

Генетическая паспортизация населения – новая технология профилактики и реабилитации в медицине

Акильжанова А.Р.

РГП «Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан

Государственный медицинский университет г. Семей

УДК: 614.2+575.191-616.1-006

В последние годы отмечено бурное развитие в области молекулярно-генетических технологий. Эти достижения привели к выполнению проекта «Геном человека» ("Human Genome Project"), долгосрочным исследованиям по картированию генов и определению последовательности генома человека [1-3]. Относительно простая технология, такая как полимеразно-цепная реакция (ПЦР) доступна для изучения генетических вариаций многих локусов гена с использованием ДНК, выделенной из небольшого количества тканей человека (например, букальных клеток, пятен крови, целой крови) [4]. Совершенствование генетических технологий привело к широкому разнообразию методов генотипирования, включающих ферментативные методы – различные виды ПЦР (RFLP, AFLP, лигирование, аллель-специфичные зонды и т.д.), ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Real time PCR), химические методы – секвенирование, минисеквенирование, пиросеквенирование, ДНК гибридизационный анализ, гетеродуплексный анализ, физические методы – масс-спектрометрическое секвенирование и другие [5-7]. Все больше набирающее темпы развитие генетических технологий подает большие надежды для медицины в области диагностики, лечения и профилактики болезней.

«Генетизация» медицины привела к появлению молекулярной медицины. Последняя, в свою очередь, дала начало новым направлениям медицинской науки, одним из которых является предиктивная (предсказательная) медицина [3,5,7]. Ее, в отличие от медицины лечебной и даже превентивной, уместно рассматривать как первый и наиболее ранний этап активного воздействия человека на свой организм с целью своевременной коррекции потенциально возможной патологии или патологического процесса.

Концептуальную основу предиктивной медицины составляют представления о генетическом полиморфизме. В отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающих жизнеспособность, генетический полиморфизм проявляется в фенотипе менее отчетливо. Вместе с тем, генетический полиморфизм далеко не всегда является нейтральным, значительно чаще он приводит к появлению белковых продуктов с несколько измененными физико-химическими свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности.

Расшифровка генома человека открыла возможность составить молекулярно-генетический «паспорт» каждого больного и подобрать эффективное лечение исходя из индивидуальных особенностей его генома [3,6]. Совокупность данных о присутствии в геноме индивидуума определенных точечных изменений (полиморфизмов, мутаций), или «сипов» (от англ. SNP – single nucleotide polymorphism), или индивидуальную базу ДНК-данных, отражающую уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным и мультифакториальным и другим заболеваниям образно называют «генетический паспорт человека» [3,6,8, 10]. Повсеместное внедрение в современную медицину методов молекулярной диагностики уже сделало реальной идею создания генетического паспорта. Он уже существует de facto, и число генетических тестов, составляющих его основу, быстро увеличивается. В течение жизни информацию в «генетическом паспорте» можно пополнять.

SNP – однонуклеотидные позиции в ДНК, для которых в некоторой популяции существуют различные варианты по-

следовательностей (аллели), причем редкий аллель встречается с частотой менее 1% [9]. В ходе реализации программы «Геном человека» было выявлено более 4 миллионов таких вероятных точек [1-3]. Это означает, что на каждый ген человека приходится несколько возможных полиморфизмов. Поэтому, выявив только эти места и не прибегая к полному анализу последовательности всего генома, можно дать заключение о статусе генетического аппарата индивидуума.

Особенности спектров полиморфизма разных генов в зависимости от географических условий, диеты, расовой (этнической) принадлежности и пр. указывают на действие естественного отбора, т.е. в определенных условиях полиморфизм генов может предрасполагать, либо, наоборот, препятствовать проявлению различных заболеваний. Гены, аллельные варианты которых при наличии определенных условий предрасполагают к определенным заболеваниям, получили название генов предрасположенности [6,8].

Таким образом, «гены предрасположенности» – это мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания. Именно аллельные варианты генов «предрасположенности» составляют основу таких частых мультифакториальных заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз, диабет, бронхиальная астма, опухоли и пр. Сочетания аллельных вариантов различных генов, вовлеченных в развитие каждой конкретной патологии, получили название «генных сетей» [6-8].

Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизма с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют основу предиктивной медицины.

В настоящее время, как показывает анализ мировой литературы, уже могут применяться в клинической практике около 150-200 генетических тестов и разработаны панели генетических тестов для многих наиболее частых мультифакториальных болезней [6-8].

Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуется во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. Генетическое тестирование с целью выявления наследственной предрасположенности к различным мультифакториальным болезням в России только начинается и сосредоточено в единичных медико-генетических лабораториях Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска [10].

