

Полиморфизмы генов и поражение внутренних органов у детей с синдромом Дауна

Г.Д. Засухина, Л.А. Курбатова, Ж.М. Шагирова, В.Ф. Михайлов, Т.Н. Максимова

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН; Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова; Институт биофизики им. А.И. Бурназяна, Москва; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Gene polymorphisms and visceral organ involvement in children with Down syndrome

G.D. Zasukhina, L.A. Kurbatova, Zh.M. Shagirova, V.F. Mikhailov, T.N. Maksimova

N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; N.F. Filatov City Children's Clinical Hospital Thirteen, Moscow; A.I. Burnazyan Institute of Biophysics, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Исследованы полиморфные гены, детерминирующие защитные механизмы клеток, в клетках здоровых доноров ($n=40$) и пациентов с синдромом Дауна ($n=30$). У каждого пациента определяли корреляцию между патологией внутренних органов (сердца, печени, легких), поражением кожи и глаз и аллельными вариантами полиморфных генов. Обнаружены достоверные ассоциации между определенными полиморфными генами (XPD, XRCC1) и поражением отдельных органов при синдроме Дауна, что может быть использовано для лечения детей.

Ключевые слова: дети, синдром Дауна, патология сердца, печени, легких, кожи, глаз, гены XPD, XRCC1, GSTM1.

The polymorphic genes determining the defense mechanisms of cells were investigated in 40 healthy donors and 30 patients with Down syndrome. A correlation between abnormalities in the visceral organs (heart, liver, and lung), skin and eye diseases and the allelic variants of the polymorphic genes was determined for each patient. There were significant associations between distinct polymorphic genes (XPD, XRCC1) and involvement of individual organs in Down syndrome, which may be used to treat the children.

Key words: children; Down syndrome; abnormalities in the heart, liver, lung, skin, and eyes; XPD, XRCC1, and GSTM1 genes.

Встречаемость синдрома Дауна у новорожденных оценивается в настоящее время как 1:800, достигая показателей 1:250 у новорожденных от матерей старше 30 лет [1, 2]. В связи с возрастанием продолжительности жизни и увеличением количества людей пожилого возраста в цивилизованных странах в последние годы резко возросло число больных синдромом Альцгеймера. Общность синдрома Дауна и синдрома Альцгеймера по особенностям патогенеза, характеру нейродегенеративных изменений (образование бляшек, истончение шипиков — постсинаптических структур на апикальных дендритах нейронов коры больших полушарий головного мозга и др.), а также высокий риск развития синдрома

Альцгеймера у женщин, родивших ребенка с синдромом Дауна в юном возрасте, повышают значимость исследования данных заболеваний. Разработка новых диагностических методов при синдроме Дауна, изучение патогенетических звеньев патологии, поражения внутренних органов и другие аспекты проблемы приобретают по этой причине повышенный интерес [3].

Биологическими параметрами, свойственными для пациентов с синдромом Дауна и отличающимися их от здоровых лиц, может служить характеристика полиморфных генов, играющих важную роль в развитии разных заболеваний и процессах поддержания стабильности генома. Ранее были опубликованы исследования роли гена *p53* в развитии мегакариоцитарической лейкемии (мутации Gly245Val и Arg72Pro) при болезни Дауна [4]. Однако ассоциация между полиморфными генами и поражением отдельных органов при синдроме Дауна еще не известна. В связи с этим задачей настоящего исследования было изучение возможной корреляции между рядом полиморфных генов и поражением органов и систем организма детей с синдромом Дауна.

