

ТРУДНОСТИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДНК- ИССЛЕДОВАНИЙ

[Ю.В. Максимова¹, А.А. Аллахвердян², В.Ю. Ивасько¹, О.В. Лисиченко¹,
В.Н. Максимов^{1,2}](#)

¹ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)

²НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск)

Необходимость оценки риска развития заболевания у пробанда или риска повторного случая заболевания в семье является постоянной в практике врача-генетика и рассматривается собственно как одна из главных целей медико-генетического консультирования. Одна из главных трудностей на этом пути – поиск этиологии заболевания, поскольку именно она во многом определяет риск повторного случая в семье.

Ключевые слова: ДНК-диагностика, молекулярно-генетические технологии в медицине, индивидуальная генетическая программа

Максимова Юлия Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», e-mail: 164706@mail.ru

Аллахвердян Александра Аркадьевна – младший научный сотрудник, аспирант НИИ терапии СО РАМН, контактный телефон (383) 229-29-69

Ивасько Владимир Юрьевич – студент педиатрического факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», контактный телефон (383) 229-29-69

Лисиченко Ольга Вадимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», контактный телефон (383) 229-29-69

Максимов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН, контактный телефон (383) 229-29-69

Необходимость оценки риска развития заболевания у пробанда или риска повторного случая заболевания в семье является постоянной в практике врача-генетика и рассматривается собственно как одна из главных целей медико-генетического консультирования. Одна из главных трудностей на этом пути – поиск этиологии заболевания, поскольку именно она во многом определяет риск повторного случая в семье. Грубую хромосомную патологию, как правило, можно заподозрить уже при первичном осмотре и подтвердить или исключить с помощью цитогенетического исследования.

Мелкие хромосомные аберрации при цитогенетическом исследовании с простой дифференциальной окраской уже могут быть пропущены. Для их диагностики необходимо использовать FISH-метод, который малодоступен и дорог. В отношении моногенных заболеваний большие надежды возлагались на ДНК-диагностику. Казалось, что с завершением программы «Геном человека» ситуация с оценкой риска развития моногенных заболеваний кардинально изменится, и мы оставим в прошлом привычные 50 % (для аутосомно-доминантных заболеваний) и 25 % (для аутосомно-рецессивных заболеваний), перейдя к прямой ДНК-диагностике.

Первоначально пенетрантность мутаций оценивалась на семейном материале, когда в анализ брались пробанды и их кровные родственники. По мере совершенствования методик молекулярно-генетических исследований, снижения их стоимости появилась возможность формировать большие популяционные выборки и проводить в них детекцию носителей мутаций в генах частых моногенных заболеваний и уже после этого оценивать их состояние здоровья. Одной из предпосылок для такого рода исследований была проверка целесообразности популяционного скрининга на носительство мутаций в генах частых моногенных заболеваний с целью проведения в последующем мероприятий по первичной профилактике этих заболеваний. На этом пути был сделан ряд находок, которые показали, что при оценке риска развития моногенных заболеваний появились новые данные, вызывающие серьёзные затруднения при интерпретации в следующих ситуациях: а) риск развития аутосомно-доминантного заболевания у носителя мутации; б) риск развития клинических проявлений у гетерозиготного носителя мутации аутосомно-рецессивного заболевания; в) риск развития аутосомно-рецессивного заболевания у гомозиготного носителя мутации. Результаты исследований, построенных на принципах доказательной медицины, позволяющих сделать обоснованные прогнозы риска в вышеназванных ситуациях, пока явно недостаточно. Разберём это на примерах.

1. Вульгарный ихтиоз (ВИ) – заболевание, описанное очень давно, после открытия законов Менделя был определён тип наследования – аутосомно-доминантный. Снижение или отсутствие белка филагрина в клетках эпидермиса открыли ещё в 70-е годы прошлого века, ген филагрина описали в 80-е годы, а связь мутаций в гене FLG с ВИ показали только в 2006 году. Smith и соавторы (2006) считают, что ВИ является заболеванием с неполным доминированием (semidominant) [1]. Ещё на заре развития медицинской генетики предполагали, что по мере накопления фундаментальных знаний доля мультифакториальных заболеваний в структуре патологии человека будет уменьшаться за счёт перехода части случаев в категорию моногенных. Одним из ярких примеров такого рода может стать АД. Согласно последним западноевропейским данным, около половины больных имеют мутацию в гене филагрина [2]. В Новосибирске 44 % больных с ВИ имеют делецию 2282del4 в гене FLG. Из 881-го человека популяционной выборки 4 % имеют эту мутацию [3]. Частота ВИ в Новосибирске приблизительно 1 на 9600 жителей [4]. Таким образом, получается, что частота заболевания в Новосибирске примерно в 380 раз меньше, чем частота носительства делеции. Тактика ведения больных

