Однако постоянное развитие представлений о механизмах патогенеза мультифакториальных болезней открывает новые возможности для поиска генетических факторов, лежащих в основе патологических процессов. В свою очередь, понимание молекулярных основ заболевания позволяет разрабатывать новые профилактические и терапевтические подходы.

Накопление фундаментальных знаний о структуре и функциях генов человека и углубление понимания биохимических процессов при возникновении заболеваний привело к появлению нового направления – предиктивной медицины.

Доктор Лерой Худ (Leroy Hood) – человек, стоявший у истоков современной биотехнологии, определил

НА ПРАКТИКЕ ЗНАНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПОЗВОЛЯТ СВОЕВРЕМЕННО ОРИЕНТИРОВАТЬ ДЕТЕЙ К ТЕМ ВИДАМ СПОРТА, В КОТОРЫХ ОНИ СПОСОБНЫ ДОСТИЧЬ САМЫХ ВЫСОКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ БЕЗ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

звояет определить наличие дефекта и своевременно провести комплекс профилактических мер.

Однако случаи, когда нарушение вызвано изменением одного гена, достаточно редки. Гораздо чаще приходится иметь дело с так называемыми полигенными заболеваниями. Поиск генетических причин возникновения таких нарушений, как, например, рак, диабет, шизофрения или артрит, представляет собой гораздо более сложную задачу. Тем не менее, практикующим врачам хорошо известна семейная предрасположенность, приводящая к значительному накоплению таких больных в отдельных семьях. Практически все самые распространенные заболевания человека в своей основе имеют генетический компонент. Такие нарушения относят к мультифакториальным заболеваниям (болезни с наследственной предрасположенностью), когда заболевание развивается при взаимодействии множества генетических особенностей и факторов окружающей среды. В списке нозологий, имеющих наследственную предрасположенность, около $\frac{3}{4}$ составляют мультифакториальные заболевания, а инцидент полигенных заболеваний на несколько порядков выше моногенных.

На сегодняшний день существуют данные о вариантах генов, связанных как с генетической предрасположенностью, так и устойчивостью человека к мультифакториальным заболеваниям, но получить полную картину, описывающую генетические причины возникновения этих заболеваний, пока не удастся. В одних случаях ассоциация определенного генетического варианта с тем или иным заболеванием кажет-

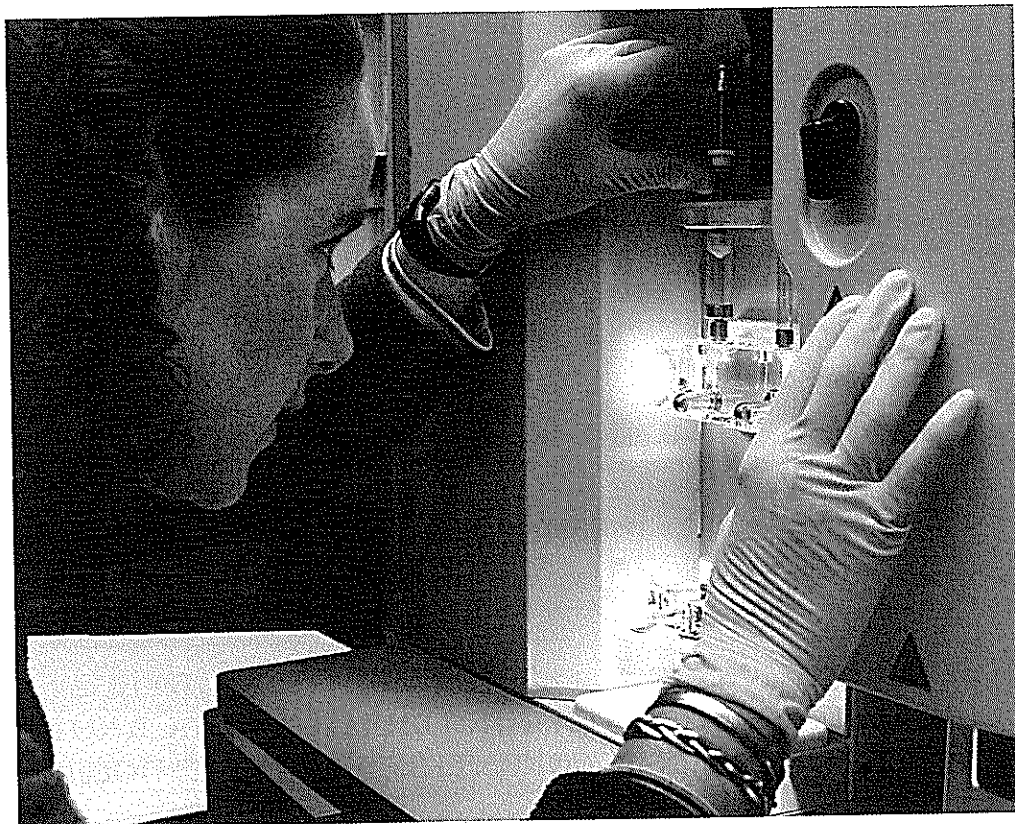
медицину XXI века как «Медицину 4P»: Predictive (предсказательная), Personalize (персонализированная), Preventive (превентивная), Participatory (подразумевающая активное участие пациента) [2]. Именно последние достижения молекулярной генетики предоставляют возможность сделать традиционную медицину более Предсказательной, Превентивной и Персонализированной.

