

Генетические анализы в медицине — современные возможности и перспективы

А.А. Абрамов

РМЖ. — № 20, 2011. — Мать и дитя. Акушерство и гинекология

Бурное развитие молекулярно-генетических методов в последнее время позволило ставить вопрос об индивидуальном генетическом анализе, направленном на поиск определенных взаимосвязей с рядом заболеваний (инфаркт миокарда, сахарный диабет, ожирение и др.). В дополнение к этому стало возможным проведение анализа на многие моногенные формы заболеваний.

Одним из острых вопросов в настоящее время является интерпретация полученных данных. «Хорошим тоном» считается в отчете о проведенном анализе приводить ссылку на конкретные работы, в которых была доказана связь с заболеванием. Однако, даже имея такие данные при определении рисков предрасположенности, встает вопрос о заключении и рекомендациях. Тем более, что многие компании предлагают данные исследования напрямую потребителю. Получив результаты анализа, люди не всегда могут найти в нем необходимую информацию или, во всяком случае, их ожидания могут быть обмануты. Поскольку во многих случаях в заключении отражены только общие рекомендации, участие врача в объяснении значимости анализа играет весьма важную роль.

Генетический анализ — это мощный, но сложный инструмент. И правильное его использование может принести существенную пользу в поддержании здоровья населения, тогда как в ряде случаев генетический анализ может быть просто бесполезной игрушкой.

Возникает вопрос: а что могут дать генетические анализы населению? Ответ не так прост, как кажется на первый взгляд. Генетические анализы могут отличаться по типу информации, которую они несут.

Если мы говорим о моногенных формах наследственных заболеваний, в этом случае генетические анализы конкретных мутаций однозначно говорят о повреждении конкретного гена, которое приводит к различным нарушениям в структуре белка, кодируемого этим геном. В настоящее время по многим моногенным формам наследственных рецессивных заболеваний охарактеризованы основные мутации, понятна их роль в развитии заболевания и тяжесть течения заболевания. Проводя анализ на присутствие таких мутаций в геноме пользователя, можно оценить статус носительства данных наследственных заболеваний, определить вероятность передачи таких поврежденных генов потомству. При выявлении гомозиготных форм можно говорить о наличии наследственного заболевания, определить тяжесть течения такого заболевания, дать рекомендации по профилактике. Ряд таких заболеваний проявляется с возрастом, в определенных случаях, при наличии провоцирующих факторов. Таким образом, мы можем заблаговременно повлиять на организм и не допустить развития заболевания.

Однако большинство наследственных заболеваний встречается весьма редко и пациенты обычно не выражают большого беспокойства по их поводу. Уже давно было замечено, что многие распространенные заболевания, такие как бронхиальная астма, сахарный диабет 1 и 2-го типа, некоторые виды рака, сердечно-сосудистые заболевания и многие другие, проявляются в одних семьях более часто, а в других реже. Почему это может происходить? В некоторой степени можно полагать, что факторы окружа-

ющей среды, питание, образ жизни, принятый в некоторых семьях, и являются теми определяющими факторами, которые приводят к развитию этих заболеваний. В таком случае было бы проще просто бороться с ними: выявить эти неблагоприятные факторы и дать четкие рекомендации по образу жизни, которые могут предотвратить развитие заболевания. Такая работа была проведена и проводится в настоящее время. Однако мы наблюдаем, что во многих случаях люди, тщательно соблюдающие рекомендации Минздрава, все равно не могут избежать болезней, в то время как люди, ведущие нездоровый образ жизни, не болеют. Все это приводит к тому, что многие люди разочаровываются в подобном способе профилактических мер и действий. Поэтому важно помнить о генетике. Исследования последних лет показали, что многие болезни имеют генетическую предрасположенность. По этим заболеваниям начался активный поиск генетических различий, которые обуславливают развитие заболевания, зачастую в связях с провоцирующими факторами среды. Такие исследования выявили, что существует множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), не приводящих зачастую к изменению функций кодируемых белков, но при этом имеющих четкие ассоциации с заболеваниями.

