Э.К. Хуснутдинова

МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА – МЕДИЦИНА XXI ВЕКА

И физические данные и психика человека подвержены генетической вариации. Эта вариация может быть фатальной или управляемой в зависимости от того, насколько понятны ее происхождение и причины. В принципе любой результат деятельности генов может быть усилен или подавлен влияниями среды, хотя на практике это далеко не всегда возможно из-за нашего незнания.

Ф. Добжанский

Аннотация. *В статье поднимается актуальная проблема современности, связанная со здоровьем человека. Автор подчеркивает, что здоровье или предрасположенность к различным заболеваниям каждого человека в значительной мере зависит от его генетических особенностей. Расшифровка структуры генома открыла молекулярные причины развития наследственных заболеваний, разработки новых стратегий их диагностики и лечения.*

Ключевые слова*: молекулярная медицина, генетические особенности, диагностика, внешняя среда, наследственные особенности, ДНК, спектр мутаций, биохимия и генетика.*

Abstract. *The article raises the urgent problem of modernity related to human health. The author emphasizes that health or predisposition to various diseases of every person largely depends on its genetic characteristics. Decoding the genome opened the molecular causes of hereditary diseases, the development of new strategies for their diagnosis and treatment.*

Keywords*: molecular medicine, genetic features, diagnosis, external environment, hereditary characteristics, DNA mutational spectrum, biochemistry and genetics.*

Здоровье или предрасположенность к различным заболеваниям каждого человека в значительной мере зависит от его генетических особенностей. Расшифровка структуры генома человека открыла недоступные ранее возможности понимания молекулярных причин развития наследственных заболеваний, разработки новых стратегий их диагностики и лечения.

Всего известно 6000 наследственных заболеваний, из них 2000 - тяжелых инвалидизирующих расстройств. До недавнего времени были изучены главным образом, так называемые моногенные заболевания, то есть такие, которые возникают при нарушении работы одного гена. Таких заболеваний известно немногим более тысячи. К ним относятся гемофилия - нарушение свертываемости крови, фенилкетонурия - нарушение обмена веществ, приводящее к умственной отсталости, некоторые формы врожденной глухоты и другие болезни. Это редкие патологии - ими страдает в общей сложности около 5% новорожденных. Однако большинство заболеваний связаны с одновременным нарушением работы нескольких генов и определенными воздействиями внешней среды. Поэтому эти заболевания называют мультифакториальными. В той или иной мере наследственные особенности человека влияют на его восприимчивость или устойчивость к большинству заболеваний, в том числе и инфекционным. В конечном итоге здоровье или болезнь - результат взаимодействия наследственных задатков и среды. Геномные исследования сделали возможным диагностировать наследственную предрасположенность к ряду заболеваний на любой стадии развития организма. Это очень важно ввиду тенденции к расширению объемов пресимптоматической, дородовой и преимплантационной (предшествующей внедрению зародыша в матку) диагностики. Для такой диагностики проводится анализ ДНК, получаемой обычно из крови или других биологических образцов индивида.

Главное преимущество ДНК-диагностики состоит в том, что она позволяет установить первопричину заболевания - нарушение структуры гена. В настоящее время с помощью ДНК-диагностики можно выявлять более 2500 наследственных болезней. Около 250 наиболее распространенных из них диагностируются в России.

Ранняя ДНК-диагностика позволяет провести профилактическое лечение и не дать болезни проявиться. Например, при фенилкетонурии (наследственном нарушении обмена веществ, приводящем к слабоумию) мутации нарушают работу

гена, контролирующего один из этапов метаболизма - превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин. Болезнь проявляется, когда ребенок получает поврежденный мутантный ген от обоих родителей. Если хотя бы один из пары генов нормален, то человек остается здоровым. Частота появления больных с фенилкетонурией, то есть людей, несущих мутации в обеих копиях гена, составляет 1:10-17 тыс. рождений, а частота скрытого носительства болезнетворного аллеля 1:100. Так как болезнь встречается достаточно часто, всех новорожденных тестируют на наличие этого заболевания. Рано назначенное лечение (специальная диета) позволяет предотвратить болезнь или значительно облегчить ее течение.

Большинство таких мутаций на протяжении многих поколений передаются из поколения в поколение, сохраняясь в популяции. В каждой популяции, у каждого народа, свой спектр характерных мутаций. Например, среди народов Волго-Уральского региона фенилкетонурия особенно часто встречается среди русских. Молекулярно-генетический анализ, проведенный Институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, показал, что большинство случаев заболевания в русских семьях вызывается одной и той же мутацией, принесенной сюда переселенцами из Северной Европы. Распространенность этой мутации связана с так называемым "эффектом основателя" — присутствием мутантного гена у одного или нескольких членов небольшой предковой группы, давшей начало современной популяции. В семьях других национальностей этого региона фенилкетонурия вызывалась несколькими различными мутациями. Полученные данные позволили разработать схему дородовой диагностики этого заболевания в Волго-Уральском регионе России.