Основной постулат предиктивной медицины – возможность прогнозирования (персонализированная оценка риска) заболевания у конкретного человека на основе исследования индивидуальных особенностей его генома. Это знание во многих случаях позволяет принять различные превентивные меры от коррекции образа жизни до специфической терапии для уменьшения риска возникновения данного заболевания или снижения тяжести его протекания.

Связь между воздействием факторов окружающей среды на организм человека и возникновением определенных заболеваний известна давно. Однако индивидуальная восприимчивость к воздействию средовых факторов может варьировать в очень широких пределах и определяется генетически. Это означает, что для правильной оценки риска развития различных заболеваний необходимо учитывать влияние генетических факторов.

Таким образом, определение генетических факторов, ассоциированных с наиболее распространенными заболеваниями, является важной практической задачей современной молекулярной генетики.

Существуют направления, в которых поиск таких генетических факторов ведется наиболее активно. →



**ГЕНОТИПИРОВАНИЕ
С КАЖДЫМ ГОДОМ ВСЕ
ГЛУБЖЕ ВНЕДРЯЕТСЯ
В ОБЛАСТЬ ПРАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ, ДАВАЯ НОВЫЕ
ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ КОНТРО-
ЛЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ
МНОЖЕСТВА ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Генетика поведения

В последнее время широкое распространение получили исследования взаимосвязи конкретных генов с индивидуальными психологическими характеристиками и особенностями поведения: темпераментом, интеллектом, способностью к концентрации внимания, памятью и т. д. [3, 4]. Генетика поведения – новая отрасль науки, возникшая в прошлом веке, изучающая, какие именно свойства личности человека определяются наследственностью и насколько внешние факторы способны преодолеть генетические в формировании психологического склада личности. Наследственность далеко не всегда играет ведущую роль при формировании индивидуальных психических свойств личности. Однако специалисты считают, что психологические черты человек наследует у своих родителей на 40–60%, а интеллектуальные способности на 60–80%. До появления молекулярно-генетических методов исследования выводы ученых основывались на результатах изучения психологических характеристик близнецов и приемных детей. Доказано, что в 90% случаев аутизмом заболевают оба близнеца, а наследуемость синдрома дефицита внимания с гиперактивностью составляет от 60 до 80%. Исследование аутизма с использованием современных методических подходов позволило выявить нарушения в структуре сразу нескольких генов – от 2-х до 10-ти, которые расположены на нескольких хромосомах. Также имеются сведения о том, что причиной аутизма могут стать нарушения в генах серотониновой и глутаминовой систем мозга человека [5]. Полиморфизм генов рецепторов се-