В Казахстане проводятся отдельные исследования по выявлению генетической предрасположенности к заболеваниям [11].

Список болезней с наследственной предрасположенностью и соответствующими им генными сетями и аллельными вариантами отдельных генов, включает более 25 болезней, в том числе и такие распространенные, как ишемическую болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, гипертоническая болезнь, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, наркоманию, бронхиальную астму, остеопороз и некоторые другие.

Генетическое тестирование проводится только для тех болезней, для которых в предварительных исследованиях

среди больных уже была показана неслучайная ассоциация неполноценного аллеля с соответствующей болезнью, и были проведены подсчеты эмпирического риска развития заболевания. Важно подчеркнуть, что само наличие неблагоприятного аллеля не позволяет судить ни о времени начала заболевания, ни о его тяжести. Нельзя также утверждать, что обследуемый наверняка заболеет именно этой болезнью. Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики.

В результате обследования пациент любого возраста может получить информацию о возможном риске развития у него указанных заболеваний, а врач, принимая во внимание результаты молекулярно-генетического анализа, – разработать тактику патогенетически обоснованной упреждающей терапии, то есть внести необходимую медикаментозную коррекцию врожденного метаболического дефекта.

Так, назначение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) (angiotensin converting enzyme) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II у пациентов с выявленным DD-генотипом ACE артериальной гипертензией и начальными признаками поражения органов-мишеней обусловлено способностью этих препаратов противодействовать пролиферативным и прессорным эффектам ангиотензина II не только в сосудистой системе, но и в кардиомиоцитах [12]. Данный подход следует рассматривать как наиболее адекватную медикаментозную профилактику дисфункции и гипертрофии левого желудочка, гипертонической болезни, ИБС и застойной сердечной недостаточности у лиц с DD-генотипом ACE. Например, уже сейчас возможно прогнозировать развитие ишемической болезни сердца в результате выявления генетической предрасположенности к дислипидемии с развитием атеросклероза сосудов, к нарушению свертывающей системы крови и процесса фибринолиза, к дисфункции эндотелия и ремоделированию сосудистой стенки, гипертрофии и ремоделированию миокарда левого желудочка [13]. В ряде случаев у пациента ожидается высокий риск развития инфаркта миокарда до 40–50 лет, причем вероятность развития данной формы ИБС при определенных аллельных вариантах генов резко возрастает в случае чрезмерной физической нагрузки [14]. А генетически детерминированные венозные тромбоэмболии нередко становятся осложнениями хирургических вмешательств, переломов, приема контрацептивных препаратов [15] и т.п.

Развитие артериальной гипертензии прогнозируется с учетом возможного повышения тонуса резистивных сосудов вследствие усиления образования ангиотензина II, обусловленного генетически детерминированным возрастанием синтеза ангиотензиногена и увеличением активности ACE [12].

Известна высокая частота встречаемости аллеля E4 гена аполипопротеина E у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера [16]. Исследование аллельных вариантов указанного гена может позволить судить о риске развития болезни Альцгеймера [16].

Следует отметить, что выявление лиц группы высокого риска до появления признаков заболевания имеет принципиальное значение для правильного медико-генетического консультирования с последующим проведением своевременной и адекватной упреждающей терапии.

Установлено, что у курильщиков, имеющих делеции в генах GSTM1 и GSTT1 и, как следствие, отсутствие этих ферментов, риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов [17]. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом GSTM1 и медленной формой N-ацетилтрансферазы (NAT-2) [18].

Исследование онкогена L-MYC показало взаимосвязь его полиморфизма с развитием пролиферативных процессов, в основном, в легких и в молочных железах, а также с быстрым вовлечением в процесс метастазирования лимфатических узлов [18]. Продуктом гена CYP-19 является ароматаза. Как известно, ферментный комплекс ароматазы отвечает

за превращение андрогенов C19 в эстрогены. Изменение активности гена CYP-19 является важным механизмом аутокринной регуляции роста опухоли. Исследование аллелей генов CYP-17 и CYP-19 позволяет прогнозировать риск развития опухолей преимущественно в молочных железах [18]. Изучение аллелей гена p53 позволяет судить о полноценности его супрессорной функции в случае развития пролиферативных процессов в организме [19]. Распределение аллелей гена адренорецептора коррелирует с активностью соответствующего рецептора, а повышенная андрогенная стимуляция является одной из причин развития рака предстательной железы и характеризуется быстрым метастазированием первичной опухоли [20].

Аллельный полиморфизм многих других генных локусов обнаруживает несомненную ассоциацию с диабетом, атеросклерозом, гипертонической болезнью, ИБС, многими психическими заболеваниями.