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 3:71–73

Адрес для корреспонденции: Засухина Галина Дмитриевна — д.м.н., проф., гл.н.с. Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН 119333 Москва, ул. Губкина, д. 3

Курбатова Людмила Алексеевна — к.м.н., зам. главного врача Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова 103001 Москва, пер. Красина, д. 20

Шагирова Жансэ Мухадиновна — к.б.н., н.с. Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна

Михайлов Владимир Федорович — к.б.н., зав. лабораторией того же учреждения 123182 Москва, ул. Живописная, д. 46

Максимова Татьяна Николаевна — к.м.н., доц. Первого Московского государственного медицинского университета им. Сеченова 119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 30 детей (16 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 6 мес до 2 лет с цитологически

подтвержденным диагнозом синдрома Дауна. Все обследованные пациенты являлись европеоидами и не состояли в родстве. Контрольную группу составили 40 здоровых детей и доноров в возрасте до 26 лет (из них 32 — лица мужского пола). Забор 2–4 мл крови осуществляли с информированного согласия государственного опекуна или родителей детей. При обследовании больных детей учитывали наличие патологии со стороны сердца (пороки сердца, функциональные изменения сердечно-сосудистой системы), печени (гиперферментемия), легких (изменения на фоне перенесенных респираторных заболеваний), глаз (дакриоциститы), кожи (дерматиты).

Были исследованы полиморфные варианты генов репарации (XPD, XRCC1) и детоксикации (GSTM1, GSTT1), принимающие участие в процессах восстановления повреждений ДНК, детоксикации ксенобиотиков и играющие важную роль при синдроме Дауна, для которого характерен повышенный уровень свободных радикалов. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови, условия проведения амплификации, последовательности праймеров и условия проведения электрофореза описаны ранее [5].

Данные обрабатывали с применением компьютерной программы Statistica for Windows, версия 6. Достоверными считали различия и коэффициенты корреляции при $p < 0,05$. Различия между группами рассчитывали с применением непараметрического метода статистического анализа точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты работы свидетельствуют о наличии связи между сочетанием аллельных вариантов XPD Asp312Asp и Lys751Lys генотипов и патологией сердца (различия достоверны). Заболевания кожи отсутствовали при XPD Asp312Asp и при сочетании Asp312Asp и Lys751Lys генотипов по гену XPD. В исследованной группе была также выявлена связь XRCC Gln399Gln и сочетания XPD Asp312Asp и Lys751Lys генотипов с патологией печени. В нашей группе пациентов с синдромом Дауна не было обнаружено ассоциации между исследованными генами и заболеваниями глаз. Таким образом, на основе изучения полиморфных генов может быть не только констатировано, но и предсказано развитие патологии внутренних органов, кожи при синдроме Дауна.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует огромное число публикаций об ассоциациях заболеваний человека с определенными генами или их полиморфными вариантами. Так, у матерей, имеющих детей с синдромом Дауна, наблюдалась преимущественная встречае-

мость полиморфного варианта гена MTHFR C677T [6], что может служить маркером при популяционных исследованиях и прогностическим показателем в случае медико-генетического консультирования.

Генетический полиморфизм, характерный для определенной патологии, позволяет оценивать риск развития онкологических заболеваний. Так, дефекты в системе репарации или даже гетерозиготное носительство соответствующих мутаций обуславливают высокую предрасположенность к раку и осложняют его лечение [7]. Например, мутации в кодоне 12 гена K-ras являются высокоинформативными для диагностики рака поджелудочной железы [8]. Меньший риск развития рака легких оказался при генотипе XPA23G по сравнению с AA или AG-генотипами [9]. Особое значение генетический полиморфизм приобретает в вопросах лечения. Четкая ассоциация полиморфизма некоторых генов (SOD2, XRCC1, XRCC3) была обнаружена при развитии неблагоприятных эффектов (ректальное кровотечение, нарушение мочевыделительной функции) в результате радиотерапии рака предстательной железы [10].

При некоторых заболеваниях была обнаружена корреляция между клинической симптоматикой и особенностями генетического полиморфизма. Так, пациенты с анемией Фанкони, имеющие генотип FANCCIVS4+4A→T, отличались более тяжелым течением болезни, высокой частотой врожденных дефектов, ранним проявлением анемии, тогда как пациенты с генотипом FANCC322_ΔG имели сравнительно мало врожденных дефектов, а анемия у них развивалась в более поздние периоды жизни [11]. На основании встречаемости того или иного генотипа может быть предсказана высокая вероятность развития определенных заболеваний или нарушений [6, 12].