Население Волго-Уральского региона, находящегося на границе Европы и Азии, неоднородно по своему этническому составу. Сегодня здесь проживают представители тюркской ветви алтайской языковой семьи (башкиры, татары, чуваши), финно-угорской ветви уральской языковой семьи (марийцы, мордва, удмурты, коми) и славянской ветви индоевропейской языковой семьи (русские). Поэтому здесь встречаются мутации различного происхождения, а частота и спектр мутаций у больных разных этнических групп довольно своеобразны и отличаются от других регионов России.

Это касается и тяжелого аутосомно-рецессивного заболевания - болезни Вильсона-Коновалова. При этом заболевании нарушен медно-белковый обмен. К болезни приводит нарушение работы гена, кодирующего медь-транспортную АТФазу - фермент, участвующий в обмене меди. В организме больных накапливается медь, что приводит в результате ее токсического воздействия к поражению печени и головного мозга. Болезнь долгое время протекает скрыто, а ранние проявления ее весьма многообразны. Это затрудняет постановку диагноза - а ведь чем раньше поставлен диагноз, тем больший эффект может дать лечение. Методы молекулярной диагностики болезни Вильсона-Коновалова дают возможность поставить правильный диагноз на любой стадии заболеваний независимо от наличия или отсутствия у больного клинических и биохимических изменений. В настоящее время известно более 100 различных мутаций, приводящих к этой болезни. Спектр мутаций, вызывающих заболевание, в различных популяциях неоднороден. У больных русского происхождения наиболее распространена мутация, встречающаяся во многих европейских популяциях. А у больных татарской национальности, кроме общераспространенных, была выявлена мутация, не описанная ранее ни в одной из исследованных популяций мира.

Распространенность любой мутации указывает на время ее появления. Очевидно, что древнейшие мутации, возникшие на ранних этапах формирования человечества, встречаются во многих популяциях. В некоторых этнических группах, наряду с общераспространенными, могут встречаться также "молодые" мутации, характерные только для данной группы. Болезнь Вильсона-Коновалова встречается по всему свету, причем у некоторых народов особенно часто. Например, у евреев-ашкенази частота его в 30 раз превышает среднемировую. Но "татарская" мутация нигде больше не обнаружена, что свидетельствует о ее

недавнем происхождении. Обнаружены популяционные особенности в спектре и частоте мутаций и для такого тяжелого заболевания как муковисцидоз. Это одно из самых распространенных моногенных наследственных заболеваний у представителей белой расы. К нему приводят мутации в гене белка, участвующего в переносе ионов хлора через клеточную мембрану. Болезнь характеризуется нарушением секреции эндокринных желез жизненно важных органов с поражением дыхательного и желудочно-кишечного трактов. У больных из Башкортостана обнаружено 17 мутаций, связанных с этим заболеванием, а всего в мире таких мутаций описано более тысячи. "Европейская" мутация найдена у русских и татар, а "тюркская" - у татар и башкир. Эти этнические особенности в спектре и частоте мутаций необходимо учитывать при диагностике муковисцидоза.

Изучение молекулярных причин моногенных наследственных заболеваний и болезней с наследственной предрасположенностью в различных по генетической структуре популяциях представляется одной из важных проблем медицинской генетики. Результаты подобных исследований могут послужить теоретической и методической основой для точной диагностики и профилактики ряда наследственной патологии в конкретном регионе.

Как уже упоминалось выше, многие заболевания зависят от взаимодействия множества факторов, как наследственных, так и средовых. К таким заболеваниям относятся диабет, ишемическая болезнь сердца, эссенциальная гипертензия, бронхиальная астма, алкогольный психоз, наркомании. В результате исследований выявлены возможные гены предрасположенности к этим заболеваниям. При наличии патогенных мутаций в этих генах человек не обязательно заболеет, но риск развития заболевания для него будет повышен. Предрасположенность к этим заболеваниям возникает при генетически обусловленных нарушениях регуляции нервных процессов, обмена веществ, например, обмена липидов или углеводов, или при определенных характеристиках работы систем обезвреживания (детоксикации) чужеродных веществ в организме.

Показано, что при снижении активности детоксификационной функции плаценты (она связана с ферментом со сложным названием "плацентарная глютатион-метионинтрансфераза") возрастает риск ранних спонтанных абортов.

Генетические детерминированный уровень активности глютатионтрансфераз влияет и на риск развития различных форм рака. Например, сочетание определенных мутаций приводит к увеличению риска развития рака груди у женщин в 3-10 раз. Если носительница этих мутаций курит, то риск возрастает в 40 раз.

Влияют гены и на эффективность лечения различными препаратами. Так, лечение эндометриоза – заболевания, встречающегося почти у 10% женщин белой расы – широко используемым препаратом циклофероном у части больных безрезультатно по причинам генетического характера.