Таким образом, в настоящее время уже на основе имеющихся данных вполне оправданно тестирование многих генов, ассоциацию аллелей которых с тяжелыми заболеваниями можно считать доказанной. Наш собственный опыт и анализ состояния проблемы в мире убеждают в том, что уже сегодня возможности предиктивной медицины весьма значительны. В ближайшие годы прогнозируется бурный рост этого нового направления.

Индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования и их сопоставления с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет осуществить раннюю диагностику генетически детерминированных многофакторных заболеваний и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

Таким образом, сегодня каждый человек может получить достаточно полную информацию об уникальных особенностях своего генома, в том числе и о состоянии своих генов «предрасположенности».

Важно отметить, что генетическая карта в полном варианте должна включать результаты исследования не только генов предрасположенности, но и бессимптомного носительства мутаций генов наиболее частых наследственных болезней (гемофилии, муковисцидоза, фенилкетонурии и др.). Кроме того, такой паспорт должен содержать информацию о карiotипе пациента, а также его уникальный генетический номер.

В ближайшем будущем такой генетический паспорт может быть рекомендован к применению в клинической практике, а генетическое тестирование станет столь же рутинным, как и другие лабораторные анализы (определение группы крови и резус-фактора, тесты на инфекционные болезни и пр.).

Согласно рекомендациям ВОЗ, генетическое тестирование должно проводиться с учетом добровольного, сознательного согласия тестируемого [21]. Формально это означает, что важная генетическая информация может быть получена сравнительно поздно, когда ее полезность для обследуемого и его близких родственников уже в значительной мере утрачена. Однако, принимая во внимание значение этих данных для здоровья ребенка, гармоничного формирования его личности, рационального питания, эффективного образования, спортивных занятий, оптимальной профориентации и пр., составление такого генетического паспорта в раннем возрасте представляется вполне оправданным уже сегодня.

Нельзя исключить, что по мере решения этических и социальных проблем, связанных с исследованиями генома человека, генетическое тестирование будет проводиться значительно чаще и в более раннем возрасте, чем рекомендуется в настоящее время.

Составление генетического паспорта любого объема для дееспособных граждан должно приветствоваться. Данный медицинский документ оказал бы существенную помощь при проведении экспертизы состояния здоровья подростков, а также оценки потенциального риска развития ряда заболеваний у юношей призывного возраста.

Чрезвычайно актуальным представляется генетическое тестирование для будущих супругов, спортсменов-профессионалов, людей экстремальных профессий и лиц, просто заинтересованных в информации о собственном геноме. Seriously обсуждается большая практическая значимость генетической карты беременной [10].

Реальная польза от генетического паспорта может быть получена только в том случае, если генетическое тестирование будет завершаться полноценной консультацией высококвалифицированного специалиста по медицинской генетике, с соответствующими рекомендациями для лечащего врача и для пациента. Эти рекомендации должны касаться не только конкретной патологии, но и носить значительно более развернутый характер, содержать информацию, необходимую для максимально эффективной полноценной и здоровой творческой жизни обследуемого. В случае установления фактов наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию особенно важной представляется разработка комплекса конкретных диагностических манипуляций и лечебно-профилактических рекомендаций, направленных на предотвращение развития прогнозируемых заболеваний у обследуемого.

В ряде случаев, особенно при досимптоматическом тестировании, полученные результаты могут повлечь за собой конкретные рекомендации по профилактике того или иного заболевания. По мере уточнения и увеличения числа генных сетей различных мультифакториальных заболеваний все более объективная информация может быть получена с помощью генетического тестирования и в отношении таких частых и трудных для лечения заболеваний как диабет, остеопороз, эндометриоз, астма, атеросклероз и многие другие. Показательно, что по инициативе Всемирной Организации Здравоохранения уже изданы серии методических рекомендаций по доклиническому выявлению лиц высокого риска тромбофилии, гиперхолестеринемии, гемохроматоза, дефицита альфа1-антитрипсина [21].

Идентификация всех генов человека, открытие с помощью биоинформатики новых генных сетей, неизмеримо увеличит возможности генетического тестирования наследственной предрасположенности и медико-генетического консультирования.

Заключение

Предиктивная медицина, то есть медицина, основанная на клиническом понимании функций генома, его составных частей - генных ансамблей и индивидуальных генов, только делает первые шаги. По мере идентификации новых генов и генных сетей, выяснения их функций с помощью протеомики, новых данных о метаболических путях, информации о молекулярных механизмах, лежащих в основе тех или иных морфогенетических процессов, равно как и отдельных заболеваний, особенно мультифакториальных, роль предиктивной медицины в здравоохранении будет стремительно возрастать.