ротонина (повышение уровня серотонина связано с реакцией страха, тревожности) и дофамина (активность дофаминовой системы связывают со стремлением к поиску новых ощущений, тягой к риску) связывают с предрасположенностью к развитию различных видов аддитивного поведения (курение, алкоголизм, наркомания, пристрастие к азартным играм и т. д.) [6]. Полиморфизм другого гена, также влияющего на серотониновый обмен в мозге человека – гена моноаминоксидазы А (МАОА), связывают с такими характеристиками темперамента, как агрессивность, враждебность и импульсивность [7]. Активно ведется изучение генетической составляющей основных психических заболеваний – шизофрении и маниакально-депрессивного психоза, но пока результаты, касающиеся изучением ассоциаций с этими психическими заболеваниями, носят предварительный характер [8].

Учитывая данные молекулярно-биологического тестирования, специалисты способны дать рекомендации по коррекции образа жизни, используя методы психофизиологической регуляции, подобранные с учетом результатов диагностики.

Генетика старения

Интересным является и вопрос оценки вклада полиморфизма генов в процессы старения человеческого организма. Задача геронтологии – увеличение индивидуальной продолжительности жизни, улучшение качества жизни, предупреждение возрастных патологий. Одно из самых распространенных заболеваний, связанных с процессом старения, – болезнь Альцгеймера.

Считается, что с возникновением болезни может быть связан ген аполипопротеина Е (АРОЕ). Аллель АРОЕ-4, встречается у 40% людей, пораженных болезнью Альцгеймера, что в 3 раза больше, чем в контрольной группе. Необходимо учитывать, что наличие этого аллеля не является решающим фактором в развитии заболевания. Оно лишь повышает его риск. Около трети пациентов с болезнью Альцгеймера не несут аллеля АРОЕ-4, а примерно 50% носителей этого аллеля доживают до 80 лет, не проявляя признаков болезни [9, 10].

Диагностика наследственной предрасположенности человека к определенным видам физической деятельности

Спортивная генетика, как самостоятельная отрасль знания в области антропогенетики и генетики развития, получила официальное признание в 1980 году. Наследственный характер некоторых физических характеристик человека, безусловно, был известен гораздо раньше. Так, например, дети выдающихся спортсменов в 50% случаев имеют выраженные спортивные

тания, выборе наиболее эффективных тренировочных программ, оценке негативного влияния таких факторов риска, как курение и употребление алкоголя.

Одним из последствий неправильной диеты и неподвижного образа жизни является ожирение. Избыточная масса тела явно связана с некоторыми распространенными заболеваниями: сахарным диабетом 2 типа, гипертонией, гиперлипидемией, ишемической болезнью сердца, дегенеративным артритом, холециститом, некоторыми онкозаболеваниями. Все чаще специалисты рассматривают ожирение как сложный метаболический синдром. Согласно рекомендациям Национального института здоровья по ожирению (США) пришел к заключению, что у лиц молодого возраста опасность для здоровья создает уже 20% увеличения относительной массы тела. Согласно этим критериям, ожирением страдают 20–30% мужчин и 30–40% женщин. Данное нарушение представляет собой классический пример совместного воздействия генетической составляющей и факторов окружающей среды. При лечении ожирения рекомендуется увеличивать физическую нагрузку, соблюдать диету, сводить к миниму-

ШИРОКО ИЗУЧАЕТСЯ ВОПРОС ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ. УЖЕ ИЗВЕСТНЫ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ РАЗНУЮ СТЕПЕНЬ УСТОЙЧИВОСТИ К ТАКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, КАК ТУБЕРКУЛЕЗ, МАЛЯРИЯ И ВИЧ