Мультифакториальные заболевания отличаются от моногенных тем, что связь между генетическими особенностями и вероятностью развития болезни для них гораздо сложнее. В разных популяциях заболевание может вызываться своеобразной комбинацией генетических и средовых факторов. Вклад генетических факторов может во многом зависеть от условий среды и от образа жизни человека. Для многих заболеваний уже найдены гены, нарушение работы которых приводит к развитию этих заболеваний или повышает риск их возникновения. Выявление таких генов позволяет перейти к изучению процесса развития заболевания на молекулярном уровне. В настоящее время в отделе геномики Института биохимии и генетики найдены гены предрасположенности к развитию многих мультифакториальных заболеваний – бронхиальной астмы, остеопороза, псориаза, рака молочной железы, гипертонии, шизофрении.

Один из наиболее изученных – ген APOE, кодирующий белок аполипопротеин Е. Аполипопротеины участвуют в транспорте липидов и во многих других важных клеточных процессах.

У большинства людей встречается вариант гена, называемый APOE3. Но у

части людей найден другой вариант, APOE4, отличающийся от APOE3 всего одной буквой-нуклеотидом. Это приводит к замене одной-единственной аминокислоты в белке, кодируемом этим геном. Вариант APOE4 является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

У европейских народов APOE4 распространен с частотой около 10-15%. А вот у племен охотников-собирателей Африки и Америки этот вариант встречается в 3-4 раза чаще, и с болезнью Альцгеймера, видимо, не связан. Возможно, особенности диеты охотников- собирателей (например, очень низкий уровень холестерина) делают APOE4 не только не вредным, но даже полезным (он усиливает поглощение холестерина в кишечнике). Недавно группа швейцарских ученых показала, что APOE4 неблагоприятно влияет липидный обмен только у тех, кто ведет малоподвижный образ жизни. У людей, более активных физически, липидный профиль от генотипа APOE не зависел.

Хотя определить все гены предрасположенности к заболеваниям для каждого человека пока невозможно, уже сейчас технически доступно проводить индивидуальные анализы по нескольким десяткам генов. То есть можно создать "генетический паспорт" для желающих знать свои генетические характеристики. В таком "паспорте" должна быть записана информация о наличии у человека мутаций в генах наследственных болезней и в генах предрасположенности к многофакторным заболеваниям. В некоторых странах Запада генетическое тестирование проводится по медицинским показаниям или просто в качестве платной услуги. Информация, содержащаяся в генетическом паспорте, должна представлять такую же врачебную тайну, как и результаты любых других медицинских обследований. Генетическое тестирование в медицинских целях может проводиться только при добровольном согласии или желании самого обследуемого.

Зачем нужен генетический паспорт и какие гены при этом необходимо тестировать? Например, в Америке введено генетическое тестирование военнослужащих. Генетическое описание, сохраняющееся в специальной базе данных, позволяет идентифицировать человека гораздо точнее, чем надетый на руку жетон.

Если генетический паспорт необходим для здорового молодого человека, желающего знать, какие болезни могут ожидать его в будущем и как предотвратить их развитие, прежде всего, нужно составить его родословную и посмотреть, чем болели его родственники. Определение носительства мутаций, связанных с моногенными болезнями (такими как фенилкетонурия, муковисцидоз), может проводиться в том случае, если в семье имеются подобные больные или же заболевание встречается с высокой частотой среди людей той этногеографической группы или того географического региона, в котором живет обследуемый. Если среди родственников обследуемого присутствует более одного больного с одинаковым мультифакториальным заболеванием, необходимо проанализировать гены предрасположенности к развитию данного заболевания. При наличии каких-то факторов риска, связанных с профессией или с особыми условиями среды, необходимо провести тестирование генов, имеющих отношение к развитию болезней, провоцируемых именно этими факторами.

Максимальная выгода от генетического паспорта может быть получена в том случае, если генетическое тестирование будет завершаться полноценной консультацией высококвалифицированного специалиста по медицинской генетике вместе с семейным врачом. Работы по генетической паспортизации уже начались. Они получили финансовую поддержку в некоторых штатах США, в Ирландии, Финляндии. Большие средства на генетическое тестирование населения с 7-летнего возраста выделы правительством Эстонии. Эти работы сопровождаются публикациями в средствах массовой информации, обсуждениями этических и социальных проблем генетического тестирования, его правовых аспектов.

В России также ведутся некоторые исследования в этом направлении: в Москве, в Санкт- Петербурге, Томске, Новосибирске и в Институте биохимии и генетики Уфимского Научного Центра РАН.

Однако для введения в жизнь генетической паспортизации необходимо не только наличие геномных технологий и спроса на такого рода услуги. Нужны квалифицированные специалисты-генетики, нужны врачи, способные правильно интерпретировать результаты генетического анализа. Кроме того, общество должно решить множество социальных и правовых вопросов, касающихся интерпретации и применения результатов генетического тестирования, их конфиденциальности.

Развитие геномики ведет к тому, что медицина грядущего века будет основана на знании индивидуальных особенностей генома каждого человека. А это даст возможность во многих случаях подобрать меры лечения и профилактики заболеваний, то есть сохраняющие здоровье условия среды, о незнании которых писал четверть века назад генетик Феодосий Добжаиский.