с АД и ВИ отличается. Поэтому представляется целесообразным выполнение генотипирования на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филагтрина всех больных с ВИ и АД с целью внесения изменений в план ведения больных-носителей этих мутаций. Пока мы находимся на этапе накопления знаний, семейный анамнез остаётся тем интегральным показателем, на который можно опереться при интерпретации данных исследований ДНК. Генотипирование может быть использовано для выявления детей (в семьях больных), предрасположенных к развитию АД и проведения целенаправленной первичной профилактики.

2. Влияние гетерозиготного носительства мутаций в генах аутосомно-рецессивных заболеваний изучается не одно десятилетие. Но в целом ситуацию можно характеризовать следующим образом: до тех пор, пока исследовались частоты мутантных аллелей, в группах больных нередко находили повышение этих частот по сравнению с контролем, из чего делали вывод о вкладе изучаемых мутаций в развитие заболевания. При «обратном» подходе, когда исследуется большая популяционная выборка, находятся гетерозиготные носители мутации и сравниваются с «неносителями» по доле больных – различия часто отсутствуют. Так среди больных с хроническим панкреатитом, хроническими obstructивными заболеваниями лёгких в части исследований было показано повышение частоты мутации $\Delta F508$ гена CFTR. В исследовании, выполненном в Новосибирске, сравнили частоту хронических заболеваний лёгких и желудочно-кишечного тракта в популяционной выборке. Обследованные лица были разделены на две группы: 1-я группа – носители мутации $\Delta F508$ в гене муковисцидоза (109 человек); 2-я группа – 9288 человек, не имеющих этой мутации. Статистически значимых различий по частоте заболеваний лёгких и ЖКТ между группами выявить не удалось [5].

3. Если при аутосомно-доминантных заболеваниях давно известен факт значительной вариабельности в пенетрантности гена вплоть до «пропуска поколения», хотя и не предполагалось, что пенетрантность может быть настолько маленькой, то при аутосомно-рецессивных заболеваниях, особенно обмена веществ, она всегда считалась пренебрежимо малой, не заслуживающей внимания. Так при наследственном гемохроматозе частота гомозигот C282Y может достигать 80–100 %. Распространенность заболевания, позднее время появления клинических проявлений, с одной стороны, и наличие простых и доступных методов профилактики – с другой, заставляли думать о целесообразности популяционного скрининга. Но когда такие попытки были сделаны, оказалось, что у женщин-гомозигот по мутации C282Y пенетрантность не достигает и 2 %. Такое различие в частотах гомозигот по мутации у больных с гемохроматозом (80–100 %) и заболевания гемохроматозом при наличии гомозиготности по мутации (менее 2 % у женщин) при аутосомно-рецессивной патологии трудно было даже предположить. Лишний раз подчёркивает недостаточное понимание тонких механизмов реализации мутации в конкретном геномном окружении и условиях среды тот факт, что у мужчин-гомозигот по мутации C282Y пенетрантность составляет почти 30 % [6].

Оценка риска развития мультифакториальных заболеваний с учётом данных по полиморфизмам генов-кандидатов представляется ещё более трудной задачей.

Применение достижений современных молекулярно-генетических технологий в медицине требует чёткого понимания тех ограничений, которые обусловлены самими методами, и главное, пока недостаточными нашими знаниями о возможных механизмах реализации индивидуальной генетической программы в конкретных условиях среды и собственно невозможностью иметь полный сиквенс индивидуального генома. И даже, если полное секвенирование генома станет доступно каждому пациенту, много лет пройдёт прежде, чем мы полностью поймём роль определенных генетических факторов и

их взаимодействия с экологическими факторами в здоровье и болезни [7]. По крайней мере, до этого времени следует объединить данные генотипирования с семейным анамнезом, чтобы более корректно оценить риск развития заболевания и предложить эффективные пути индивидуальной профилактики.