способности, а если спортсменами являются оба родителя, то «спортивный» фенотип наследуют до 70% их потомков. Известен также факт зависимости успеха в определенных спортивных дисциплинах от этнической принадлежности спортсменов. Так в спринте лидируют афроамериканцы, а в беге на средние и длинные дистанции – кенийцы и эфиопы. Широко известность получила опубликованная в Nature статья о взаимосвязи гена ангиотензин-конвертирующего фермента (АСЕ) с индивидуальными различиями в ответ на физические нагрузки [11]. Выводы данной работы сводятся к тому, что разные типы механической и метаболической активности скелетных мышц связаны с носительством разных вариантов гена АСЕ, фактически разделяя спортсменов на скоростных «спринтеров» и выносливых «стайеров». Ежегодно в журнале *Medicine & Science in Sport & Exercise* публикуется карта генов человека, ассоциированных со спортивной деятельностью. В настоящее время выявлены, по крайней мере, 29 генов, влияющих на успех в спорте [12].

Чем больше те или иные физические качества зависят от генетических факторов, тем менее они тренируемы, и наоборот. На практике знания о генетической предрасположенности позволяют своевременно ориентировать детей к тем видам спорта, в которых они способны достичь самых высоких результатов без последствий для здоровья.

Стиль жизни

Индивидуальный генетический профиль является важным параметром при планировании рациона пи-

му потребление жиров и калорийность пищи. При этом необходимо учитывать, что эффективность физических тренировок у людей, несущих некоторые мутации в генах обмена веществ, значительно ниже.

Аналогично ежегодно публикуемым данным о генах человека, ассоциированных со спортивной деятельностью, существует карта генов человека, ассоциированных с ожирением. FTO, PPARG, ADRB2 – лишь некоторые из генов, варианты которых связывают с предрасположенностью к избыточности массы тела [13, 14].

Восприимчивость к заболеваниям

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания остаются бесспорными лидерами среди причин смертности населения развитых стран, причем количество заболевших увеличивается, а средний возраст неуклонно снижается. Проведение активного поиска генетических маркеров, связанных с заболеваниями сердца и сосудов, вызвано актуальностью проблемы. Мутация в V факторе свертывания крови (Лейденская мутация) – наиболее известный генетический полиморфизм, связанный с развитием тромбоза вен [15]. Исследование пациентов с ишемической болезнью сердца привело к установлению взаимосвязи между уровнем липопротеинов высокой плотности и полиморфизмов гена липопротеин липазы (LPL) [16]. Повышенный риск развития гипертонии связывают с дефектным геном NO-синтазы [17]. Различные причины нарушения биохимического равновесия организма ведут →

к различным вариантам течения болезни. Информация об индивидуальных особенностях помогает выработать тактику наиболее оптимальной профилактики или адекватного лечения заболевания.

Количество людей, подверженных аллергическим заболеваниям, возрастает год от года. У 30% детей возникают кожные реакции, вызванные гиперчувствительностью к некоторым пищевым продуктам, причем у 10% болезнь приобретает хроническую форму – атопический дерматит. Обычно клинические симптомы атопического дерматита предшествуют появлению бронхиальной астмы и аллергического ринита. По данным исследований, при тяжелом атопическом дерматите риск развития бронхиальной астмы составляет 70%, при легком – 30%. Почти 155 млн людей во всем мире подвержено бронхиальной астме. Доля наследственного фактора в развитии заболевания варьирует по разным оценкам от 40 до 80%. Более 100 генов предположительно являются кандидатами в качестве маркеров болезни, причем чуть больше половины из них впервые рассмотрены в связи с бронхиальной астмой в последние 2 года. На сегодняшний день наиболее ве-

жениям молекулярной генетики известны дефекты генов BRCA, при которых вероятность развития рака молочной железы превышает 95%. В определенных случаях это является основанием для превентивной двухсторонней мастэктомии для сохранения жизни пациентки еще до возникновения заболевания.