На данный момент такие исследования продолжают проводиться. Они направлены на изучение связи полиморфизмов с конкретным заболеванием и оценку степени этой связи. Она обычно выражается в степени увеличения риска развития данного заболевания и рассчитывается исходя из того, как часто встречается данный полиморфизм у больных по сравнению со здоровыми — например, наличие дефектного варианта полиморфизма гена, кодирующего фактор роста TGF β , увеличивает вероятность развития рака молочной железы примерно на 7% при наличии 1 копии и на 17% в случаях, когда дефектны обе копии гена. Стоит отметить: достоверность данных о связи в значительной степени зависит от объема исследуемой выборки; в большинстве случаев считается значимой выборка от 1000 человек. Кроме того, важно, чтобы результаты конкретного исследования были подтверждены другой работой. При этом существует еще и определенная роль популяционных вариаций, и исследования, проведенные на азиатской группе обследуемых, не всегда и не в полной мере соответствуют данным, полученным у европеоидной популяции. Это, несомненно, большая развивающаяся область, которая только при правильном грамотном анализе данных может дать реальный практический результат. И тогда будет понятно, что у человека, который подвергает свой организм риску, ведя неправильный образ жизни, риск компенсируется удачным вариантом генетических полиморфизмов, тогда как другой генетический профиль говорит о повышенном риске развития ряда заболеваний (например, рака легкого) и при сочетании с курением существенно увеличивает риск заболевания.

Так что, получив свой генетический профиль, люди могут более требовательно относиться к соблюдению рекомендаций Минздрава и не будут задавать вопросы о курящих, но не болеющих друзьях, понимая и оценивая свой собственный риск.

Хотелось бы подробнее остановиться на тех заболеваниях, данные о связи с которыми уже подтверждены многими исследованиями и имеют все основания внедряться в клиническую практику. Такие заболевания можно разделить на несколько групп.

Первая большая группа – это онкологические заболевания. Причем существуют и так называемые наследственные онкологические заболевания (например, мутация хотя бы в одной копии гена APC приводит к развитию рака толстого кишечника к 40 годам). Но такие наследственные изменения обычно объясняют не более 5–10% всех случаев в конкретной нозологии, тогда как 90–95% не имеют явной наследственной предрасположенности. И тут опять на первый план выходит анализ связи полиморфизмов с заболеваниями. На данный момент достоверно доказана связь делеции одного нуклеотида в гене СНЕК2 с двукратным увеличением риска развития рака молочной железы. Достоверные сведения существуют еще по многим SNP. Имеются подтвержденные данные и по меланоме, раку легкого, хроническому лимфоцитарному лейкозу, колоректальному раку и др. При этом данные постоянно дополняются и обновляются, и уже в ближайшее время этот список можно будет расширить.

Получив данные о генетическом профиле, можно будет, следуя конкретным рекомендациям, уменьшить этот риск и свести его к общепопуляционному.

Другая большая группа заболеваний, имеющих ассоциированные полиморфизмы, – заболевания сердечно-сосудистой системы. В настоящее время имеются достоверные данные о связи SNP с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, мерцательной аритмией, артериальной гипертензией и заболеванием периферических артерий. Располагая данными по генетическому анализу, можно оценить индивидуальный риск развития данных заболеваний, дать заключения и рекомендации как по образу жизни, так и по профилактическим мерам, направленным на снижение этого риска.

Отдельно рассматривается группа полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями эндокринной системы, – сахарный диабет 1 и 2-го типа и ожирение. Взаимосвязь этих заболеваний с наследственностью отмечалась давно, а теперь результаты современных исследований выявили ряд полиморфизмов, имеющих четкую ассоциацию с ними (для диабета 1-го типа это гены комплекса гистосовместимости (МНС) и ряд других генов, таких как RTPN22 и CTLA4). Для диабета 2-го типа таких ассоциированных генов было найдено около 50, 3 из них охарактеризованы полностью: это Кальпанин 10, ген PPARG и TCF7L2.

В настоящее время можно вспомнить о таких заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера с поздней манифестацией, возрастная макулярная дегенерация, бронхиальная астма, экссудативная глаукома, рассеянный склероз, остеоартрит, псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, язвенный колит и так далее. Этот список можно продолжать, так как данные о новых связях поступают постоянно.