У больных с синдромом Дауна нами ранее был изучен ряд полиморфных генов, связанных с детоксикацией (GSTM1, GSTT1, GSTP1), онкогенезом (p53), репарацией (XPD, XRCC1), метаболизмом фолатов (MTHFR) и др. Был обнаружен ряд особенностей встречаемости этих полиморфных вариантов генов при синдроме Дауна [13–15].

В настоящей работе были выявлены достоверные ассоциации между поражением соматических органов и кожи у пациентов с синдромом Дауна с некоторыми полиморфными вариантами генов. Полученные данные могут служить основанием для целенаправленного обследования детей и раннего назначения лечения. Попытка прогноза развития лейкемии при синдроме Дауна на основе одного полиморфного гена была сделана ранее [16].

Таким образом, разрабатываемый подход к изучению ассоциации определенных полиморфных генов с патологией при определенном синдроме представляется перспективным в клинических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При синдроме Дауна выявлена ассоциация между поражением отдельных органов и некоторыми аллельными вариантами полиморфных генов, контролирующих защитные механизмы клетки (XPD, XRCC1).

Полученные данные позволяют прогнозировать формирование той или иной патологии и дают основание для назначения профилактических мер и лечения.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 10-03-00080а и Фундаментальные науки — медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Москва: КМК 2007; 290—291.
2. Ньюсбаум Р., Мак-Иннес Р., Виллард Х. Медицинская генетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2010; 101—106.
3. Zigman W., Lotl I. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. Ment Retard Dev Res Rew 2007; 13; 3: 237—246.
4. Migliore L., Mighely F., Coppede F. Susceptibility to aneuploidy in young mothers of Down syndrome children. Scientific World Journ 2009; 9: 1052—1060.
5. Шагирова Ж.М., Курбатова Л.А., Шуленина Л.В. и др. Особенности полиморфных генов репарации XPD и XRCC1 у пациентов с синдромом Дауна и Элерса—Данло, клетки которых характеризуются повышенной радиочувствительностью. Радиобиол радиоэкол 2011; 51; 4: 405—410.
6. Kohli U., Arora S., Kabra M., Pandey R. Prevalence of MTHFR C677T polymorphism in north Indian mothers having babies with trisomy and Down syndrome. Down Synd Res Pract 2008; 12; 2: 133—137.
7. Кузир Т.Д. Некоторые аспекты прогноза, профилактики и лечения рака. Молек и приклад генет 2008; 7: 33—40.
8. Амосенко Ф.А., Казубская Т.П., Громыко О.Е. и др. Молек биол 2009; 43; 3: 414—421.
9. Паскуччи Б., Эррико М., Парланти Э., Догмотти Е. Роль белков эксцизионной репарации нуклеотидов в восстановлении окислительных повреждений ДНК. Биохимия 2011; 76; 1: 8—21.
10. Burri R., Stock R., Peters S., Posenstein B. Association of single nucleotide polymorphisms in SODR, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. Radiat Res 2008; 170: 49—59.
11. Andrea A., Grompe M. The Fanconi anaemia (BRCA pathway). Nature Rev 2003; 3: 23—27.
12. Lehman A. The xeroderma pigmentosum group Dr gene: one gene, two functions, three diseases. Gens Developm 2010; 15: 15—23.
13. Кузьмина Н.С., Ушенкова Л.И., Шагирова Ж.М. и др. Генный полиморфизм у пациентов с синдромом Дауна. Журн неврол и псих 2009; 109; 4: 50—54.
14. Шагирова Ж.М., Ушенкова Л.И., Михайлов В.Ф. и др. Особенности полиморфизма генов детоксикации, метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) и P53 в радиочувствительных клетках человека. Радиобиол радиоэкол 2010; 50; 2: 134—141.
15. Засухина Г.Д. Механизмы устойчивости клеток человека к мутагенам. Усп совр биол 2011; 3: 244—259.
16. Malkin D., Brown E., Zipuzsky A. The role of p53 in megakaryocyte differentiation and the megakaryocyte Leucemias of Down syndrome. Canc Genet Citogen 2000; 116: 1—5.

Поступила 15.12.11