Большинство генетических полиморфизмов, связанных с онкозаболеваниями, несут в себе потенциальную возможность вызывать проблемы со здоровьем, но реализация этого потенциала наступает только тогда, когда человек подвергается воздействию неблагоприятных факторов внешней среды в течение длительного промежутка времени. Информация о риске развития онкозаболевания позволяет врачам проводить своевременный мониторинг и превентивные меры по предотвращению возникновения злокачественного процесса.

Широко изучается вопрос восприимчивости человека к инфекционным заболеваниям. Уже известны варианты генов, обеспечивающих разную степень устойчивости к таким заболеваниям, как туберкулез,

ЗНАНИЕ ТИПА НАСЛЕДОВАНИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ПРОСЛЕДИТЬ ПЕРЕДАЧУ ДЕФЕКТОГЕНА ОТ ПОКОЛЕНИЯ К ПОКОЛЕНИЮ ПО СЛУЧАЯМ ПРОЯВЛЕНИЯ ДАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ИССЛЕДУЕМОЙ СЕМЬЕ И ОЦЕНИТЬ РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА

роятные ассоциации прослеживаются с полиморфизмами генов цитокинов, играющих важную функциональную роль в заболевании. Некоторые из них, например, в генах интерлейкина 13, интерлейкина 17 подтверждены в независимых исследованиях [18].

Данные генетического анализа помогают уточнить риск возникновения аутоиммунной патологии, бронхиальной астмы и сформировать комплекс профилактических мероприятий, направленных на предупреждение болезни.

Онкологические заболевания занимают одно из первых мест в структуре смертности населения, уступая лидерство только сердечно-сосудистым болезням, причем ранняя диагностика является важнейшим фактором в успехе лечения этого типа заболеваний. Myriad Genetics (США) – один из признанных мировых лидеров в диагностике наследственной предрасположенности к раковым заболеваниям вычислили, что менее 5% людей из группы риска по онкозаболеваниям знает об опасности. Одно из самых распространенных – рак молочной железы, ежегодно регистрируется около 200 000 случаев. 10% из них имеют наследственную причину. Рак груди составляет 23% случаев злокачественных новообразований у женщин, занимая среди них первое место по частоте и одной из главных причин смертности. Частота возникновения рака молочной железы в России – 1 на 7–10 женщин. Некоторые мутации, в особенности в генах BRCA1 и BRCA2, увеличивают риск возникновения рака молочной железы и яичников в десятки раз. Такие пациентки должны проходить регулярную диспансеризацию [19]. Благодаря дости-

жениям молекулярной генетики известны дефекты генов BRCA, при которых вероятность развития рака молочной железы превышает 95%. В определенных случаях это является основанием для превентивной двухсторонней мастэктомии для сохранения жизни пациентки еще до возникновения заболевания.

Большинство генетических полиморфизмов, связанных с онкозаболеваниями, несут в себе потенциальную возможность вызывать проблемы со здоровьем, но реализация этого потенциала наступает только тогда, когда человек подвергается воздействию неблагоприятных факторов внешней среды в течение длительного промежутка времени. Информация о риске развития онкозаболевания позволяет врачам проводить своевременный мониторинг и превентивные меры по предотвращению возникновения злокачественного процесса.

Широко изучается вопрос восприимчивости человека к инфекционным заболеваниям. Уже известны варианты генов, обеспечивающих разную степень устойчивости к таким заболеваниям, как туберкулез,

роятные ассоциации прослеживаются с полиморфизмами генов цитокинов, играющих важную функциональную роль в заболевании. Некоторые из них, например, в генах интерлейкина 13, интерлейкина 17 подтверждены в независимых исследованиях [18].

Данные генетического анализа помогают уточнить риск возникновения аутоиммунной патологии, бронхиальной астмы и сформировать комплекс профилактических мероприятий, направленных на предупреждение болезни.