Важно отметить, что не только связь с заболеваниями является ценной информацией для врачей и пациентов. Интересные и ценные данные получают исследователи при анализе связи полиморфизмов с реакцией на некоторые лекарственные препараты. Имеются данные о том, как будет реагировать организм на конкретный препарат при наличии конкретных полиморфизмов. Например, анализ нескольких полиморфизмов дает информацию о том, насколько чувствителен организм к варфарину – широко используемому в лечении или профилактике патологическо-

го тромбообразования при ряде заболеваний, из чего можно сделать вывод, какая дозировка препарата будет более эффективна.

Побочные действия препаратов давно волнуют фармацевтов: почему в одних случаях препарат переносится нормально, а в других возникают неприятные, а иногда и тяжелые побочные эффекты? Так, широко применяемые для снижения уровня холестерина статины в 5–10% случаев сопровождаются мышечной болью и повреждением мышечной ткани (так называемая статинная миопатия). Имеются подтвержденные данные, указывающие на связь полиморфизма в гене SLCO1B1 с таким проявлением. Получая такие данные, врач может более грамотно назначать препараты, варьируя дозировки либо подбирая альтернативные препараты. Характерна в этой связи и реакция на кофеин – от скорости его метаболизма зависит длительность воздействия на организм. Так, показано, что существуют варианты гена CYP1A2, ассоциированные с медленным метаболизмом кофеина, что, в свою очередь, примерно в 7 раз увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Кто-то может сказать: медицина столько лет обходилась без генетических анализов; кто-то заметит, что в ряде случаев рекомендации после такого исследования сводятся к профилактическим мерам, давно пропагандируемым Минздравом; кто-то будет указывать на низкую частоту встречаемости наследственных заболеваний. Возможно, все эти возражения и имели под собой рациональное зерно в прошлом веке, однако сейчас, во времена стремительно развивающихся технологий, мы можем получать ценную информацию при помощи генетических исследований, и наша главная задача – правильно ей воспользоваться. Ведь предупрежден – значит вооружен. В дальнейшем, когда при помощи генетики будут раскрыты механизмы заболеваний, станет ясно, почему при одном варианте полиморфизма болезнь развивается, а при другом – нет.

Очевидно, что такие знания позволят находить новые подходы к лечению заболеваний. Генетика уже перестала быть академической наукой, она прочно сплетается с практической медициной. Уже сегодня ряд хирургических операций в онкологии проводится после определения конкретных мутаций и объем оперативного вмешательства напрямую зависит от типа обнаруженной мутации, а в ближайшей перспективе любые манипуляции и тактику лечения можно будет регламентировать в зависимости от индивидуального генетического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Cecile JW Janssens*, Cornelia M van Duijn: An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing. Janssens and van Duijn Investigative Genetics 2010, 1:10
2. Pascal Borry & Martina C. Cornel & Heidi C. Howard: Where are you going, where have you been: a recent history of the direct-to-consumer genetic testing market J Community Genet (2010) 1:101–106
3. BarthaMariaKnoppers, Denise Avard, Heidi CarmenHoward: Direct-to-consumer genetic testing:drivingchoice? Expert Rev. Mol. Diagn. 10(8), 965–968 (2010)
4. Cinnamon S. Bloss Ph.D., Nicholas J. Schork Ph.D., and Eric J. Topol, M.D.Effect of Direct-to-Consumer GenomewideProfiling to Assess Disease Risk T h e new engl j med 364;6 nejm.org 524 february 10, 2011
5. Justin P. Annes, M.D., Ph.D., Monica A. Giovanni, M.S., C.G.C., and Michael F. Murray, M.D.: Risks of PresymptomaticDirect-to-Consumer Genetic Testing. T h e new engl j med 363;12 nejm.org september 16, 2010
6. Jeffrey N. Weitzel, MD1; Kathleen R. Blazer, EdD, MS, CGC2; Deborah J. MacDonald, PhD, RN, APNG3; Julie O. Culver, MS, CGC4; Kenneth Offit, MD, MPH: Genetics, Genomics, and Cancer Risk AssessmentState of the Art and Future Directions in the Era of Personalized MedicineCA CANCER J CLIN 2011;00:000–000
7. ГрегГибсон: Во всем виноват геном.Эксмо, 2010