Список литературы

1. F. J. D. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. J. D. Smith [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Mar. 38 (3). – P. 337–42.
2. A. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema / A. Sandilands [et al.] // Nat. Genet. – 2007. – May. 39 (5). – P. 650–4.
3. В. Н. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В. Н. Максимов [и др.] // Мед. генетика. – 2007. – № 8. – С. 21–23.
4. Ю. В. Вульгарный ихтиоз и другие ихтиозиформные генодерматозы, распространённость, патофизиологические особенности, трудности в диагностике / Ю. В. Максимова [и др.] // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. – 2001. – № 1. – С. 16–18.
5. И. В. Частота патологии органов дыхания с ОФВ1/ФЖЕЛ < 70 % у лиц с мутацией ΔF508 гена муковисцидоза в популяции г. Новосибирска / И. В. Гурина [и др.] // Материалы 17 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 96.
6. К. J. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis / К. J. Allen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Jan. 17. 358 (3). – P. 221–30.
7. A. E. The Family History – More Important Than Ever / A. E. Guttmacher [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 25. – P. 2333–2336.

DIFFICULTIES IN DISEASE DEVELOPMENT RISK ESTIMATION ON THE BASIS OF DNA-RESEARCH

Y.V. Maximova¹, A.A. Allakhverdian², V.Y. Ivas`ko¹, O.V. Lisichenko¹, V.N. Maximov^{1,2}

¹*SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth» (c. Novosibirsk)*

²*SRI therapy SD RAMS (c. Novosibirsk)*

Proband`s disease development risk estimation necessity or recurring disease in a family is constant at geneticist`s practice, and is personally viewed as one of the main aims during medical-genetic consulting. Disease etiology definition is one of the main difficulties here; it is this thing that determines the family disease recurrence.

Keywords: DNA-diagnosis, molecular-genetic technologies in medicine, genetic program

About authors:

Maximova Yulia Vladimirovna – doctor of medical sciences, professor, head of medical genetics department SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», e-mail: 164706@mail.ru

Allakhverdian Alexandra Arkadjevna – junior scientific worker, post-graduate SRI therapy SD RAMS, contact phone (383) 229-29-69

Ivas`ko Vladimir Yurjevich – student of pediatric department SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», contact phone (383) 229-29-69

Lisichenko Olga Vadimovna – medical sciences candidate, medical genetics department assistant professor SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», contact phone (383) 229-29-69

Maximov Vladimir Nikolaevich - doctor of medical sciences, leading scientific co-worker of molecular-genetic researches laboratory SRI therapy SD RAMS, contact phone (383) 229-29-69

List of the Literature:

1. Smith F.J.D. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. J. D. Smith [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Mar. 38 (3). – P. 337–42.
2. Sandilands A. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema / A. Sandilands [et al.] // Nat. Genet. – 2007. – May. 39 (5). – P. 650–4.
3. Maximov V.N. 2282del4 deletion in filaggrin gene in Novosibirsk population and in ichthyosis vulgaris patients / V.N. Maximov [[et.al.](#)] // Med. genetics. – 2007. - №8. – P. 21-23.
4. Maximova Y.V. Ichthyosis vulgaris and other genodermatoses ichthyosis forms, dissemination, pathophysiological features, diagnosis difficulties. / Y.V. Maximova [[et.al.](#)] // Dermatology and venereology sib. journ. – 2001. - №1. – P. 16-18.
5. Gurina I.V. Respiratory tract pathology frequency with OFV1/FZEL < 70 % in patients with $\Delta F508$ mucoviscidosis gene mutation of Novosibirsk population / I.V. Gurina [[et.al.](#)] // Materials of 17-th National congress on respiratory tract diseases. – Kazan, 2007. – P. 96.
6. Allen K.J. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis / K. J. Allen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Jan. 17. 358 (3). – P. 221–30.
7. Guttmacher A. E. The Family History – More Important Than Ever / A. E. Guttmacher [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 25. – P. 2333–2336.