Онкологические заболевания занимают одно из первых мест в структуре смертности населения, уступая лидерство только сердечно-сосудистым болезням, причем ранняя диагностика является важнейшим фактором в успехе лечения этого типа заболеваний. Myriad Genetics (США) – один из признанных мировых лидеров в диагностике наследственной предрасположенности к раковым заболеваниям вычислили, что менее 5% людей из группы риска по онкозаболеваниям знает об опасности. Одно из самых распространенных – рак молочной железы, ежегодно регистрируется около 200 000 случаев. 10% из них имеют наследственную причину. Рак груди составляет 23% случаев злокачественных новообразований у женщин, занимая среди них первое место по частоте и одной из главных причин смертности. Частота возникновения рака молочной железы в России – 1 на 7–10 женщин. Некоторые мутации, в особенности в генах BRCA1 и BRCA2, увеличивают риск возникновения рака молочной железы и яичников в десятки раз. Такие пациентки должны проходить регулярную диспансеризацию [19]. Благодаря дости-

малярия и ВИЧ. Например, на устойчивость человека к ВИЧ-инфекции влияет аллельное состояние гена хемокинового рецептора CCR5. Известно, что делеция 32 нуклеотидных пар в гене CCR5 (аллель CCR5delta32) в случае гомозиготности по этой мутации приводит к значительному снижению риска заражения макрофаготропными штаммами ВИЧ, а в случае гетерозиготности – к замедленному развитию заболевания [20].

Дальнейшее изучение молекулярно-генетических основ устойчивости и предрасположенности к инфекционным заболеваниям позволит разрабатывать эффективные средства в борьбе с ними.

Фармакогенетика

Отдельного внимания заслуживает активно развивающаяся отрасль фармакогенетика – раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающий характер реакций организма на лекарственные средства в зависимости от наследственных факторов. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, USA Food and Drug Administration) регулярно обновляет информацию о лекарственных средствах и возможной индивидуальной реакции на их прием в зависимости от особенностей генотипа [21]. Скорость метаболизма около 25% всех лекарственных средств зависит от индивидуальных генетических особенностей. В качестве примера можно привести полиморфизм генов системы цитохрома P450. Ферменты этой системы принимают участие в метаболизме эндогенных и экзогенных молекул и, в частности, лекарств. Полиморфизм генов системы цитохрома P450 может оказы-

вать влияние на скорость метаболизма лекарственных препаратов. Так, например, многочисленные аллельные варианты гена CYP2D6 делят всех людей по скорости метаболизма препаратов, применяемых для лечения, на четыре группы. Фенотип в каждой группе определяется по двум аллелям. Если оба аллеля связаны с потерей ферментативной функции (нефункциональны), то носитель такого генотипа принадлежит к группе «угнетенного метаболизма» – то есть практически не метаболизирует препарат. Если активность фермента понижена за счет наличия двух аллелей, ассоциированных с пониженной активностью, или в результате гетерозиготности по нефункциональному аллелю и аллелю, ассоциированному с пониженной активностью, то носителей такого генотипа определяют в группу «умеренного метаболизма». Третья группа «нормального метаболизма» включает людей гетерозиготных по нормальному (функциональному) аллелю и аллелю, ассоциированному с пониженной активностью или гомозиготных по функциональному аллелю. Таким образом, признак, выражающийся в ухудшении метаболизма, наследуется как аутосомно-рецессивный. И, наконец, четвертая группа «ускоренного метаболизма» характеризуется повышенной активностью фермента за счет дубликации функциональных аллелей (аутосомно-доминантный признак). Практическая значимость идентификации генотипа по локусу CYP2D6 очевидна. В зависимости от того, к какой группе принадлежит пациент, может быть оценена необходимая и безопасная доза препарата.