Важно также обратить внимание на наметившийся в последнее время разрыв между реальными возможностями генетического тестирования как комплекса молекулярных методов и явным недостатком продуманных клинических рекомендаций, которыми должно завершаться каждое генетическое тестирование. Широкое привлечение к решению этих вопросов специалистов по медицинской генетике, компетентных в вопросах диспансеризации и фармакотерапии, а также врачей-клиницистов соответствующего профиля (кардиологов, онкологов, пульмонологов, акушеров-гинекологов и др.), владеющих основами профилактической (предиктивной) медицины, в настоящее время представляется особенно актуальным. Более того, следует подчеркнуть, что любое генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины оправдано лишь в том случае, когда его результаты подкреплены серьезными медицинскими рекомендациями. Само по себе генетическое тестирование, не подкрепленное квалифицированной медико-генетической консультацией, а

при необходимости, и рекомендациями соответствующих специалистов, лишено смысла и, по большому счету, может быть только вредным. В то же время необходимо учитывать возникающие этические, правовые и социальные вопросы. Необходимо научно обосновать и разработать методологические подходы к профилактике мультифакториальных заболеваний в Казахстане с позиций совершенствования медико-генетической службы, организации здравоохранения с учетом накопленного мирового опыта.

Использованная литература

- Watson JD. *The Human Genome Project: past, present and future. Science.* 1990;248: 44-49.
- Jordan E. *The Human Genome Project: where did it come from? Where is it going? Am J Hum Genet.* 1992;51:1-6.
- Hoffman EP. *The evolving genome project: current and future impact. Am J Hum Genet.* 1994;54:129-136.
- Richards B, Skoletsky J, Shuber AP, et al. *Multiplex PCR amplification from the CFTR gene using DNA prepared from buccal brushes/swabs. Hum Mol Genet.* 1993;2:159-163.
- Pritchard DJ, Korf BR. *Medical Genetics at glance.* Oxford, Blackwell Publishing, 2009, 200 p.
- Holtzman NA. *Proceed with Caution: Predicting Genetic Risks in the Recombinant DNA Era.* Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press; 1989.
- Hubbard R, Wald E. *Exploding the Gene Myth.* Boston, Mass: Beacon Press; 1993.
- Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of Genetic Epidemiology.* New York, NY: Oxford University Press; 1993.
- Brookes AJ. *The essence of SNP. Review. Gene* 1999;234(2):177-186.
- Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. *Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину.*—СПб: Интермедика, 2000.— 271 с.
- Святцова Г.С. *Медико-генетическая служба Республики Казахстан. Материалы I Республиканского съезда медицинских генетиков Казахстана, Алматы, 2009, с 12-14.*
- Zak I, Niemiec P, Sarecka B, Balcerzyk A, Cierniewski Z, Rudowska E, Dylag S. *Carrier-state of D allele in ACE gene insertion/deletion polymorphism is associated with coronary artery disease, in contrast to the C677-->T transition in the MTHFR gene. Acta Biochim Pol.* 2003;50(2):527-34.
- Gruchala M, Ciećwierz D, Ochman K, Wasag B, Koprowski A, Wojtowicz A, Dubaniewicz W, Targoński R, Sobiczewski W, Grzybowski A, Romanowski P, Limon J, Rynkiewicz A. *Left ventricular size, mass and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. Clin Chem Lab Med.* 2003 Apr;41(4):522-8.
- Montgomery H, Clarkson P, Bornard M et al. *Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. Lancet* 1999;353:541-545.
- Lee CH, Hankey GJ, Ho WK, Eikelboom JW. *Venous thromboembolism: diagnosis and management of pulmonary embolism. Review. Med J Aust* 2005;182(11):569-574.
- Xin XY, Ding JQ, Chen SD. *Apolipoprotein e promoter polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: evidence from meta-analysis. J Alzheimers Dis.* 2010 Jan;19(4):1283-94.
- Miller DP, Neuberg D, de Vivo I, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC. *Smoking and the risk of lung cancer: susceptibility with GSTP1 polymorphisms. Epidemiology* 2003;14(5):545-551.
- Tempfer CB, Schneeberger C, Huber JC. *Applications of polymorphisms and pharmacogenomics in obstetrics and gynecology. Pharmacogenomics.* 2004 Jan;5(1):57-65.
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. *TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010 Jan;2(1):a001008.
- Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Moraes A, Oliveira J, Lopees C. *Steroid hormone genotypes ARStul and ER325 are linked to the progression of human prostate cancer. Cancer Genet Cytogenet.* 2003 Mar;141(2):91-6.
- Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения - <http://www.who.int/whosis/en/>