Приведенные нами примеры достаточно наглядно демонстрируют важность дальнейших исследований генома. Огромные перспективы, открывающиеся для исследователей на этом поле, подогревают интерес к изучению генетических особенностей человека. Пожалуй, сложно будет привести другой пример такого быстрого превращения научных разработок в коммерческий продукт. Многочисленные крупные коммерческие центры и фирмы типа 23andMe (США), Genosense Diagnostic (Австрия), Sciona (Великобритания), Gendia (Бельгия) уже осуществляют генетическое тестирование. Они предоставляют услуги по выявлению генетических детерминантов нарушений метаболизма, предрасположенности к инфекционным, онкологическим и аутоиммунным заболеваниям, однако стоимость такого анализа еще достаточно велика.

Таким образом, проект «Геном человека», который был начат исключительно как фундаментальное исследование, уже дал множество информации, имеющей прикладное значение. И с каждым днем этой информации становится все больше и больше. А это значит, что генотипирование все глубже внедряется в область практической медицины, давая новые инструменты для контроля и предотвращения множества заболеваний.

Важно помнить, что очень редко тот или иной признак четко детерминирован одним определенным генетическим маркером. Чаще всего это сочетание нескольких генетических и средовых факторов. Необходимо понимать, что результаты молекулярно-

генетического тестирования на сегодняшний день не могут заменить классические методы постановки диагноза и лечения, но могут существенно дополнить их. Отсутствие достаточно глубоких знаний не позволяет ставить диагноз только на основании обнаружения одного или нескольких аллелей. Результаты анализа могут носить исключительно рекомендательный характер. Эти рекомендации можно сравнить с правилами дорожного движения. В аварию можно попасть и при неукоснительном соблюдении правил дорожного движения, а можно чудесным образом ее избежать, проехав оживленный перекресток на красный свет светофора. Однако, если все время ехать на красный свет, вероятность аварии неумолимо возрастает. ■

Литература

1. <http://www.who.int>
2. Hood L. // *The European Human Genetics Conference*. – 2008.
3. Kreek M.J., Nielsen D.A., Butelman E.R., LaForge K.S. // *Nature Neuroscience*. – 2005. 8:1450–57.
4. Papassotiropoulos A., Stephan D.A., Huentelman M.J., et al. // *Science*. – 2006. 314(5798):475–78.
5. Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. // *Pediatrics*. – 2004. 113(5):472–86.
6. Zill P., Preuss U.W., Koller G., et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. 32:1687–94.
7. Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., et al. // *Science*. – 2002. 297(5582):851–54.
8. Cichon S., Nothen M.M., Rietschel M., Propping P. // *Am J Med Genet*. – 2000. 97(1):98–106.
9. Bekris L.M., Millard S.P., Galloway N.M., et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2008. 13(3):255–66.
10. Kamboh M.I. // *Ann Hum Genet*. – 2004. 68(Pt 4):381–404.
11. Williams A.G., Rayson M. P., Jubb M., et al. // *Nature*. – 2000. 403(6770):614.
12. Bray M.S., Hagberg J.M., Perusse L., et al. // *Med Sci Sports Exerc*. – 2009. 41(1):35–73.
13. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. 14(4):529–644.
14. <http://www.obesitygene.pbrc.edu>
15. Price D.T., Ridker P.M. // *Ann Intern Med*. – 1997. 127(10):895–903.
16. Sagoo G.S., Tatt I., Salanti G., et al. // *Am J Epidemiol*. – 2008. 168(11):1233–46.
17. Zintzaras E., Kitsios G., Stefanidis I. // *Hypertension*. – 2006. 48(4):700–10.
18. Zhang J., Pare P.D., Sandford A.J. // *Respir Res*. – 2008. 9:4.
19. <http://www.myriad.com>
20. Dean M., Carrington M., Winkler C., et al. // *Science*. – 1996. 273(5283):1856–62.
21. <http://www.fda.gov>